

# **Probiotika og mælkesyreholdige produkter til behandling af bakteriel vaginose - et litteraturstudie**



**Forskningstræningsopgave**

**Maria Goul Bjerrum Andersen, Mascha Vollmer og Ida Kolind Christensen**

**FT 60 – efterår/vinter 2023/2024**

**Vejleder: Annemette Bondo Lind**

## Introduktion

Bakteriel vaginose er den hyppigste årsag til unormalt vaginalt udflåd hos kvinder i den fertile alder med en estimeret prævalens på 10-15 % i Skandinavien (<sup>1</sup>). Tilstanden er karakteriseret ved en forskydning i balancen i den vaginale bakterieflora fra en dominans af gavnlige lactobaciller til en overvækst af patogene anaerobe mikroorganismer som *G. vaginalis*. Mens lactobacillus arter producerer bl.a. mælkesyre og hydrogenperoxid, der er med til at opretholde et surt miljø, fører de anaerobe bakterier til frigivelsen af såkaldte aminer, der er basiske og medfører et karakteristisk ildelugtende udflåd (<sup>1 2 3</sup>) Baggrunden for bakterieforskydningen er ukendt. Ca. 50 % af kvinderne er symptomatiske med gener i form af tyndt, ildelugtende udflåd, kløe og svie. Udover fysiske gener er tilstanden relateret til øget risiko for bl.a. seksuelt overførbare sygdomme, for tidlig fødsel og postoperative komplikationer efter gynækologiske operationer (<sup>3 4 5</sup>)

Diagnosen stilles på baggrund af *Amsel kriterier* (3 ud af 4 af følgende: 1) homogent, mælkeagtigt udflåd, 2) påvisning af "clue cells" ved mikroskopi, 3) fiskelugt ved tilsætning af 10 % kaliumhydroxid (KOH), 4) vaginal pH > 4,5) (<sup>4 5</sup>). Herudover kan *Nugent score* anvendes; en laboratoriebaseret gramfarvning af vaginalsekret, der gør det muligt rent morfologisk at bestemme den relative tilstedeværelse af forskellige bakterier (lactobaciller mod *G. vaginalis* og andre anaerobe bakterier) (<sup>4</sup>).

Standard behandling af bakteriel vaginose er antibiotika (Metronidazol, Clindamycin) administreret enten oralt eller vaginalt (<sup>3 5</sup>). Denne behandling er effektiv på den korte bane men begrænset af manglende genopretning af den vaginale normalflora - med dominans af gavnlige lactobacillus arter - og dermed risiko for tilbagefald. Recidivraten er vist at være op mod 50-80 % indenfor 6-12 måneder efter endt behandling (<sup>6 7</sup>). Det er således én af de største udfordringer ved tilstanden og noget, der fortsat efterlyses en optimal strategi imod. Udover manglende genopretning af den normale vaginalflora har antibiotikaresistens og biofilmdannelse været foreslået som medvirkende årsager til den høje recidivrate (<sup>3 4 6 7</sup>).

Det er vigtigt, at få belyst alternative behandlingsmetoder til antibiotikabehandling, både for at mindske resistensudvikling, men også for at nedsætte risikoen for tilbagefald.

Probiotika indeholder stammer af levende lactobaciller (mælkesyrebakterier), som kan administreres enten oralt eller vaginalt med det formål at genoprette et sundt vaginalt mikrobiom. Brugen i forbindelse med bakteriel vaginose har længe været undersøgt både i forhold til behandling og forebyggelse af tilbagefald(<sup>2 3 4</sup>), dog uden at det foreløbigt har medført konsensus i forhold til implementering i klinikken. Mælkesyre (lactic acid) er et andet produkt, der har været evalueret i relation til bakteriel vaginose. Mælkesyre er én af de substanser, der produceres af de gavnlige

lactobaciller. Det hjælper til at bevare den lave pH i vagina, hvilket bidrager til et ugunstigt miljø for de patogene bakterier associeret til bakteriel vaginose (<sup>3</sup>).

