

Kan behandlingen af vulvovaginal candidiasis forbedres ved at supplere den konventionelle azolbehandling med probiotika?



Astrid Schmedes, Anne Skou Andersen, Sara Edelberg
Thomsen
01-05-2024
Vejleder Bo Christensen FT 61

Baggrund.....	3
Metode	3
Resultater:	4
Effekten af supplement med probiotika ved akut infektion med VVC.....	4
Martinez RC et al. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14.	4
Vahedpoor Z et al. Vaginal and oral use of probiotics as adjunctive therapy to fluconazole in patients with vulvovaginal candidiasis.	6
Nouraei S et al. Comparison between fluconazole with oral protexin combination and fluconazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis.	6
Kovachev SM et al. Local Probiotic Therapy for Vaginal Candida albicans Infections.....	7
Stabile, Guglielmo et al. A New Therapy for Uncomplicated Vulvovaginal Candidiasis and Its Impact on Vaginal Flora	9
Effekten af supplement med probiotika som led i vedligeholdelsesbehandling og forebyggelse af recidiv af VVC:.....	10
Effekt hos kvinder primært med tendens til RVVC.....	10
Russo R et al. Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment.	10
Murina et al, Can Lactobacillus fermentum LF10 and Lactobacillus acidophilus LA02 in a Slow-release Vaginal Product be Useful for Prevention of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis?: A Clinical Study	11
Pendharkar S et al. Vaginal colonisation by probiotic lactobacilli and clinical outcome in women conventionally treated for bacterial vaginosis and yeast infection.	12
Palacios S et al. Is it possible to prevent recurrent vulvovaginitis? The role of Lactobacillus plantarum.	13
Anukam K et al. Oral use of probiotics as an adjunctive therapy to fluconazole in the treatment of yeast vaginitis: A study of nigerian women in an outdoor clinic.	14
Effekt hos kvinder uden tendens til recidiverende VVC	15
De Seta F et al. Lactobacillus plantarum P17630 for preventing Candida vaginitis recurrence: a retrospective comparative study.....	15
Davar R, Nokhostin F et al. Comparing the Recurrence of Vulvovaginal Candidiasis in Patients Undergoing Prophylactic Treatment with Probiotic and Placebo During the 6 Months.	17
Diskussion:.....	18
Akut behandling af VVC:	18
Vedligeholdelsesbehandling og forebyggelse af recidiv af VVC:.....	18
Probiotika:.....	19

Konklusion.....	20
Referencer	21
Bilag.....	22

Baggrund

En ung kvinde kommer i klinikken og beretter om symptomer på vaginal svamp. Hun har selv forsøgt at behandle det med håndkøbspræparater i form af vaginalcreme, men hun oplever stadig nogle restsymptomer. Det er i øvrigt kun en måned siden, at hun sidst havde svamp, men hun kom ikke forbi klinikken. En anden kvinde har brugt tablet fluconazol månedligt op til sin menstruation, hvor hun altid oplever symptomer på svamp. De sidste 3 måneder med god effekt, men hun søger nu hjælp, da effekten ikke længere er lige så god som i starten.

Vulvovaginitis er en hyppig henvendelsesårsag i almen praksis, hvor vulvovaginal candidiasis (VVC) med candida albicans som hyppigste agens, udgør den anden hyppigste årsag efter bakteriel vaginose. Det anslås, at op til 75% af kvinder oplever minimum én episode af VVC, og op til 45% oplever to eller flere episoder af VVC på et år [1, 2]. Det er kendt, at følgende faktorer øger risikoen for VVC og recidiverende vulvovaginal candidiasis (RVVC) defineret ved 4 eller flere tilfælde på et år: øget forbrug af antibiotika, graviditet, diabetes mellitus, immunsuppression, hyppig seksuel aktivitet, brug af orale og intrauterine kontraceptiva samt vaginal douching [3]. VVC kan have stor indvirkning på den enkelte kvindes sociale og seksuelle liv, inklusiv for deres partner [4]. Derfor er der åbenlyst et stort behandlingsbehov. Førstevalgsbehandlingen i Danmark er lokalbehandling med azoler, hvor omkring 80 % helbredes ved en enkelt dosis. Systemisk behandling kan være nødvendigt ved RVVC, hvor mere langvarig behandling også kan være nødvendig. Der er dog visse begrænsninger ved systemisk behandling. Den bør ikke anvendes til gravide kvinder. Desuden kan candida arter udvikle resistens ved længere brug af systemisk behandling [5]. Ydermere er det en præparatgruppe med mulige bivirkninger og interaktioner med andre lægemidler. Derfor kan det ønskværdigt med andre behandlingsmuligheder såsom for eksempel probiotika. Sidst kan kvinden have et ønske om at undgå medicin så vidt som muligt. Probiotika er defineret som "levende mikroorganismer, der når de administreres i tilstrækkelige mængder giver en helbredsmæssig fordel hos værten"[6]. Det er efterhånden evident, at den urogenitale og intestinale mikroflora har stor betydning for at opretholde et sundt helbred og forebygge gynækologiske infektioner hos kvinder[6]. Probiotika kan bidrage gennem flere forskellige mekanismer, herunder ved at blokere "sites of attachment", producere mikrobiocidale substanser, opretholde en lav pH og inducere et antiinflammatorisk cytokin respons i epitelcellerne[6-8]. De mest anvendte probiotika hos kvindelige patienter er Lactobacillus-arter[6-8]. Set i lyset af VVC's hyppighed og tendens til at recidivere giver det god mening at afsøge andre behandlingsformer.

Derfor ønsker vi at belyse, om tilføjelse af probiotika til konventionel antifungal behandling kan øge behandlingseffekten hos kvinder med VVC både med hensyn til akut behandling og til forebyggelse af recidiv.

Metode

Ved en litteraturgennemgang ønsker vi at belyse ovenstående spørgsmål.

Vi har valgt følgende inklusionskriterier: kun inklusion af kliniske studier, original-artikler, artikler omhandlende behandlingen af VVC, studier, hvor probiotika indgår som supplement til konventionel behandling med azoler, artikler med engelsk eller dansk sprog.

Følgende eksklusionskriterier blev valgt: studier omhandlende gravide, in vitro studier, reviews, artikler omhandlende behandling af øvrige årsager til vulvovaginitis, artikler på andre sprog end dansk/engelsk. Reviews er inddraget som en del af diskussionen.

Studier der på trods af ovennævnte kriterier ikke blev frasorteret, men som alligevel viste sig at falde uden for emnet, blev frasorteret.

Litteratursøgning i PubMed blev udført med følgende søgestreng: (((probiotics[MeSH Terms]) AND (candidiasis, vulvovaginal[MeSH Terms])) NOT (in vitro[MeSH Terms]) AND (danish[Filter] OR english[Filter])) NOT (review[Publication Type]), hvilket resulterede i 46 artikler. Efterfølgende gennemgang af overskrifter resulterede i frasortering af 27 artikler. Abstracts af de resterende 19 artikler blev gennemlæst, og ud fra ovennævnte kriterier blev 11 udvalgt. Disse 11 artikler blev gennemlæst, og heraf har vi valgt at fokusere på 8 artikler, som opfyldte inklusionskriterierne (se bilag nummer 1a).

Ligeledes blev en litteratursøgning udført i Embase med følgende søgestreng: “vulvovaginal AND candidiasis AND probiotics”, hvilket resulterede i 92 artikler. Filtrering for type af litteratur med “article” resulterede i 52 artikler. Efter en gennemgang af overskrifterne blev 41 artikler frasorteret. Af de resterende 11 artikler var 5 gengængere fra litteratursøgningen udført i PubMed. Abstracts af de resterende 6 artikler blev gennemlæst, og heraf har vi valgt at fokusere på 2 artikler ud fra vores inklusionskriterier (se bilag nummer 1b).

Derudover blev der via søgning på Scopus med følgende søgestreng: “vulvovaginal candidiasis” AND “probiotics” fundet 154 artikler. Filtrering for type af litteratur med “article” og kun engelsk sprogede artikler resulterede i 89 artikler. Efter gennemgang af overskrifter og derefter abstracts med samme kriterier som ovenfor, og efter frasortering af dobbeltgængere blev der fundet 1 ekstra artikel (se bilag nummer 1c).

1 artikel blev derudover fundet som reference fra et Cochrane review [3].

De udvalgte artikler blev gennemgået systematisk og kritisk med beskrivelse af formål, design, sætning for rekruttering, beskrivelse af deltagere, effektmål, resultat, diskussion af styrker og svagheder og relevans i dansk sammenhæng i almen praksis.

Artiklerne blev inddelt i to hovedgrupper: artikler med fokus på den akutte behandling og artikler med fokus på forebyggelse af recidiv. I alt blev 12 artikler gennemgået.

Resultater:

Effekten af supplement med probiotika ved akut infektion med VVC

Martinez RC et al. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14.

I et studie udført af Martinez et al [2] undersøgte man, om brugen af peroral probiotika som supplement til behandlingen af VVC med en enkelt dosis af tablet fluconazol 150 mg, kan øge behandlingseffekten. Der er tale om et dobbelt-blindet, randomiseret og placebo-kontrolleret studie med i alt 55 deltagere.