### **Formål**

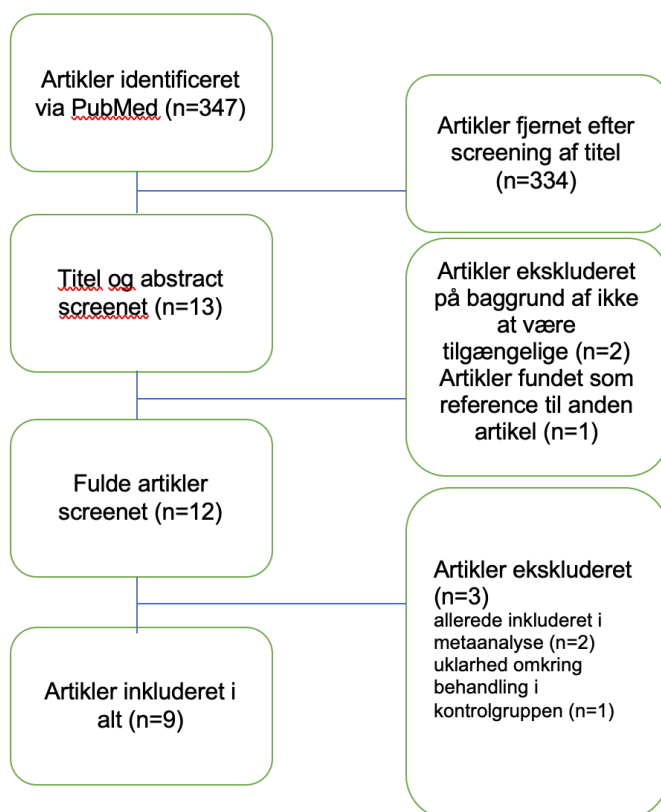
Formålet med dette studie er at undersøge evidensen for anden type behandling af bakteriel vaginose end antibiotika med primært fokus på probiotika.

## Metode

Litteratursøgning til denne artikel blev foretaget via PubMed. Vi foretog to søgninger mandag d. 7. november med søgetermerne "bacterial vaginosis probiotics" og "bacterial vaginosis lactic acid".

Inklusionskriterierne for artiklerne var artikler skrevet inden for de sidste 10 år, engelsksprogede artikler, meta-analyser, reviews og RCT-studier. Studierne skulle desuden sammenligne effekten af probiotika eller mælkesyre (lactic acid) med placebo eller antibiotika hos raske, ikke-gravide kvinder. Den første søgning med søgetermerne "Bacterial vaginosis probiotics" gav 247 resultater. Den anden søgning med søgetermerne "bacterial vaginosis lactic acid" gav 100 resultater. Der blev derfor i alt fundet 347 artikler. Herefter gennemlæste gruppemedlemmerne artiklernes overskrifter og udvalgte 13 artikler til gennemlæsning. 2 studier blev ekskluderet, da det ikke var muligt at fremskaffe artiklerne i deres fulde længde. Desuden blev artiklen "Randomized Trial of Lactin-V to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis" fundet som reference til artiklen "Effectivity and efficacy probiotics for bacterial vaginosis treatment: meta-analysis". Herefter blev 12 artikler gennemlæst. To artikler blev ekskluderet, da de allerede var inkluderet i en metaanalyse. En artikel blev ekskluderet på baggrund af uklarhed om behandlingen i kontrolgruppen. I alt blev der inkluderet 9 artikler.

Figur 1 flowchart



# Resultater

Tabel 1: artikler om probiotika

Studie	Type af studie	n	Resultater
Chen et al. (2022), Kina	Metaanalyse	20 studier  n=2093	Bedre effekt af probiotika + antibiotika end af antibiotika alene.  Ingen forskel i effekten af probiotika som monoterapi og antibiotika som monoterapi.  Effekten af probiotika som monoterapi er bedre end placebo.  Bedre effekt af oral end vaginal behandling. Højdosis probiotika mere effektivt end lavdosis.
Wang et al. (2019), Kina	Metaanalyse	10 studier  n=2321	Bedre effekt af probiotika som monoterapi end placebo.  Behandlingen med probiotika EFTER antibiotika havde kun kortvarig effekt.
Li et al. (2019), Kina	Review og metaanalyse	14 studier  n=1372	Ingen statistisk signifikant forskel mellem effekten af monoterapi med probiotika ift. monoterapi med antibiotika.  Ingen statistisk signifikant forskel mellem monoterapi med antibiotika og antibiotika + probiotika.  Antibiotika + probiotika så dog ud til at være mere effektivt end antibiotika som monoterapi.
Tidbury et al. (2021), Schweiz	Review	33 studier	Bedre behandlingseffekt af oral probiotika ift placebo

			<p>Reduktion af recidivrisiko ved forebyggende behandling med probiotika</p> <p>Bedre effekt af vaginal mælkesyregel end placebo</p>
Laue et al. (2018), Tyskland	RCT	n=36	Probiotika mere effektivt end placebo ved opfølgning efter 4 uger.
Cohen et al. (2020), USA	RCT	n=228	<p>Signifikant reduktion af recidivrate indenfor 12 uger ved behandling med probiotika sammenlignet med placebo efter endt antibiotikakur.</p> <p>Øget mængde lactobaciller i vaginalsekret efter både 12 og 24 uger i probiotika-gruppen.</p>
Abbe et al. (2023), USA	Review		<p>Modstridende resultater.</p> <p>Fortsat utilstrækkelig evidens til at anbefale probiotika i behandlingen af bakteriel vaginose.</p>

**Tabel 2: artikler om mælkesyre**

Studie	Type af studie	n	Resultater
Ross et al. (2022), Storbritannien	RCT	n=518	Bedre effekt af antibiotika end mælkesyre. Recidivrate sammenlignelig
Plummer et al. (2021), USA	Review	4 studier n=314	<p>Bedre effekt af antibiotika end mælkesyre, mælkesyre dog mere effektivt end placebo.</p> <p>Recidivraten var sammenlignelig for antibiotika og mælkesyre</p>

De inkluderede studier varierer meget ift. målte outcomes (helbredelsesrate, recidiv, mængden af lactobaciller i vaginalsekret mv.) samt hvad der sammenlignes (probiotika mod placebo, probiotika mod antibiotika, probiotika efter antibiotika-kur mv.)

I nedenstående tekst er forsøgt at inddele resultaterne i nogle overskrifter for bedre overblik.

### **Effekten af probiotika som monoterapi mod placebo**

I en metaanalyse fra 2020 af Wang et al. <sup>(2)</sup> sammenligner man 3 RCT-studier med i alt 675 kvinder, hvor man undersøger effekten af probiotika i forhold til placebo. Sammenlignet med placebo resulterede behandlingen med probiotika i en højere helbredelsesrate på dag 30 (RR 2,57, CI 1,96-3,37). Effekten faldt, men forblev statistisk signifikant efter 8 uger.

I en anden metaanalyse af Chen et al. fra 2022 <sup>(8)</sup> sammenligner man 3 RCT-studier med 125 kvinder, hvor man kigger på effekten af probiotika i forhold til placebo. De viser, at probiotika er mere effektivt end placebo (RR 15,20, 95% CI 3,87-59,64).

I et systematisk review og metaanalyse af Li et al. <sup>(9)</sup> sammenlignede man i 3 RCT-studier med i alt 100 forsøgsparticipanter effekten af probiotika med placebo. Her fandt man at probiotika var mere effektivt end placebo med en helbredelsesrate på hhv 63,73% for probiotika og 11,9% for placebo [RR = 4.39, 95% CI (2.05, 9.41), P = 0.0001, I<sup>2</sup> = 0%] efter 21-28 dage.

Et systematisk review af Tidbury et al. <sup>(4)</sup> har undersøgt effekten af probiotika som monoterapi i behandlingen af akut bakteriel vaginose og konkluderer, på baggrund af 4 placebokontrollerede RCT-studier, (studiestørrelse mellem 34 til 544 inkluderede kvinder), at oralt og vaginalt administreret probiotika er mere effektivt end placebo ift. at helbrede akut bakteriel vaginose og forbedre sammensætningen af den vaginale mikroflora. Samlet set peger det på at probiotika er mere effektivt end placebo til at helbrede bakteriel vaginose

### **Effekten af probiotika som monoterapi mod antibiotika som monoterapi**

Li et al. <sup>(9)</sup> inkluderede to RCT-studier med i alt 251 forsøgsparticipanter, hvor man sammenlignede effekten af probiotika med antibiotika. Her fandt man en helbredelsesrate på 79,1% for Metronidazol og 58,12% for probiotika efter 22-35 dage. Forskellen mellem de to grupper var dog ikke statistisk signifikant [RR = 1.03, 95% CI (0.38, 2.81), P = 0.95; I<sup>2</sup> = 84%]

I metaanalysen af Chen et al. <sup>(8)</sup> ser man på 3 RCT-studier med i alt 219 kvinder, der sammenligner antibiotika med probiotika. 64,79% blev helbredt i probiotikagruppen

og 77,44% i antibiotikagruppen. Man fandt ingen statistisk signifikant forskel, men studierne var dog meget små.

Tidbury et al. <sup>(4)</sup> konkluderer ud fra 9 RCT-studier (med mellem 34 til 544 inkluderede patienter), at behandlingen med vaginal probiotika alene (kapsler indeholdende lactobacillus arter) kan være en lige så effektiv behandling af akut BV som standard antibiotika behandling.

Her ser det ud til at antibiotika er mere effektivt end probiotika, men der er dog et studie der peger på, at effekten af probiotika kan være sammenlignelig med effekten af antibiotika.

### **Effekten af probiotika i kombination med antibiotika i forhold til antibiotika som monoterapi**

Chen et al. <sup>(8)</sup> har vurderet 14 RCT-studier med i alt 1662 kvinder, der sammenligner antibiotika og probiotika med antibiotika som monoterapi eller antibiotika sammen med placebo. Helbredelsesraten var 72,98% i gruppen der fik antibiotika sammen med probiotika og 62,7% i antibiotika- + evt. placebogruppen, hvilket var statistisk signifikant (RR 1,23 95% CI (1.05, 1.43) P=0,009). Dog var resultaterne fra de forskellige studier meget heterogene.