Kvinderne blev rekrutteret fra 4 forskellige gynækologiske teams på public health centres i byen Ribeirao Preto, Brasilien. De inkluderede kvinder med symptomer på VVC (udflåd og et af følgende symptomer: kløe, brændende fornemmelse, smerter ved samleje, og dysuri) og positive dyrkninger for svamp. Følgende blev ekskluderet: gravide, HIV-positive, kvinder med bakteriel vaginose eller trichomoniasis, personer, der havde brugt intravaginal antibiotika eller svampemidler inden for de sidste 2 uger, kvinder med menstruation på undersøgelsestidspunktet og kvinder med allergi over for fluconazol. Diagnosen VVC blev således stillet ved gynækologisk undersøgelse, hvor der blev taget prøver af udflåd (3 i alt) til dyrkning, gramfarvning og wet smear med henblik på udelukkelse af bakteriel vaginose, at visualisere svampe-elementer og isolering og identifikation af candida. Under undersøgelsen registrerede gynækologen tilstedeværelsen af udflåd og udsurgte kvinderne om symptomer på VVC.

Kvinderne i alderen 16-45 år blev delt i to grupper. Der er redegjort for de to gruppers demografiske data, men der er dog ikke angivet, om der var statistisk signifikant forskel på de to grupper. Begge grupper fik en enkelt dosis fluconazol. De efterfølgende 4 uger fik den ene gruppe to kapsler dagligt indeholdende probiotika (29 kvinder), og den anden gruppe fik 2 kapsler dagligt uden aktivt stof (26 kvinder). Følgende probiotika blev brugt: *L. rhamnosus* GR-1 and *L. reuteri* RC-14

Kvinderne blev undersøgt to gange første gang inden behandlingsopstart, hvor diagnosen blev stillet som beskrevet ovenfor og 28 dage efter behandlingsopstart, hvor samme undersøgelse og procedure blev anvendt. Undersøgeren var blindet ift. hvilken gruppe kvinden var randomiseret til. Effekten af behandlingen blev vurderet som helbredelse af VVC defineret som fravær af udflåd, og/eller ingen kløe, og/eller brændende fornemmelse, og/eller dyspareuni, og/eller dysuri, og derudover negativ svampe-dyrkning.

Efter 4 uger havde probiotika-gruppen signifikant mindre vaginalt udflåd og symptomer på VVC (10,3 % versus 34,6 % i placebogruppen) og signifikant lavere tilstedeværelse af svampe-positive dyrkninger (10,3 % versus 38,5 % i placebogruppen). Når de kun analyserede data fra kvinder med tendens til RVVC (11 kvinder i probiotika-gruppen og 5 kvinder i placebogruppen), var der ingen statistisk signifikant forskel i de to grupper med hensyn til symptomer på VVC, men en signifikant forskel i antallet af positive dyrkninger (18,2 % i probiotikagruppen versus 80 % i placebogruppen).

En styrke i dette studie er at det er et blindet RCT-studie. Dette øger styrken af resultaterne. Desuden er effekt vurderet ved både klinisk og mikrobiologisk bedring, og fokus på klinisk og symptomatisk bedring gør studiet mere relevant for klinikken.

De beskriver ikke, hvordan kvinderne blev randomiseret, og der er ikke redegjort for om blev der fulgt op på samtlige studiepersoner.

Studiet fremstår alt i alt veludført, og som de selv konkluderer er det et af de første studier, der kan rapportere at et probiotika øger effekten af et antifungalt middel. Der er dog brug for flere studier til at belyse, om effekten er isoleret til den kombination af probiotika, som de har valgt, eller om andre probiotika har lignende effekt. Desuden er follow-up tiden relativ kort; er der tale om en kortvarig effekt eller en vedvarende effekt?

Da kvinderne blev rekrutteret fra "public health centres" virker det nogenlunde sammenligneligt med danske forhold i almen praksis, hvor kvinderne også kommer direkte ind.

Vahedpoor Z et al. Vaginal and oral use of probiotics as adjunctive therapy to fluconazole in patients with vulvovaginal candidiasis.

I artiklen af Vahedpoor et al[9], undersøgte man om kombinationen af fluconazol plus vaginal og oral probiotika forbedrede behandlingen af 76 kvinder med VVC. Der er tale om et dobbeltblindet RCT. 70 kvinder gennemførte studiet.

Kvinderne blev rekrutteret fra 2 ambulante gynækologiske klinikker i Iran fra juli 2017 til marts 2020. Inklusionskriterier var alder 18-48 år, symptomer på VVC (brænden, kløe, udflåd, dyspareuni) og dyrkning med fund af candida. Eksklusionskriterier var behandling med antisvampemedicin indenfor 4 uger, diabetes, allergi for fluconazol eller probiotika, graviditet, andre vaginale infektioner eller brug af antibiotika under intervention.

Kvinderne blev delt i 2 grupper via computer-randomisering. På diagnosetidspunktet var de 2 grupper sammenlignelige mht. symptomer og social demografi, seksuel aktivitet og type af antikontraception. Den ene gruppe modtog 150 mg fluconazol plus vaginal probiotika kapsel 14 aftener, og oral probiotika i 30 dage. Vaginal probiotika var *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus* og *L. gasseri*. Oral probiotika var *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. fermentum* og *L. gasseri*. Kontrolgruppen modtog fluconazol 150 mg samt placebo vaginal tablet 14 aftener og placebo tablet oralt 30 dage. Hvis kvinden havde RVVC tog de i stedet for engangsdosis fluconazol i alt 3 doser af 150 mg med 72 timers mellemrum. Der er ikke gjort rede for hvor mange der fulgte denne protokol i stedet og om det var ens fordelt i de to grupper.

Kvinderne blev undersøgt ved diagnosetidspunktet og efter 30-35 dage med registrering af symptomer, måling af vaginal pH samt prøve fra vagina der blev testet for svamp. Undersøgeren var blindet for hvilken gruppe patienten tilhørte. Effektmålet var reduktion i symptomer samt sekundært, svamp i vaginalsekret.

Ved logistisk regression fandt man signifikant forskel mellem probiotika og placebogruppen på brænden (p 0,011, OR 6,21), udflåd (p 0,000, OR 7,38) og kløe (p 0,001, OR 13,82). Ikke signifikant på pH (p 0,527, OR 1,36), dyspareuni (p 0,394, OR 1,86) eller opnået negativ dyrkning (p 0,184, OR 1,92). Dog fandt man, at hvis man ekskluderer fluconazol resistente svampestammer og "dose dependent strains" (ikke defineret nærmere) er der signifikant flere negative dyrkninger på dag 30-35 i probiotikagruppen end i placebogruppen (p 0,025).

Styrker ved dette studie er, at det er et dobbeltblindet RCT. Der er lille frafald af patienter (6 ud af 76). Behandlingen ligner desuden den vi bruger i almen praksis i Danmark mht. fluconazol. Svagheder er, at der er en relativt kort follow-up periode – hvordan ser det ud om 3 eller 6 måneder? En anden svaghed er usikkerheden om, hvor mange kvinder der fik 3 doser fluconazol og var det ens for placebo og probiotikagruppen? Det kunne også have været spændende med en 3. gruppe der kun fik probiotika. Desuden undrer jeg mig over, at de kun rekrutterer 70 kvinder til studiet på 3 år. Det er relativt få ift. hvor mange vi ser med diagnosen i almen praksis årligt.

Nouraei S et al. Comparison between fluconazole with oral protexin combination and fluconazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis.

I studiet af Nouraei et al[10] undersøgte man, om kombinationen af fluconazol og oral probiotika var bedre end fluconazol og placebo i behandlingen af 90 kvinder med VVC. Der er tale om et dobbeltblindet RCT.

Kvinderne blev rekrutteret fra en gynækologisk klinik i Iran. Inklusionskriterier var alder 18-40 år, gift, monogamt forhold, forsøgt clotrimazol, fravær af bedring i tilstanden, symptomer på VVC (kløe eller hytteost lignende udflåd) samt en af følgende (dysuri, vulvar erytem, vulvar ødem, dyspareuni, pH<4,5) samt positiv dyrkning fra vagina for svamp. Eksklusionskriterier var gravide, ammende, menstruation ved henvisningstidspunkt, i behandling med vaginal medicin; i behandling med antibiotika, immunsupprimerende eller exogene hormoner inkl antikontrceptiva 2 uger før studiets start; vaginal douche eller sex 24 timer før intervention starter, diabetes eller anden autoimmun sygdom, trichomonas eller BV, allergi for fluconazol eller probiotika.

Kvinderne blev tilfældigt fordelt i 2 grupper og undersøgerne var blindet. Grupperne var ens mht alder, uddannelsesniveau, giftealder, varighed af ægteskab, alder ved første graviditet, obstetrisk status, menstruationsstatus, antikontractionsmetode samt generel helbredsstatus. En gruppe modtog fluconazol kapsler 150 mg x 2 med 72 timers interval samt oral protexin kapsler 2 stk 2 gange dagligt i 5 dage. I placebogruppen modtog de samme regime fluconazol, mens protexin kapsler blev udskiftet med placebokapsler af ens udseende. Det er ikke opgivet hvilken type af probiotika protexin er.

Effekt målet var reduktion af symptomer samt negativ svampedyrkning på vaginalsekret. Kvinderne udfyldte dagligt symptomskema i 7 dage efter interventionen startede. Desuden blev der fulgt op 5-7 dage efter behandling med klinisk undersøgelse med skrab fra vagina til dyrkning for svamp. Ét sted står der, at dagene tælles efter behandlingsstart, et andet sted efter behandlingen er slut, så det er uklart. De finder ingen signifikant forskel mellem de 2 grupper mht. kløe og udflåd (ingen p værdier), vulva ødem (p 0,53) eller vulva inflammation og rødme (p 0,18). På dyrkning er der heller ikke signifikant forskel (ingen p værdi). De finder signifikant bedre effekt på dysuri i probiotikagruppen (p 0,02) og signifikant bedre "behandlingssucces" (fravær af kløe og udflåd samt negativ dyrkning af svamp fra vaginalsekret) i probiotikagruppen (p 0,01). Probiotikagruppen blev også signifikant hurtigere symptomfri (p 0,04).

Styrken i dette studie er at det er et dobbeltblindet RCT, og at der indgår en relativt stor studiepopulation. Dét at kvinderne har forsøgt clotrimazol inden, gør det meget sammenligneligt med de kvinder vi ser i almen praksis, som vi ville behandle med fluconazol, og fluconazol regimet er meget lig det vi benytter i almen praksis. Svagheder i dette studie er en meget kort follow up tid samt, at det er uklart præcis hvilke probiotika der bruges og det dermed kan være svært at anbefale et bestemt probiotika produkt ud fra resultaterne.

Kovachev SM et al. Local Probiotic Therapy for Vaginal Candida albicans Infections

Studiet fra Kovachev et al. sammenligner den kliniske og mikrobiologiske effekt af oral og vaginal azoleterapi sammen med samme behandling tillagt daglig vaginal probiotika for kvinder med candida albicans vaginal infektion. Studiet er et singlecenter, randomiseret og open-label studie fra en "out-patient group practice for specialized care in Gyn-Obst", Sofia, Bulgarien, og rekrutteringen foregår fra 2008-13. [11] Studiepopulationen består af 436 deltagere. Selve rekrutteringen er ikke yderligere beskrevet, men de inkluderer kvinder med klinisk og verificeret dyrkningsmæssigt candida albicans vaginalinfektion i alderen 17 til 50 år, og de ekskluderer relevant kvinder med anden urogenital sygdom (gonorre, chlamydia trach., HVP, HSV), gravide, kvinder i medicinsk

behandling inden for den sidste måned med kortikosteroid, antibiotika, azoler, probiotika og andre vaginale præparater, kvinder med immunsupprimerende sygdomme (autoimmun, maligne, endokrine inkl DM, immunkompromitterede herunder HIV). 20 personer i alt mister de til follow-up, i probiotika-gruppen 8 og kontrolgruppen 12, og de to grupper lander på hhv. 219 og 217 deltagere, som får hhv. oral 150 mg fluconazol+ vaginal 600 mg fenticonazole, og samme oral+vaginal azol + på 5. dagen vaginal probiotika x 1 dgl 10 dage bestående af *L. acidophilus*, *L. Rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus* og *L. Delbrueckii* subsp. *Bulgarius*. Der er ikke nogen beskrivelse af personerne, der falder fra og der formodes heller ikke at være lavet imputations. Der er udvist stort forarbejde og grundighed mht. effektmål og systematisk lavet medicinsk historik, gynækologisk og mikrobiologiske undersøgelser ved baseline og follow-up. Effektmålene er både kliniske (symptomer, vaginale slimhindeforandringer, vaginal pH) og mikrobiologiske (sporer/filamenter i frisk mikroskopi, hyfer/sporer i Gram-farvede mikroskopi-slides, dyrkning af *candida albicans*). De to gruppers respektive svar ved baseline og follow-up efter 35-40 dage i henhold til de forskellige effektmål sammenlignes og der udregnes en %-vis forbedring i den enkelte gruppe. De mikrobiologiske testsvar bliver dikotome (presence/absence), og de kliniske klager summeres til en score. Herefter sammenlignes de to gruppers "forbedringer" over for hinanden i tabel 5-6 på de forskellige effektmål. Ved alle effektmål ses en forbedring til fordel for probiotika-gruppen, hvor kun forbedringerne for effektmålene "kliniske klager" og "antal lactobaciller" er signifikante. Probiotikagruppen sammenlignet med kontrolgruppen viser forbedring på kliniske symptomer hhv, 29,0% vs 15,3%, lactobaciller 99,3% vs. 91,5%, vaginal tissue changes 95% vs 73 %, sporer/filamenter 94% vs. 68, antal hyfer/sporer 93% vs. 62%, dyrkning med *c albicans*: 95% vs. 63,2%.

Artiklen konkluderer at administration af lokal probiotika tillagt standard azolterapi hos kvinder med VVC giver bedre respons både på kliniske og nogle mikrobiologiske parametre end standard azolbehandling alene. Derudover vurderes det at det vaginale miljø genoprettes bedre, hvilket kan forebygge relaps. Dog bliver resultaterne meget usikre grundet de metodologiske svagheder. Af styrker kan nævnes: randomisering. Derudover grundighed og gode overvejelser omkring udførelsen herunder eksklusionskriterier og effektmål, der systematisk bliver fulgt op på ved follow-up for begge grupper. Størrelsen på studiepopulationen er også tilfredsstillende stor.

Der er flere svagheder ved studiet. Der er ikke lavet en tabel 1 med studiepopulationens karakteristika, hvilket giver risiko for selektionsbias. Selve randomiseringen er genereret maskinelt, men det fremgår ikke, om det er en skjult randomisering (allocation concealment). Derudover er hverken undersøgelsespersoner eller personale blindede. Det er heller ikke placebokontrolleret. Alle forhold er noget, der kan bidrage til positive resultater. Det kan ikke udelukkes, at de, der får aktiv behandling, rapporterer færre klager som en placebo gevinst/de får mere omsorg. Og ligeledes kan gruppen med standardbehandling være tilfreds med den gruppe, de er i, hvorfor de rapporterer mange klager fortsat efter endt behandling (79% har fortsat klager). Alt i alt bliver de kliniske positive outcomes usikre pga. metodologiske svagheder. Der findes signifikant flere lactobacillier hos probiotika-gruppen. Betydningen heraf bliver teoretisk i denne sammenhæng.

Undersøgelsespersonerne kommer fra en "outpatient group", som kan være sammenlignelige med almen praksis. Der er dog påfaldende mange i gruppen uden probiotika, der har symptomer efter endt behandling, hvilket er i modstrid med de danske erfaringer med fluconazol-behandling, hvor størstedelen har effekt af behandlingen (baggrund). Standardbehandlingen herhjemme er heller ikke

både vaginal + oral azolbehandling som 1. valg. Alt i alt både problemer med intern og ekstern validitet, og studiet kan ikke bidrage til nogen anbefaling vedr. probiotika ved VVC.

Stabile, Guglielmo et al. A New Therapy for Uncomplicated Vulvovaginal Candidiasis and Its Impact on Vaginal Flora

Studiet af Stabile et al. sammenligner effekten af topikal azol tillagt probiotika med topikal azol alene. Studiet er ikke-randomiseret, og studiepopulationen er 40 kvinder[12] der fordeles i to arme à 20 personer. Det fremgår ikke i artiklen, hvor kvinderne kommer fra, men forfatterne er registrerede fra to universitetshospitaler i Italien, og rekrutteringen er sket fra januar 2020-april 2021. De inkluderer kvinder med symptomer på VVC plus bekræftet ved enten mikroskopi (wet smear) eller positiv dyrkning, alder 18-55 år, og ekskluderer kvinder i menopause, kvinder med kompliceret VVC (>4/år, immunkompromitterede med kronisk candidiasis), systemisk antibiotika eller antifungal medicin < 4 uger, gravide, ammende, autoimmune sygdom, thyroideasygdom, atopi, hypersensibilitet for lactobaciller, DM og atopi. En tabel 1 fremgår ikke og en yderligere beskrivelse af populationen er således ej mulig. Studiet har nogle veldefinerede effektmål i form af 1) klinisk helbredelse (fravær af symptomer), 2) negativ vaginal dyrkning eller fravær af hyfer i frisk mikroskopi, 3) recidiv defineret som symptomer eller positiv dyrkning eller hyfer i frisk mikroskopi efter 3 mdr, 4) defineret homeøstase med både kliniske tegn og ændring i sammensætning af lactobaciller og polymorfkernede celler i vaginalsekret.

Den ene gruppe modtager clotrimazol creme 2% 6 dage alene, mens den anden gruppe modtager samme topikale behandling, men samtidig også 2 tabletter oral probiotika 1 hhv morgen og aften i 15 dage sideløbende bestående af saccharomyces cerevisiae (levende), melatonin og L. Acidophilus GLA-14. Der laves kontroller på dag 15, 30 og 90. De finder høj klinisk og mikrobiologisk helbredelsesrate hos begge grupper ved dag 15 og 30 med en lille fordel i probiotikagruppen med hhv. 90% vs. 80%. Det fremgår ikke om resultatet er signifikant og de rå data er ikke vist. De finder flere recidiver i kontrolgruppen efter 90 dage på 40% sammenlignet med probiotikagruppen på 20%. I probiotikagruppen beskrives en signifikant øgning af lactobaciller og fald i leukocytter efter 30 og 90 dage. Kun ændring fra baseline og 30 dage er tabelliseret for begge grupper. Studiet konkluderer på den baggrund af ved et bedre vaginal miljø kan recidiver forebygges med deres probiotika. De to grupper er ikke sammenlignet. Studiet har relevante eksklusionskriterier og klare effektmål som en styrke, men ellers en del svagheder. Det er et meget lille studie. Studiet er ikke randomiseret, og det fremgår ikke hvordan fordelingen er lavet. Tabel 1 med baseline karakteristika fremgår ikke og der er stor risiko for selektionsbias, selvom eksklusionskriterier er klare og blandt andet ekskluderer kvinder med tendens til RVVC. Studiet er ikke blindet eller placebo-kontrolleret, hvilket giver risiko for at den positive effekt er placeboeffekt.