I metaanalysen af Li et al. <sup>(9)</sup> sammenligner 9 RCT-studier med i alt 956 forsøgsdeltagere effekten af antibiotika og probiotika med antibiotika som monoterapi. Helbredelsesraten var 78,38% for den gruppe der fik probiotika og antibiotika og 66,31% for dem der kun fik antibiotika efter 22-35 dage. Denne forskel var statistisk signifikant med [RR = 1.28, 95% CI (1.05, 1.56), P = 0.02]. Der var ikke statistisk signifikant forskel på resultaterne uanset hvilken form for antibiotika eller probiotika der blev benyttet. Man så dog, at der var forskel på om man benyttede Nugent score eller Amsels kriterier i forhold til om patienten var blevet kureret. Når man benyttede Amsels kriterier så man en [RR = 1.06, 95% CI (0.97, 1.17), P = 0.21], hvorimod man så [RR = 1.63, 95% CI (1.00, 2.68), P = 0.02] når man benyttede Nugent score ved behandlingen med antibiotika sammen med probiotika. Det ser altså ud til, at hvis man benytter Nugent score til at diagnosticere bakteriel vaginose, viser det en bedre helbredelsesrate for supplerende behandling med probiotika i behandlingen af bakteriel vaginose. Dette resultat var dog ikke statistisk signifikant

I et tysk dobbeltblindet, placebokontrolleret randomiseret studie <sup>(10)</sup> med 36 deltagere, fik halvdelen af deltagerne antibiotika og yoghurt med probiotika, den anden halvdel antibiotika og placebo. Efter 4 uger var alle 17 kvinder i behandlingsgruppen raske, mod kun 11 (64,7%) i kontrolgruppen.



Tidbury et al. <sup>(4)</sup> har undersøgt 6 RCT-studier, hvor behandling med vaginal probiotika er givet som supplement til standard oral Metronidazol sammenlignet med Metronidazol og placebo. Populationsstørrelserne var mellem 36 og 154 inkluderede kvinder. Her viste 3 studier gennemgående bedre resultater i behandlingsgruppen hvad angår både helbredelsesrate, svækkelse af symptomer, normalisering af vaginal pH og recidivrate, mens der i de øvrige 3 studier ikke sås statistisk signifikant forskel. Således konkluderer de samlet set, at supplerende behandling med probiotika ikke med sikkerhed forbedrer behandlingsresultaterne.

Resultaterne i denne gruppe viser, at der formentlig er bedre effekt af behandlingen, hvis man kombinerer antibiotika med probiotika. Dog er der et studie der ikke med sikkerhed kan konkludere at supplerende probiotika behandling gør en forskel.

### **Effekten af behandlingen med probiotika efter afsluttet antibiotikabehandling**

Wang et al. <sup>(2)</sup> sammenligner 7 RCT-studier, hvor man behandler med probiotika efter afsluttet antibiotikabehandling.

Behandlingen med probiotika efter antibiotika havde kun kortvarig effekt. Der var tegn til, at effekten var forskellig hos kvinder med forskellig etnicitet, men dette var ikke entydigt.

Et veludført fase 2b RCT-studie fra 2020 af Cohen et al. <sup>(11)</sup> viste signifikant reduktion af recidivrisikoen for bakteriel vaginose ved behandling med probiotika. Her blev 228 kvinder randomiseret til at modtage enten vaginalt administreret gel med Lactin V (probiotika indeholdende *Lactobacillus Crispatus*, en naturligt forekommende vaginal mælkesyrebakterie) eller placebogel med samme inaktive ingredienser efter endt behandling for BV med Metronidazolgel. Primært outcome var recidiv indenfor 12 uger (ud fra Amsel kriterier eller Nugent score), hvor der blev påvist betydelig lavere recidivrate (30%) hos kvinder behandlet med Lactin V sammenlignet med placebo (45%), RR 0,66. Et sekundært outcome viste, at tilstedeværelsen af *L. crispatus* i vaginalsekret i uge 24 var 48% hos kvinder behandlet med Lactin V mod 2 % i placebogruppen.

Reviewet af Abbe et al. <sup>(3)</sup> inkluderer et studie der viser at probiotika givet efter antibiotikabehandling ikke forbedrede helbredelsesraten, til gengæld var tiden indtil recidiv længere.

Resultaterne peger på, at behandling med probiotika efter endt antibiotikabehandling muligvis kan have en gavnlig effekt, dog ses varigheden af effekten at variere.

## **Effekten af probiotika til at forebygge recidiv**

Wang et al. <sup>(2)</sup> har kigget på 6 studier med i alt 1824 kvinder, der undersøger effekten af probiotika og probiotika + antibiotika efter 8 ugers behandling. Her ses fortsat et bedre klinisk respons ved probiotika-behandlingen efter 8 uger, omend i mindre grad end ved korttids-opfølgningen. Effekten af antibiotika sammen med probiotika er derimod kun på samme niveau som placebo efter 8 ugers behandling.