Man kan ligeledes overveje om det også kan give en grad af misklassifikation efter 3 mdr. som kan forklare forskellen i recidivrater. Kan kvinderne underrapportere symptomer svt 3 måneders kontrol for at gøre de studieansvarlige tilfredse? Det fremgår ikke hvor patienterne kommer fra, men forfatteren er registreret under et universitetshospital i Italien og formentlig ikke er tilsvarende primærsektoren i Danmark. Der er alt i alt problemer med både den interne og eksterne validitet af studiet.

Effekten af supplement med probiotika som led i vedligeholdelsesbehandling og forebyggelse af recidiv af VVC:

Effekt hos kvinder primært med tendens til RVVC

Russo R et al. Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment.

I et klinisk, dobbelt-blindet, prospektivt og randomiseret studie udført af Russo et al [13] undersøgte man, hvor effektivt probiotika *Lactobacillus acidophilus* og *Lactobacillus rhamnosus* i kombination med lactofferin er som supplement til konventionel behandling med clotrimazol i vedligeholdelsesbehandling af RVVC. Deres hypotese er, at en genoprettelse af vaginalfloraen ved hjælp af probiotika kan gavne behandlingen af VVC. Derudover har de tilføjet lactoferrin til deres supplement. Lactoferrin er et glykoprotein, der er involveret i beskyttelse af værten mod mikroorganismer såsom bakterier, virus og svampe.

De inkluderede 48 kvinder i alderen 18 til 50 år med symptomer på og dyrknings-positiv VVC, og som derudover havde en historik med recidiverende VVC, var præmenopausale, var seksuelt aktive, og som var villige til at bruge kondom som prævention. Følgende eksklusionskriterier blev anvendt: andre infektioner end VVC, gravide, ammende, indtag af probiotika i forvejen, behandling med øvrige lægemidler end dem i studieprotokollen, diabetes, immunsvækkelse, allergi over for antibiotika eller lægemidlerne brugt i studieprotokollen, brug af intim douchen. Kvinderne blev tilfældigt fordelt i to lige store grupper ved hjælp af en computeralgoritme. De oplyser i en tabel gruppernes demografiske data, og angiver, at de var sammenlignelige, og at der ikke var signifikante forskelle mellem de to grupper.

De har ikke redegjort for, hvorfra de har rekrutteret kvinderne. Behandlingen blev inddelt i to faser. En induktionsfase hvor begge grupper fik Clotrimazol administreret som vaginalkapsler 100 mg dagligt i 7 dage. Den ene gruppe fik derudover placebo-probiotika som supplement, og den anden gruppe fik probiotika plus lactofferin som supplement begge dele peroralt administreret som 2 kapsler pr. dag i 5 dage efterfulgt af 10 dage med 1 kapsel pr dag. I vedligeholdelsesfasen (de efterfølgende 6 måneder) fik kvinderne 1 kapsel dagligt i 10 dage pr måned i den præmenstruelle fase. Kvinderne blev undersøgt med gynækologisk undersøgelse og evaluering af symptomer ved inklusion, efter 1 uge, efter 2 uger, efter 1 måneder, efter 2 måneder, efter 3 måneder og efter 6 måneder.

De vurderede effekten både ved evaluering af bedring af symptomer og ved dyrkning af vaginalpodning. De definerede et "clinical overall cure rate" som værende andelen af kvinder frie for symptomer og med negative dyrkninger), denne var i probiotika-gruppen efter 3 måneder: 66,7% vs. 8,3 % i placebogruppen og efter 6 måneder: 70,8 % vs. 0 %. Samlet set var "overall cure rate" således statistisk signifikant større efter 3 og 6 måneder i probiotika-gruppen.

Med hensyn til vaginal kløe var der statistisk signifikant forskel på de to grupper efter 3 og 6 måneders behandling med mindre kløe i behandlingsgruppen; I interventionsgruppen var 70,8 % vs. 8,3 % af kvinderne uden kløe ved 3 måneder og 83,3 % vs. 0 % ved 6 måneder.

Det samme gør sig gældende for udflåd, hvor 66,7 % vs. 8,3 % af kvinderne var frie for udflåd efter 3 måneder og 70,8 % vs. 20,8 % efter 6 måneder.

Ligeledes var der signifikant færre recidiver i probiotika-gruppen med 33,3 % vs. 91,7 % ved 3 måneder og 29,2 % vs. 100% efter 6 måneder.

De definerede statistisk signifikans som værende en p-værdi under 0,05.

Da der er tale om et kombinationspræparat, er det vanskeligt at konkludere, hvilket del-element af interventionen har bidraget mest til effekten. Derudover måler de på flere forskellige parametre (kløe, udflåd, dyrkninger), hvilket stiller større krav til statistikken og antallet af deltager.

De konkluderer, at der på kort sigt efter konventionel terapi, ingen forskel er mellem de to grupper, men efter 3 og 6 måneder er der en forskel. Lactoferrins antiinflammatoriske effekt kræver dog flere studier, og et større antal deltager for at belyse det med sikkerhed. I vedligeholdelsesperioden skulle kvinderne tage kapslerne i 10 dage i den præmenstruelle fase, compliancemæssigt kan dette regime risikere at volde problemer.

At skulle tage probiotika i 6 måneder kan potentielt være en bekostelig affære, hvorfor man som kliniker skal være sikker på en nævneværdig effekt, før man anbefaler dette.

Alt i alt virker studiet velovervejet og godt gennemført. Den manglende redegørelse for, hvorfra de har rekrutteret kvinderne, gør det vanskeligt at tolke resultaterne i en Dansk kontekst.

Murina et al, Can Lactobacillus fermentum LF10 and Lactobacillus acidophilus LA02 in a Slow-release Vaginal Product be Useful for Prevention of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis?: A Clinical Study

I et klinisk studie udført i Italien af Murina et al i 2014[14] undersøgte de, om vaginale kapsler med probiotika *L. fermentum* LF10 (DSM 19187) og *L. acidophilus* LA02 (DSM 21717) i et "slow-release" vaginalt produkt havde en forebyggende effekt hos kvinder med tendens til RVVC. De inkluderede i alt 58 kvinder med symptomer på VVC og med historik med recidiverende VVC (defineret som 4 eller flere tilfælde af dyrknings-positiv VVC i løbet af 12 måneder) i alderen 21 til 47 år. Følgende inklusionskriterier blev anvendt: alder minimum 18 år, symptomatisk VVC, positive mikroskopiske tegn (wet smear med pseudohyfer og sporer) og tendens til recidiverende VVC. De valgte følgende eksklusionskriterier: diabetes mellitus, gravide, kvinder i behandling med antifungale midler eller andre produkter indeholdende lactobaciller i løbet af de sidste 4 uger. Kvinderne blev rekrutteret fra et "outpatient vulvar disease department" fra et hospital i Milano, Italien. Gruppens demografi udover alder er ikke beskrevet.

Diagnosen blev stillet ved gynækologisk undersøgelse, hvor der blev foretaget wet smear og udregnet en "severity score" baseret på anamnese (kløe, irritation og brændende fornemmelse) og kliniske fund (erytem, ødem, ekskoriationer eller fissurer) ved undersøgelsen. Hvert symptom/fund gav 1 point, og en score på 3 eller derover blev defineret som et symptomatisk anfald af VVC. Der blev således ikke foretaget nogen dyrkning.

Studiet har flere faser: en induktionsfase, hvor alle kvinder, der opfylder ovennævnte kriterier, fik en tablet fluconazol 200 mg hver anden dag, i alt 3 doser. Ved første follow-up besøg efter cirka 10 dage, blev alle kvinder, der blev defineret som klinisk helbredt (defineret som en severity score

under 3) egnede til anden fase af studiet: den profylaktiske fase. I den første del af den profylaktiske fase fik kvinderne hver anden dag i 10 dage en vaginal tablet med probiotika. Symptomfrie kvinder gik videre til den anden del af den profylaktiske fase med 1 vaginal tablet probiotika ugentligt i 10 uger. Derefter fulgte en observationsfase uden behandling på 7 måneder. Kvinderne der forblev asymptomatiske i hele perioden, blev betragtet som "responders". Kvinder der fik en severity score på over 3 blev definerede som non-responders og blev ekskluderede. Partial-responders var kvinder, der fik recidiv under observationsfasen på 7 måneder. Der var således ikke nogen kontrolgruppe.

1 kvinde droppede ud efter den første del af den profylaktiske fase grundet bivirkninger, hun blev betragtet som non-responder. Derudover redegjorde de ikke for, hvordan de følger op på kvinderne i observationsfasen. Deres endepunkt er andelen af kvinder i klinisk remission efter 7 måneder.

De fandt, at 49 ud af 57 kvinder (svarende til 86 %) forblev asymptomatiske efter de 10 ugers profylaktisk behandling. Ved 7 måneders follow-up forblev 42 ud af 58 (svarende til 72,4 %) asymptomatiske, det vil sige responders.

I modsætning til mange af de andre studier indeholdt deres inklusionskriterier ikke, at der skulle være dyrkning positiv for svamp. Dette afspejler nok mere en dansk kontekst, hvor man i almen praksis heller ikke ville stille diagnose ved hjælp af dyrkning.

En stor begrænsning i dette studie er manglen af randomisering og kontrol-gruppe. Det konkluderer de dog også selv; der bør laves et større randomiseret placebo-kontrolleret studie for at belyse om ovenstående regimes effekt yderligere. Man kan således ikke komme med velfunderede kliniske anbefalinger på baggrund af dette studie.

Pendharkar S et al. Vaginal colonisation by probiotic lactobacilli and clinical outcome in women conventionally treated for bacterial vaginosis and yeast infection.

I artiklen af Pendharkar et al[15] undersøgte man om behandling med fluconazol plus vaginal probiotika er bedre end fluconazol alene i behandlingen af RVVC. Der er tale om et klinisk forsøg med 19 kvinder med RVVC. Artiklen inkluderer også en undersøgelse af kvinder med bakteriel vaginose, denne del af artiklen beskrives ikke her da det falder udenfor vores opgave.

Kvinderne blev rekrutteret fra en privat gynækologisk klinik i Sverige mellem september 2011 og oktober 2014. Inklusionskriterier var regelmæssig menstruation, alder over 18 år, normal gynækologisk status, vaginalt karakteristisk udflåd for VVC samt positiv mikroskopi for *C. albicans*. Eksklusionskriterier var gravide, ammende, infektioner i genitalia med trichomonas eller klamydia, hormonel IUD.

Kvinderne blev delt i 2 grupper. Der er ikke en beskrivelse af om kvinderne i begyndelsen er sammenlignelige i de 2 grupper, udover at de er sammenlignelige på alder og længden af symptomer på VVC.

Gruppe 1 modtog Fluconazol 50 mg dagligt i 28 dage og vaginal probiotika (EcoVag) fra dag 18-28. Efter første menstruation fik de igen 10 dages vaginal probiotika og 200 mg fluconazol ugentligt i 2 mdr. Herefter 200 mg fluconazol hver 2. uge i 3 måneder. Efter anden menstruation blev vaginal probiotika givet en gang ugentligt i 4 måneder. Gruppe 2 fik behandling som gruppe 1 mht. fluconazol men ingen probiotika.

Kvinderne blev fulgt op med klinisk undersøgelse, måling af vaginal pH og mikroskopi efter 6 og 12 måneder. Desuden sendte kvinderne på dag 7 og 21 i hver menstruationscyklus et selvskrab fra vagina ind, 10 skrab i alt. Disse skraber blev brugt til at analysere hvilke lactobaciller der var til stede. Der blev desuden fulgt op med et telefonopkald på et ukendt tidspunkt i forsøget. Effektmålet var negativ mikroskopi for svamp og symptomfrihed samt sekundært; kolonisering med lactobaciller.

Ved follow up efter 6 måneder var alle kurerede (negativ mikroskopi og ingen vaginal udflåd) i begge grupper. Ved 12 måneder follow up var 89% kureret i probiotika gruppen, mod 70% i kontrolgruppen, men forskellen var ikke signifikant ($p = 0,582$).

Ift kolonisering med lactobaciller fandt man EcoVag lactobacillus stammer hos 89% af patienterne på et eller andet tidspunkt i forsøgsperioden, men lactobacillus kulturen var domineret af ikke EcoVag stammer. Man fandt at EcoVag stammer hyppigere blev isoleret fra kvinder der ikke havde lactobaciller ved starten af studiet (48%) i sammenligning med kvinder der havde lactobaciller i vaginaskrab her (17%) ($p < 0,01$).

Svagheder er, at studiet er meget lille, der er ikke randomisering eller placebokontrol, samt at behandlingens længde er meget lang med fluconazol og dermed ikke sammenlignelig med den behandling vi tilbyder i almen praksis i Danmark. En sådan behandling vil også være bekostelig. Desuden undrer det, at de kun rekrutterer 19 patienter på 3 år. Det gør, at man kan tvivle på hvor sammenlignelige de inkluderede er med de patienter vi ser i almen praksis i Danmark.

Palacios S et al. Is it possible to prevent recurrent vulvovaginitis? The role of Lactobacillus plantarum.

I studiet fra Palacios et al [16] undersøges effekten af standard topikal azolbehandling tillagt probiotika med standardazolbehandling alene på recidiv af VVC. Studiet er et ikke-randomiseret, open-label og klinisk studie. Inklusionskriterierne er kvinder i alderen 18-50 år, seksuelt aktive og med symptomatisk akut VVC vurderet ved gynækolog. Kvinderne rekrutteres fra en "out-patient" gynækologisk klinik i Spanien og foregår fra juni 2013-februar 2015. De ekskluderer gravide, ammende, kvinder med fødsel/abort inden for 3 mdr., kvinder med andre aktuelle vaginalinfektioner, vaginal blødning inden for 1 mdr., relevant medicin (betalaktamer, clindomycin, tetracykliner). Deres primære outcome er "recurrence-free survival of symptoms/signs of VVC", sekundære outcomes er brugervenlighed både for behandler og patient. Effektmålene er selvrapporterede symptomer (kløe, brænden, irritation, smerter) samt tegn på ødem, udflåd, rødme og dårlig lugt iagttaget af kvinden og graderet med 0(absent), 1 mild, 2 moderat, 3 svær ved follow-up efter 2 og 3 mdr og for dem med RCCV-historik også ved 6 mdr. I interventionsgruppen udfylder både læge og patient spørgeskema med vurderet effekt og tolerabilitet af probiotika. Studiepopulationen består af to kohorter med hhv. 22 og 33 kvinder, der får enten engangsordination med clotrimazol 500 mg vaginalt eller samme behandling + probiotika 3 gange ugentligt i 2 mdr. bestående af L. Plantarum. De indhenter relevant baseline medicinsk og gynækologisk historik som fremgår af tabel 1 uden signifikant forskelle mellem de to grupper. Det bemærkes dog, at der i interventionsgruppen er flere med tidligere VVC og flere med RCCV inden for 12 mdr end i kontrolgruppen. Derudover laver de en subanalyse med patienter med RVVC, hvor de ser om probiotika kan ændre deres recidivmønster. Der skal være registreret antal VVC-tilfælde de sidste

12 måneder forud for studiet samt at de medvirker i follow-up ved 3. mdr. Der laves en multivariat Cox regressionsanalyse der tager højde for udvalgte confoundere.

De finder at 32,2% i probiotika-gruppen oplever 1 eller flere recidiver vs 58,8% i kontrolgruppen efter 3 mdr., ikke signifikant. I deres cox regressionsanalyse findes signifikant justeret HZ på 0,30, så risiko for recidiv af VVC-symptomer indenfor 3 mdr. for probiotika-gruppen er 30 % af den estimerede recidivrisiko for kontrolgruppen. Dette genfindes i en subanalyse for kvinder med RCCV ved 6 mdr. Ved 3 mdr. findes ca. dobbelt så mange (73%) i probiotika-gruppen at have "recurrence-free survival of symptoms of VVC" sammenlignet med kontrolgruppen (35%). I probiotika-gruppen findes en signifikant reduktion på 59% i antal VVC-episoder ved studiets 3 mdr. follow-up sammenlignet med antal estimerede episoder af VVC svt 3 mdr. op til studiets start, genfindes ikke i kontrolgruppen. I øvrigt findes stor tilfredshed både fra behandlere og patienter ang. effektivitet og tolerabilitet.

Studiets svagheder er studiets lille population samt at grupperne ikke er randomiserede. Det fremgår ikke hvordan fordelingen laves vedrørende dem der modtager hvilken behandling. Der er lavet en grundig baseline karakteristik af studiepersonerne med relevante faktorer, og selvom forskellene i grupperne ikke er signifikante, kan særligt forskellene i tidligere VVC og RCCV rejse tvivl om hvorvidt kvindernes ønske har haft betydning både for tildeling til gruppe, men også udfald. Man kan forestille sig, at dem med historik med RVVC i højere grad har et behandlingsønske, hvilket understøttes af et større drop-out i kontrolgruppen også selvom det heller ikke er signifikant (drop-out gruppen uden probiotika 18,5% vs 5,7%). Det giver en stor risiko for selektionsbias.

Rapporterer de anderledes pga. deres VVC-historik og det faktum, at de får aktiv ekstra behandling. Det giver risiko for informationsbias. Kvinderne føler sig hjulpet og derfor kan det give en vis placeboeffekt. Der er ikke lavet imputations fremgår det. Follow-ups bygger på selvrapportering fra kvinderne hvilket bliver et større problem når der dels mangler en placebo-kontrolgruppe og dels når grupperne afviger fra hinanden netop på recidivtendens som også er studiets outcome. Endelig er der i regressionsanalysen medtaget immunosuppression som confounder, men ikke diabetes mellitus, som ej heller er et eksklusionskriterium.