Chen et al. konkluderer i deres metaanalyse <sup>(8)</sup> at probiotika er effektive til at genoprette den vaginale mikroflora og bevare denne i længere tid end antibiotika.

Tidbury et al. <sup>(4)</sup> har i deres review kigget på to placebokontrollerede RCT-studier, hvor hhv. 64 og 120 kvinder (med eller uden en forhistorie med recidiverende BV) har modtaget forebyggende vaginal eller oral behandling med lactobaciller. Her sås - på baggrund af outcomes som forbedring af Nugent score, mængden af lactobaciller vaginalt og recidiv af BV - signifikant bedre resultater i behandlingsgruppen ift. placebo.

Som anført i afsnittet ovenfor, viste RCT-studiet af Cohen et al. <sup>(11)</sup> signifikant reduktion af recidiv-risikoen for bakteriel vaginose ved behandling med probiotika.

Det tyder samlet set på, at probiotika behandling kan være med til at forebygge recidiv af bakteriel vaginose.

## **Effekten af behandling med mælkesyre (lactic acid) sammenlignet med antibiotika eller placebo**

Et review <sup>(12)</sup>, med i alt 314 forsøgspersoner, viste divergerende resultater. En af de inkluderede artikler viste samme effekt af Metronidazol og mælkesyre efter en uges behandling med en helbredelsesrate på hhv. 77% og 76% efter en uge. To artikler viste bedre effekt af Metronidazol end mælkesyre med helbredelsesrate på hhv. 83% og 88% for Metronidazol, 23% og 49% for mælkesyre og 47% for placebo efter 7-14 dage, mens en fjerde artikel viste bedre effekt af mælkesyre end placebo med helbredelsesrate på henholdsvis 80% og 10% efter syv dage. Et RCT-studie <sup>(13)</sup>, med i alt 518 forsøgspersoner, viste bedre effekt af Metronidazol end mælkesyre med en helbredelsesrate på 70% for Metronidazol og 47% for mælkesyre efter to uger. Til gengæld så det ud til at recidivraten var større efter Metronidazolbehandling end efter behandling med mælkesyre. Det ser altså ud som om Metronidazol har en højere helbredelsesrate end mælkesyre. Til gengæld tyder det på at recidivraten er højere for Metronidazolbehandling end mælkesyrebehandling.

Et systematisk review <sup>(4)</sup> konkluderer på baggrund af 4 RCT-studier - heraf et placebokontrolleret - at behandling med mælkesyre er mere effektivt end placebo

ud fra outcomes som helbredelsesrate, mængden af vaginale lactobaciller og subjektive symptomer. Ingen signifikant forbedring kunne påvises sammenlignet med oral Metronidazol, dog konkluderer forfatterne, at behandling med mælkesyregel kan overvejes som alternativ til standard Metronidazol.

## Diskussion

### Probiotika

Antibiotisk behandling er effektivt på den korte bane, når det kommer til at kurere bakteriel vaginose<sup>(14)</sup>. Den optimale behandling bør dog - udover umiddelbar helbredelse - have fokus på at reducere risikoen for tilbagefald og genoprette den normale vaginalflora med overvægt af beskyttende mælkesyrebakterier. Begge dele udfordringer, som monoterapi med antibiotisk behandling ikke imødekommer og måske endda har en negativ indvirkning på<sup>(15 16)</sup>.

Vi har i dette projekt, ud fra 9 udvalgte artikler, hvoraf flere er metaanalyser og dermed indeholder adskillige originalartikler, forsøgt at belyse evidensen for anden type behandling af bakteriel vaginose end antibiotika med primært fokus på probiotika.

Samlet set viser studierne, at probiotika har positiv terapeutisk effekt sammenlignet med placebo i behandlingen af bakteriel vaginose<sup>(2 4 8 9)</sup>. Selvom det i et studie antydes, at effekten af probiotika er sammenlignelig med antibiotika<sup>(4)</sup>, er der ikke belæg for, at det fuldt ud kan erstatte antibiotika som monoterapi<sup>(2 4 9)</sup>. Nærværende litteraturstudie tyder på, at kombineret behandling med antibiotika og probiotika medfører en højere helbredelsesrate end behandling med antibiotika som monoterapi, men en betydelig heterogenitet i de undersøgte studier og ikke statistisk signifikante resultater gør det svært at konkludere noget entydigt<sup>(2 4 9 10)</sup>. Derimod lader behandling med probiotika efter endt antibiotikabehandling til at have en gavnlig effekt<sup>(3 8 11)</sup>.

Særligt når det kommer til at nedsætte risikoen for recidiv, lader der til at være en overbevisende effekt af supplerende behandling med probiotika<sup>(4 8 11)</sup>. Det samme gælder, når man ser på genopretningen af den vaginale normalflora ud fra målte lactobaciller i vaginalsekret<sup>(2 4 11)</sup>. Oral administration af probiotika tyder på at være mere effektiv end vaginal administration<sup>(2)</sup>.

Recidivrisiko og genopretning af normal vaginalflora hænger formentlig sammen. Bakteriel vaginose er kendetegnet ved en forskydning af balancen i den normale vaginalflora, og selvom antibiotika slår de patogene bakterier ihjel, er behandlingen vist at påvirke den normale vaginalflora i en negativ retning efter endt behandling med lavt niveau af gavnlige mælkesyrebakterier<sup>(17 18)</sup>. Gunstige effekter af mælkesyrebakterier mod *G. vaginalis*, et kendt patogen associeret med bakteriel vaginose, har været demonstreret på laboratorieniveau; herunder hæmmelse af biofilmdannelse (en udfordring ift. antibiotisk behandling), produktion af antimikrobielle substanser som mælkesyre og hydrogenperoxid og stimulation af antiinflammatoriske mekanismer<sup>(19)</sup>

Således kan dette understøtte en forventet gavnlig effekt af probiotika, og fundet i dette litteraturstudie er da også i overensstemmelse med resultaterne fra et review<sup>(20)</sup> og en nylig metaanalyse baseret på 10 RCT studier<sup>(21)</sup>.

De studier, der har belyst bivirkninger ved behandling, viser overordnet set, at probiotika er sikkert og relativt harmløst at anvende; det tåles godt med få rapporterede bivirkninger<sup>(4 8 11)</sup>. Således tyder det på at være ufarligt, hvilket - sammen med de lovende resultater - kan tale for implementering i den kliniske hverdag til trods for den mangelfulde evidens. Det kan i hvert fald overvejes i tilfælde, hvor der er problemer med eller modstand mod antibiotikabrug eller i tilfælde med tilbagefald. Det antydes dog i et studie, at sikkerheden omkring anvendelse bør belyses yderligere<sup>(2)</sup>.

### Svagheder i studierne

Den største og helt åbenlyse svaghed, når man skal forsøge at konkludere noget samlet, er den store heterogenitet mellem de studier, der er på området. De inkluderede studier varierer - som allerede nævnt under resultatafsnittet - meget ift. definerede outcomes og hvordan og hvornår disse outcomes måles. Således er der bl.a. forskel på, om det er helbredelsesrate eller recidivrate der måles, og forskel på hvordan outcome evalueres (Amsel kriterier/Nugent score, subjektive symptomer, mængden af målte lactobaciller i vaginalsekret mv.). Desuden er der diskrepans mellem, hvad der sammenlignes (probiotika mod placebo, probiotika mod antibiotika, probiotika som supplement efter antibiotikakur), og forskel på type, dosis og administrationsvej af probiotika. Dette gør det udfordrende at komme med helt entydige konklusioner. Desuden er vores review baseret på en lille mængde inkluderede studier, som naturligvis begrænser i forhold til en fyldestgørende dækning af emnet. Der er ydermere en del overlap af inkluderede studier i de forskellige reviews/metaanalyser.

Hvad angår type af lactobaciller, administrationsvej og dosis af probiotika, har en nylig metaanalyse vist, at ingen af disse potentielle confoundere havde signifikant selvstændig indflydelse på risikoen for tilbagefald<sup>(21)</sup>, dette dog kun baseret på 10 RCT studier. I vores review pegede resultaterne fra et studie på bedre effekt af oral end vaginal administration<sup>(2)</sup>.

Follow-up tiden i studierne er generelt kort, 1-2 måneder og højst op til 24 uger i et enkelt studie<sup>(11)</sup>. Dette begrænser i forhold til at kunne vurdere de langsigtede effekter, herunder risikoen for tilbagefald på sigt.

En anden svaghed består i, at mange af studierne er lavet uden for EU, hvor nogle forhold måske ikke kan sammenlignes med Danmark. I et studie<sup>(8)</sup> når man frem til, at der muligvis kan være forskel på behandlingseffekten af probiotika efter antibiotikabehandling hos forskellige etniciteter. Det påpeges endvidere, at der er forskelle på prævalensen af bakteriel vaginose i forskellige dele af verden (fra 5,9% i Kina til 50% i syd- og Østafrika).

### Styrker i studierne

Af styrker kan fremhæves, at de inkluderede artikler alle er relativt nye (2018-2023), og dermed præsenterer en opdateret viden på området. Desuden afdækker de samlet set behandlingen med probiotika fra flere forskellige vinkler, så selvom denne heterogenitet kan udfordre ift. samlede konklusioner, er der samtidig tale om et bredt belyst område, der ikke mindst kan inspirere til fremtidig forskning. Desuden er heterogeniteten ikke større end det har været muligt at udføre metaanalyser, som vi har inkluderet tre af i nærværende litteraturstudium<sup>(2 8 9)</sup>. Dette gør, at der er en større statistisk power bag resultaterne, hvor effekten af probiotika mod placebo, probiotika mod antibiotika og probiotika som supplement efter antibiotikakur er beregnet på aggregerede data.