Studiet er interessant, da det laver en multivariat analyse. Indvendingen her kan være om den statistiske metode egner sig til sådan et studie hvor studiets størrelse i den henseende bliver lille. Kan man optimere studiets størrelse og randomisering, ville det være interessant at se resultatet af dette. Kvinderne kommer fra en outpatient klinik i Spanien og de topikale behandling læner sig op af danske rekommandationer. Tilfredsheden hos kvinder og behandlere er stor og selvom der kan være bias her pga. manglende placebo og blinding, findes studiet relevant i overvejelserne om man skal tillægge probiotika hos kvinder med tilbagevendende VVC, hvor konventionel behandling har vist sig utilstrækkeligt.

Anukam K et al. Oral use of probiotics as an adjunctive therapy to fluconazole in the treatment of yeast vaginitis: A study of nigerian women in an outdoor clinic.

I studiet af Anukam et al[17] undersøgte man om fluconazol og oral probiotika var bedre end fluconazol alene i behandlingen RVVC. Der er tale om et dobbeltblindet RCT med 59 kvinder med RVVC.

Kvinderne blev rekrutteret fra en gynækologisk klinik i Nigeria. Inklusionskriterier var alder 18-50 år, historie med VVC 3 eller flere gange indenfor de sidste 12 måneder, symptomer på VVC ved inklusion (hytteost lignende udflåd, dyspareuni, dysuri, lokal irritation eller ubehag vaginalt) samt positiv mikroskopi fra vagina for svampe. Eksklusionskriterier var gravide og patienter med samtidig andre urogenitale infektioner.

Apoteket på hospitalet randomiserede patienterne i 2 grupper til enten engangsordination 150 mg fluconazol plus oral probiotika kapsel x 1 dagligt i 3 måneder eller engangsordination fluconazol 150 mg plus placebo kapsel oral x 1 dagligt i 3 måneder. Probiotika kapsler indeholdt *L. rhamnosus* GR-1 samt *L. reuteri* RC-14.

Effekt målet var symptomreduktion og negativ mikroskopi samt dyrkning. Der blev fulgt op på dag 7, 30, 60 og 90 med registrering af symptomer, mikroskopisk undersøgelse af vaginalt sekret for svamp og dyrkning af vaginalsekret for svamp. På dag 7 var mikroskopi uden svamp i hos 21% af kvinderne i probiotika gruppen og 14% i placebogruppen (ingen p værdi). Der var symptomfrihed hos 47% i probiotika gruppen mod 14% i placebogruppen, ikke signifikant forskel (p 0,2794). På dag 90 var mikroskopi negativ hos 79% i probiotika mod 43% i placebogruppen, det var ikke signifikant (p 0,1490). 75% i probiotikagruppen var fri for candida på PCR, ikke oplyst for placebogruppen. 58% i probiotikagruppen var symptomfri mens det var 43% i placebogruppen, det var ikke signifikant (ingen p værdi). De omtaler ikke resultater fra undersøgelserne på dag 30 og 60. Alle de patienter i placebogruppen der fuldførte forsøget havde 2 eller 3 tilbagevendende VVC-episoder i løbet af de 90 dage, mens kun 53% i probiotika gruppen havde 1-2 tilbagevendende VVC-episoder i løbet af de 90 dage (p 0,05).

Studiets design er godt, men den helt store svaghed er det store frafald i løbet af forsøget. Kun 80% mødte til follow up på dag 7 og kun 44% af patienterne mødte til follow up på dag 30 og 90. Det meget store frafald gør at studiets resultater ikke kan tages for retvisende. Desuden er kvinder i Nigeria og deres levevilkår ikke at sammenligne med kvinder vi ser i almen praksis i Danmark.

Effekt hos kvinder uden tendens til recidiverende VVC

De Seta F et al. Lactobacillus plantarum P17630 for preventing Candida vaginitis recurrence: a retrospective comparative study.

I et studie udført i Italien af De Seta et al [18] undersøgte man, om *Lactobacillus plantarum* kunne genoprette den vaginale mikroflora og forebygge recidiv af VVC blandt kvinder, der fik konventionel behandling med azoler for en akut infektion. Der er tale om et retrospektivt studie, hvor 89 kvinder med diagnosen VVC blev rekrutteret og inddelt i to grupper. Følgende eksklusionskriterier blev valgt: alder under 18 år og over 45 år, tilstedeværelse af andre urogenitale infektioner, tendens til recidiverende VVC, rygning, brug af hormonelle kontraceptiva, behandling med antibiotika eller corticosteroider inden for de sidste 30 dage, diabetes mellitus eller HIV.

Kvinderne blev rekrutteret fra et "outpatients service" ved en gynækologisk afdeling i byen Trieste. Diagnosen blev stillet ved hjælp af dyrkning og wet smear hos symptomatiske kvinder. Kvinderne blev både undersøgt med gynækologisk undersøgelse, hvor der både blev taget prøver fra til undersøgelse (dyrkning, pH måling, wetsmear, sniff test og gram farvning med henblik på

vurdering af lactobaciller), blev foretaget en klinisk vurdering (farve og viskositet af udflåd, erytem), og derudover blev kvinderne bedt om at rapportere subjektive symptomer såsom kløe, udflåd, smerter og tørhed, og graduere symptomet på en skala (fraværende, mild, moderat, svær).

I starten af rekrutteringsperioden blev kontrolgruppen rekrutteret (40 kvinder), og i den anden halvdel af perioden blev interventionsgruppen (probiotika-gruppen) rekrutteret (40 kvinder). Deraf betegnelsen retrospektivt studie. Undersøgelsen er således ikke blindet. Begge grupper fik en daglig dosis af clotrimazol vaginal creme i 3 dage. Kontrolgruppen fik i de efterfølgende 6 dage en vaginal kapsel indeholdende et smøremiddel dagligt, og i 4 uger derefter 1 vaginal kapsel med smøremiddel ugentligt. Probiotika-gruppen fik en vaginal kapsel indeholdende probiotikaet lactobacillus planetarium i samme regime som placebogruppen. Kvinderne blev fulgt i 3 måneder med kontroller indeholdende ovennævnte undersøgelser 30, 60 og 90 dage efter endt clotrimazol behandling. Kvinderne blev ved hver undersøgelse bedt om at rapportere, om symptomerne var bedre sammenlignet med første besøg.

Gruppernes demografiske data var sammenlignelige i de to grupper. Dog havde kontrolgruppen signifikant mere kløe (57,7% vs. 25 %) og mindre rapporteret udflåd (80 % vs. 98 %). De angiver, at 89 kvinder opfyldte kriterierne for inklusion, men de beskriver ikke, hvorfor den ene kvinde ikke blev inkluderet. 4 kvinder i kontrol-gruppen og 5 kvinder i probiotika-gruppen måtte have behandling for bakteriel vaginose, og de blev derfor ekskluderet fra den endelige analyse.

Helbredelse blev defineret som fravær af symptomer på VVC og negativ dyrkning eller mikroskopisk forsvinden af hyfer.

De fandt, at probiotika-gruppen efter 3 måneder havde en statistisk signifikant stigning i antallet af lactobaciller og en større subjektiv følelse af bedring på symptomer, hvor 90 % af kvinderne angav en bedring vs. 68 % i kontrolgruppen. Blandt kontrolgruppen var der efter 3 måneder en ikke-signifikant stigning i recidiv af VVC, men en signifikant stigning i antallet af kvinder med en pH på 5 eller derover. Statistisk signifikans blev defineret ved en p-værdi under 0,05. Behandlingen med probiotika ser således ud til at reducere pH, øge antallet af lactobaciller og give en større subjektiv bedring. Dog er de kliniske og mikrobiologiske (dyrkning) tegn på helbredelse ikke signifikant forskellige i de to grupper. Det kan ikke udelukkes, at den subjektive bedring hos kvinderne i interventionsgruppen kan skyldes den manglende blinding i forsøget. Den manglende signifikans i stigning af recidiv i kontrolgruppen kan dog være påvirket af studiets lille størrelse.

Styrker i studiet er, at der er en klar beskrivelse af undersøgelsesprotokollen, og hvordan de har lavet deres beregninger, og studiet virker velgennemført. De har redegjort for grupperne demografiske data og loss to follow up. Igen må konklusionen være, at der er behov for større, dobbeltblindede placebokontrollerede studier for at kunne komme med klare anbefalinger. Hvis man forudsætter, at de Italienske kvinder ville opsøge den gynækologiske klinik direkte, hvor kvinder i Danmark ville konsultere deres praktiserende læge, lader data sig fint oversætte til en dansk kontekst.

Davar R, Nokhostin F et al. Comparing the Recurrence of Vulvovaginal Candidiasis in Patients Undergoing Prophylactic Treatment with Probiotic and Placebo During the 6 Months.