Det relativt nye RCT-studie af Cohen et al.<sup>(11)</sup> fortjener også at blive selvstændigt fremhævet. Det er et veldesignet og velgennemført studie med et stort antal deltagere (n=228). Her har behandling med probiotika resulteret i signifikant nedsat recidivrisiko og betydeligt bedre genopretning af en lactobacillus-holdig vaginalflora ved hhv. uge 6, 12 og 24 end behandling med placebo. Dette er i overensstemmelse med resultaterne fra tidligere RCT-studier<sup>(22 23 24)</sup> men med en større styrke bag jf. studiedesign og antal deltagere. Som nævnt tidligere i afsnittet, er det også i overensstemmelse med tidligere reviews/metaanalyser<sup>(2 4 8 20 21)</sup>

### **Mælkesyre (lactic acid)**

Effekten af mælkesyrebehandling for bakteriel vaginose er endnu ikke blevet ordentligt undersøgt. De studier der er lavet på området er små og har ikke nok power til med sikkerhed at kunne konkludere noget ud fra deres resultater. Hvilket også ender med at være en af svaghederne for vores studie. Et review<sup>(12)</sup> og et RCT-studie<sup>(13)</sup> konkluderer, at det ser ud til at Metronidazol er mere effektivt end mælkesyre, men mælkesyre ser ud til at være mere effektivt end placebo. Et andet review<sup>(4)</sup> finder også at mælkesyre er mere effektivt end placebo, men at effekten af mælkesyrebehandling ser ud til at være sammenlignelig med behandling med Metronidazol. En anden udfordring og svaghed er, at der var stor forskel på de produkter med mælkesyre, der blev undersøgt i de forskellige studier både med hensyn til administrationsform (gel, pessar, douche), koncentrationen af mælkesyre og pH-værdien. Nogle produkter havde en koncentration af mælkesyre eller pH, der var udenfor den normale koncentration og pH i den kvindelige vagina, hvilket kan have påvirket effekten af behandlingen<sup>(12)</sup>. Herudover er der stor forskel på, hvornår man måler på, om forsøgsparticipanterne er blevet helbredt og det ser ud som om de fleste studier måler på dette for kort tid efter, at behandlingen er afsluttet. Anbefalingen fra FDA er, at follow-up-tiden bør være 21-30 dage efter randomisering, når der gives behandling i en uge<sup>(12)</sup>. I to studier i reviewet af Plummer et al.<sup>(12)</sup> er follow-up lige efter at behandlingen er afsluttet, hvilket formentlig er alt for tidligt efter afslutningen af behandlingen, til at man med sikkerhed kan konkludere noget og samtidig kan man derfor heller ikke konkludere noget om langtidseffekten.

En af styrkerne ved vores studie er dog at mælkesyre kun sammenlignes med enten antibiotika eller placebo, hvilket gør det nemmere at sammenligne resultaterne og dermed nå frem til en konklusion omkring virkningen af mælkesyre. Desuden er alle studierne publiceret i 2021 eller 2023 og resultaterne er derfor baseret på den nyeste forskning på området.

## **Konklusion**

Samlet set tyder det på, at probiotika er en gavnlige og harmløse supplerende behandling af bakteriel vaginose, særligt i forhold til at nedsætte risikoen for tilbagefald og genoprette det normale vaginale mikrobiom; de to udfordringer der ikke imødekommes ved monoterapi med antibiotika. Således kan det overvejes anvendt i den kliniske dagligdag, ikke mindst i tilfælde med recidiv, eller hvor antibiotika ikke tåles. Den optimale tilgang rent praktisk - hvad angår dosis, administrationsvej, type af probiotika og behandlingsvarighed - er dog utilstrækkeligt belyst, hvilket kan være en udfordring i forhold til den kliniske håndtering. Der er brug for flere studier, herunder placebokontrollerede RCT studier med tilstrækkeligt stort antal deltagere, før der er tilstrækkelig evidens til, at behandling med probiotika kan inkluderes i de officielle guidelines i håndteringen af bakteriel vaginose.

Hvis mælkesyre skal bruges som behandling, ser det ud til at det er mest effektivt, hvis det bruges som supplerende behandling til antibiotika. Der er dog behov for flere studier, der sammenligner effekten af de forskellige administrationsformer og af pH og koncentration af mælkesyre. Desuden bør der være konsensus omkring hvornår follow-up bør være.

## Referenceliste

1. SSI. Bakteriel vaginose. Accessed January 23, 2024. <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsleksikon/b/bakteriel-vaginose>
2. Wang Z, He Y, Zheng Y. Probiotics for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(20):3859. doi:10.3390/ijerph16203859
3. Abbe C, Mitchell CM. Bacterial vaginosis: a review of approaches to treatment and prevention. *Front Reprod Health*. 2023;5:1100029. doi:10.3389/frph.2023.1100029
4. Tidbury FD, Langhart A, Weidlinger S, Stute P. Non-antibiotic treatment of bacterial vaginosis—a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(1):37-45. doi:10.1007/s00404-020-05821-x
5. Lægehåndbogen. Bakteriel vaginose - Lægehåndbogen på sundhed.dk. Accessed January 23, 2024. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/gynaekologi/tilstande-og-sygdomme/infektioner/bakteriel-vaginose/>
6. Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, et al. High Recurrence Rates of Bacterial Vaginosis over the Course of 12 Months after Oral Metronidazole Therapy and Factors Associated with Recurrence. *J Infect Dis*. 2006;193(11):1478-1486. doi:10.1086/503780
7. Faught BM, Reyes S. Characterization and Treatment of Recurrent Bacterial Vaginosis. *J Womens Health*. 2019;28(9):1218-1226. doi:10.1089/jwh.2018.7383
8. Chen R, Li R, Qing W, et al. Probiotics are a good choice for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Reprod Health*. 2022;19(1):137. doi:10.1186/s12978-022-01449-z
9. Li C, Wang T, Li Y, et al. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Pharmacol*. 2019;864:172660. doi:10.1016/j.ejphar.2019.172660
10. Laue C, Papazova E, Liesegang A, et al. Effect of a yoghurt drink containing *Lactobacillus* strains on bacterial vaginosis in women – a double-blind, randomised, controlled clinical pilot trial. *Benef Microbes*. 2018;9(1):35-50. doi:10.3920/BM2017.0018
11. Cohen CR, Wierzbicki MR, French AL, et al. Randomized Trial of Lactin-V to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1906-1915. doi:10.1056/NEJMoa1915254
12. Plummer EL, Bradshaw CS, Doyle M, et al. Lactic acid-containing products for bacterial vaginosis and their impact on the vaginal microbiota: A systematic review. Wieland LS, ed. *PLOS ONE*. 2021;16(2):e0246953. doi:10.1371/journal.pone.0246953
13. Ross JDC, Brittain C, Anstey Watkins J, et al. Intravaginal lactic acid gel versus oral metronidazole for treating women with recurrent bacterial vaginosis: the VITA randomised controlled trial. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):241. doi:10.1186/s12905-023-02303-5
14. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis—A brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;245:143-148. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.12.035
15. Muzny CA, Kaldas P. A Narrative Review of Current Challenges in the Diagnosis and Management of Bacterial Vaginosis. *Sex Transm Dis*. 2020;47(7):441-446. doi:10.1097/OLQ.0000000000001178
16. Muzny CA, Balkus J, Mitchell C, et al. Diagnosis and Management of Bacterial Vaginosis: Summary of Evidence Reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2022;74(Supplement\_2):S144-S151. doi:10.1093/cid/ciac021
17. Sobel JD, Ferris D, Schwebke J, et al. Suppressing antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(5):1283-1289. doi:10.1016/j.ajog.2005.11.041
18. Srinivasan S, Liu C, Mitchell CM, et al. Temporal Variability of Human Vaginal Bacteria and Relationship with Bacterial Vaginosis. Ratner AJ, ed. *PLoS ONE*.



- 2010;5(4):e10197. doi:10.1371/journal.pone.0010197
19. Qian Z, Zhu H, Zhao D, et al. Probiotic *Lactobacillus* sp. Strains Inhibit Growth, Adhesion, Biofilm Formation, and Gene Expression of Bacterial Vaginosis-Inducing *Gardnerella vaginalis*. *Microorganisms*. 2021;9(4):728. doi:10.3390/microorganisms9040728
  20. Parma M, Vanni VS, Bertini M, Candiani M. Probiotics in the Prevention of Recurrences of Bacterial Vaginosis.
  21. Chieng WK, Abdul Jalal MI, Bedi JS, et al. Probiotics, a promising therapy to reduce the recurrence of bacterial vaginosis in women? a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr*. 2022;9:938838. doi:10.3389/fnut.2022.938838
  22. Reid G, Charbonneau D, Erb J, et al. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003;35(2):131-134. doi:10.1016/S0928-8244(02)00465-0
  23. Ya W, Reifer C, Miller LE. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(2):120.e1-120.e6. doi:10.1016/j.ajog.2010.05.023
  24. Hemmerling A, Harrison W, Schroeder A, et al. Phase 2a Study Assessing Colonization Efficiency, Safety, and Acceptability of *Lactobacillus crispatus* CTV-05 in Women With Bacterial Vaginosis. *Sex Transm Dis*. 2010;37(12):745-750. doi:10.1097/OLQ.0b013e3181e50026