Studiet fra Davar et al. undersøger effekten af tablet fluconazol med tablet probiotika sammenlignet med tablet fluconazol alene på forebyggelse samt reduktion i recidiv af VVC. Studiet er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, hvor både studiepersoner og observatører/undersøgere er blindet for behandlingen[19]. Studiepopulationen består af alle kvinder, der kommer til en gynækologisk klinik med vaginitissymptomer (min 1 af flg: irritation, kløe, vulva rødme, udflåd) i Iran. Der findes 76 kvinder med symptomer og tegn på vaginitis, 64 har positiv dyrkning for candida og inkluderes. Følgende ekskluderes: diabetikere, gravide, postmenopausale, kvinder i behandling med antifungal middel, kontrceptiva og kvinder aktivt menstruerende. Rekrutteringsperioden fremgår ikke, og det fremgår heller ikke, om der er kvinder, der har frabedt sig at deltage. Effektmålene udgøres af symptomer vha. et spørgeskema (irritation, kløe, vulva rødme, udflåd) samt en vaginal dyrkning, og recidiv defineres som symptomer med positiv dyrkning for candida. Begge grupper modtager engangsordination med oral fluconazol 150 mg og randomiseres herefter til hhv. 10 dage med oral probiotika bestående af *L. acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum* eller placebo. Efterfølgende ekskluderes fire fra probiotika-gruppen; to pga. "ukorrekt brug af medicin", og to pga. "uvillighed til at samarbejde med planen." Én person fra placebogruppen ekskluderes pga. graviditet. Af tabel 1 i artiklen fremgår det, at grupperne var sammenlignelige i alder. Der er 28 personer i probiotika-gruppen, 31 i placebogruppen. De laver månedlige follow-ups i 6 mdr med telefonopkald spurgt til symptomer og dem med symptomer undersøges med podning til dyrkning. Placebo i studiet består af gelatinkapsler uden aktivt indhold, men nærmere beskrivelse fremgår ikke. De finder en signifikant forskel mellem de to grupper på recidiv af symptomer efter 6 måneder samlet set, hvor der i probiotika-gruppen findes total set recidiv hos 7,2% og i kontrolgruppen 35,5 %. I hver måned de første 3 måneder samt de sidste to måneder ses også recidiver i kontrolgruppen sammenlignet med 0 i probiotika-gruppen, men tallene er ikke signifikante: mdr. 1, 2, 3 ses hhv 2(6,5%), 3(9,6%) og 2(6,5%) recidiver i placebo-gruppe mod 0 i probiotika. Ved 4 måneder ingen recidiv i nogle af grupperne. I måneder 5 + 6 findes recidiv hos probiotika-gruppe på hhv 1(3, %) og 1, i placebo 0 og 4(12,9%) som heller ikke er signifikante.

Studiet er randomiseret, men det er uklart om denne er skjult. Studiet er vel gennemført mht. prøveindsamling. Undersøgelserne og prøverne er alle foretaget af samme person hvilket reducerer eventuelle interobservatør variationer. Alle prøver er sendt til samme laboratorium og dér udført af samme person. Både patient, undersøgelsespersonen samt laboranten var alle ukendt med hvilken behandling der blev givet. Studiets åbenlyse svaghed er, at studiet er meget lille med hhv. 28 og 31 personer i de to grupper. Selve frafaldet særligt angående probiotika-gruppen ville også være interessant at vide mere om. Det er små tal, men en uddybelse i forhold til brugervenligheden af probiotika kunne have været relevant. Tabel 1 kun angivet for alder, og sammenholdt med frafald, mulig manglende skjult randomisering bidrager de alle til risiko for selektionsbias. Det havde været relevant med en gynækologisk historik særligt når artiklen ønsker at belyse probiotikas effekt for forebyggelse af recidiv. Hvis der i placebogruppen forud for studiet var et højere antal kvinder med RVVC, vil det give bias af resultatet. Desuden ekskluderer de kvinder i kontrceptiv behandling - betyder det at kvinderne ikke er seksuelt aktive hvilket er en relevant overvejelse når studiet er fra Iran og på den måde bliver en meget selekteret gruppe. Det fremgår at "alle kvinder der henvender sig til den gynækologiske klinik" og derfor kunne det godt tyde på åben adgang sammenligneligt

med primærsektoren i Danmark. Samlet set et okay velgennemført studie, dog med så meget usikkerhed både hvad angår intern og ekstern validitet, at der kan ikke laves en anbefaling ud fra resultaterne,

Diskussion:

Vi har gennemgået i alt 12 artikler, hvoraf ét studie er randomiseret uden blinding eller placebo, og seks er randomiserede, blandede og placebokontrollerede studier. Vi har udelukkende inkluderet studier, hvor probiotika indgik som supplement til azoler i behandlingen af VVC.

I diskussionen af resultater medtages kun studier med kontrolgruppe og med signifikante resultater. For at afspejle den kliniske hverdag gennemgås resultaterne med fokus på effekten af interventionen på symptomer fremfor de mikrobiologiske fund. Øvrige resultater er gennemgået under hver artikel.

Akut behandling af VVC:

5 studier fokuserede her på: Martinez, Vahedpoor, Nouraei, Kovachev, Stabile

Martinez et al., Vahedpoor et al. og Kovachev et al. ser på effektmål efter ca. 1 måned (interval mellem 28-35 dage)[2, 9, 11] hvorfor resultaterne kan tolkes som den akutte behandlingseffekt. De finder alle signifikant positiv effekt af probiotika sammenholdt med en kontrolgruppe, for to af artiklerne angivet i prævalenser [2, 11] og sidste studie med odds ratio [9]. Nouraei et al.[10] har en opfølgningstid på 5-7 dage og finder også en bedre effekt på samlet helbredelse defineret som fravær af kløe og udflåd samt en negativ dyrkning i probiotika-gruppen. Derudover ses i samme periode kortere tid til symptomfrihed i probiotika-gruppen.

Studiet fra Stabile et al.[12] havde ingen signifikante resultater.

Vedligeholdelsesbehandling og forebyggelse af recidiv af VVC:

7 studier fokuserede her på: Russo, Murina, Pendharkar, De Seta, Palacios, Davar, Anukam

Studierne fra *Russo et al.*, *Davar et al.*, *Palacios et al.* *De Seta et al.* ser på effektmål efter 3-6 måneder ([13, 15, 16, 18, 19]), og de havde alle fokus på forebyggelse af recidiv af VVC.

Et af studierne finder både efter 3 og 6 måneder større helbredelsesrate (defineret som fravær af symptomer og negativ dyrkning) i probiotika-gruppen samt færre antal recidiver i probiotika-gruppen[13], hvilket understøttes af to andre studier[16, 19], som finder hhv. reduceret risiko for recidiv efter 3 måneder (genfindes også i en subanalyse for kvinder med RVVC) og færre antal recidiver i probiotika-gruppen efter 6 måneder. Det ene studie finder desuden en reduktion på 59% af antallet af VVC-tilfælde i probiotika-gruppen, sammenlignet med antallet af tilfælde i samme gruppe før behandlings start [16].

Da studiet fra Murina et al [14] ikke havde nogen kontrol-gruppe, er det ikke taget med i de overordnede overvejelser omkring effekten af probiotika. Studiet fra Anukam et al[17] og studiet fra Pendharkar et al[15] havde ingen signifikante resultater.

Overordnet set er der tale om små studier, og dette på trods af, at nogle studier har årelange rekrutterings-perioder. Alle studiepopulationer er under 100 fraset et enkelt studie. Halvdelen af studierne har større metodologiske svagheder i form manglende randomisering, blinding eller placebokontrolleret gruppe. For flere af studierne mangler karakterisering af studiepopulationen i form af tabel 1. Derudover er en del af studierne fra lande med en anden kultur, hvor for eksempel ugifte kvinder ekskluderes. Generelt ekskluderes gravide og personer, der er immundæmpede af forskellige årsager samt postmenopausale kvinder. Samlet set bliver det vanskeligt at overføre resultaterne til patientgruppen i dansk almen praksis. Endvidere er der stor varians mellem type probiotika, og det antifungale behandlingsregime varierer også blandt studierne, og nogle afviger meget fra de danske anbefalinger.

Der er flere reviews på området. I et Cochrane review [3], som er publiceret i 2017, finder man frem til 10 RCT-studier inkluderende 1656 studiepersoner, som sammenligner effekten af probiotika tillagt konventionel antifungal behandling med antifungal behandling alene. Syv af artiklerne er kun udgivet på kinesisk hvilket har afskrevet os fra at have dem inkluderet i opgaven. De vurderer risikoen for bias i studierne for "høj". De finder 1) at tillæg af probiotika til konventionel antifungal behandling kan uagtet administrationsvej og uagtet antal species i præparatet øge klinisk helbredelsesrate (RR 1,14% 95% CI 1,05-1,24)) samt mykologisk helbredelsesrate (RR 1,06% (95% CI 1,02-1,10)) på kort sigt men ikke efter 1 måned og 3 måneders behandling. 2) tillæg af probiotika kan potentielt reducere recidiv rate ved 1 måned efter behandling (RR 0,34% 95% CI 0,17-0,68), dog med forbehold for kvalitetsmæssige svage studier angående denne delkonklusion. 3) ingen forskel på bivirkninger.

Metananalysen i et review af Jeng et al. [20] publiceret i 2020 støtter konklusionen, at probiotika kan have en plads i behandling af VVC både med hensyn til akut behandling og forebyggelse af recidiv, men at der mangler flere og større studier med en længere follow up periode mhp. at fastslå probiotika's langtidseffekter på forebyggelse af recidiv, samt flere studier på bestemte typer af probiotika mhp. at fastslå, hvilke er mest effektive. De fandt i alt 9 RCT-studier omhandlende VVC og probiotika. 5 af studierne er på kinesisk, hvilket gør de ikke er inkluderet i vores opgave. Efter en måned havde patienterne i probiotika-gruppen signifikant lavere tendens til recidiv end kontrolgruppen (OR 0,27 95% CI 0,16-0,45). Efter 6 måneder var der fortsat signifikant lavere recidivrate i probiotika-gruppen (OR 0,141, 95% CI 0,028-0,706). De fandt signifikant højere remission ved follow up efter 1 måned i probiotika gruppen versus kontrolgruppen (OR 1,72 95% CI 1,13-2,64, p 0,012). Dog er der, ligesom i ovennævnte review og ligesom i de artikler, som vi har gennemgået, en relativ stor heterogenicitet mellem studierne i forhold til patientpopulationen, typen af azolbehandling, typen af anvendt probiotika, samt outcome ved follow up, hvilket vanskeliggør tolkningen af resultaterne.

Probiotika

Bilag nummer 2 indeholder en oversigt over de probiotika, som er blevet anvendt i de forskellige studier. Der er undersøgt mere end 10 forskellige typer af probiotika. De typer, der går mest igen er *Lactobacillus acidophilus* og *Lactobacillus rhamnosus*. I 5 studier indgår *Lactobacillus acidophilus* og 4 af dem har signifikant bedring af symptomer på VVC [9, 11, 13, 19], hvor to har peroral administration [13, 19], 1 vaginal administration [11] og 1 både peroral og vaginal administration [9]. I 5 studier indgår *Lactobacillus rhamnosus* [9, 11, 13, 15, 17], tre af disse har signifikant bedring

af symptomer[9, 11, 13], hvor den ene har peroral administration [13] og de to andre har vaginal administration [9, 11]. De øvrige studier med positive effekter på symptomer i henhold til diskussionen bruger også lactobaciller, men af andre subtyper (se bilag nummer 2). I et Review af Andrade et al angiver de, at probiotika i form af lactobacillus og bifidobacterium udviser de mest lovende resultater[21].

Ifølge lægemiddelstyrelsen [22] er produkter med mælkesyrebakterier til indtagelse gennem munden ikke som udgangspunkt klassificeret som lægemidler, hvis ikke de præsenteres som produkter, der kan forebygge eller behandle sygdomme, og de vil derfor kunne markedsføres som kosttilskud. Skal et produkt med mælkesyrebakterier anvendes vaginalt, er det Lægemiddelstyrelsens vurdering, at der kan være forbundet særlige sundheds- og sikkerhedsmæssige risici til brugen. Derfor vil produkter med mælkesyrebakterier til vaginal anvendelse være defineret som lægemidler og reguleret under lægemiddellovgivningen. Lægemiddelloven indeholder bestemmelser om godkendelse og kontrol af lægemidler og de virksomheder, som fremstiller, opbevarer eller på anden måde håndterer lægemidler [23]. Der er således skarpere krav til godkendelse af lægemidler end for kosttilskud. Kosttilskud skal overholde fødevarerlovreguleringen og herunder kosttilskudsbekendtgørelsen. Kosttilskud skal ikke godkendes før markedsføringen, men alle kosttilskud skal anmeldes til Fødevarerstyrelsen med henblik på en registrering [24]. Det kan som kliniker være svært at navigere rundt i de mange forskellige produkter på markedet. Man må antage, at det er bedre at anbefale et lægemiddel fremfor et kosttilskud både med hensyn til kvalitet af indhold og formentligt også effekt. Dog fremgår det af et Cochrane Review, at probiotika er sikre at bruge, og at de er uden alvorlige bivirkninger og at effekten var uagtet administrationsvej[3]. En anbefaling om peroral vs. vaginal administration kan derfor eventuelt bero på kvindens præferencer. Der findes flere tilgængelige produkter på markedet, både til peroral og vaginal administration så som for eksempel Vivag vaginal kapsler indeholdende Lactobacillus gasseri og Lactobacillus rhamnosus, Lactocare Feminine kapsler til peroral indtagelse indeholdende Lactobacillus acidophilus, lactobacillus rhamnosus og lactobacillus gasseri.

Der findes ingen danske nationale guidelines på området, men de amerikanske guidelines [25] angiver, at der ikke findes nok evidens til at anbefale brugen af probiotika ved VVC. Af lægehåndbogens artikel omhandlende VVC [5] fremgår det, at ”mælkesyrevagitorier eller tabletter (lactobacillus) har ikke dokumenteret effekt, heller ikke ved antibiotika associeret vaginit”.

Konklusion

Af vores litteraturgennemgang må man konkludere, at evidensen er utilstrækkelig på grund af studiernes begrænsninger både med hensyn til kvalitet, kontekst og størrelse. Dog ses en tendens til øget effekt ved supplerende af azol-behandling med probiotika. Dette sammenholdt med, at probiotika er sikre at bruge, kan man overveje at tillægge det ved behandlingssvigt.

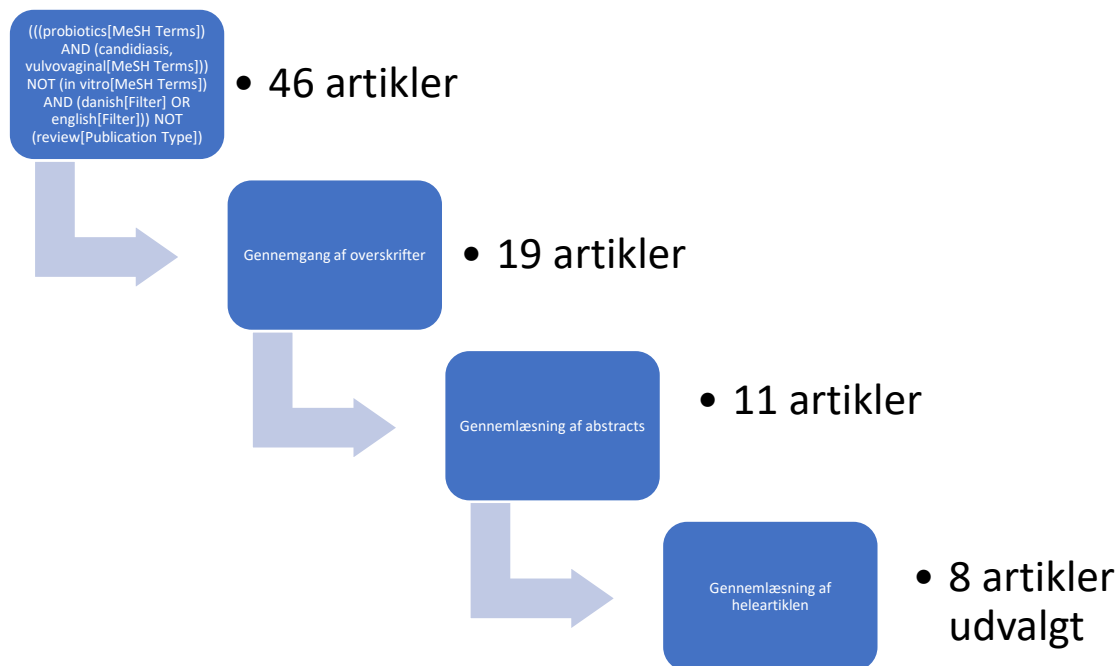
Referencer

1. Sobel, J.D., *Vulvovaginal candidosis*. Lancet, 2007. **369**(9577): p. 1961-71.
2. Martinez, R.C.R., et al., *Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14*. Letters in Applied Microbiology, 2009. **48**(3): p. 269-274.
3. Xie, H.Y., et al., *Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **11**(11): p. Cd010496.
4. Donders, G., et al., *The use of 3 selected lactobacillary strains in vaginal probiotic gel for the treatment of acute Candida vaginitis: a proof-of-concept study*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020. **39**(8): p. 1551-1558.
5. Lægehåndbogen. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/gynaekologi/tilstande-og-sygdomme/infektioner/candida-vaginit/>.
6. Reid, G., *Probiotic use in an infectious disease setting*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2017. **15**(5): p. 449-455.
7. Huang, H., L. Song, and W. Zhao, *Effects of probiotics for the treatment of bacterial vaginosis in adult women: a meta-analysis of randomized clinical trials*. Arch Gynecol Obstet, 2014. **289**(6): p. 1225-34.
8. Hanson, L., et al., *Probiotics for Treatment and Prevention of Urogenital Infections in Women: A Systematic Review*. J Midwifery Womens Health, 2016. **61**(3): p. 339-55.
9. Vahedpoor, Z., et al., *Vaginal and oral use of probiotics as adjunctive therapy to fluconazole in patients with vulvovaginal candidiasis: A clinical trial on Iranian women*. Curr Med Mycol, 2021. **7**(3): p. 36-43.
10. Nouraei, S., et al., *Comparison between Fluconazole with Oral Protexin Combination and Fluconazole in the Treatment of Vulvovaginal Candidiasis*. ISRN Obstet Gynecol, 2012. **2012**: p. 375806.
11. Kovachev, S.M. and R.S. Vatcheva-Dobrevska, *Local Probiotic Therapy for Vaginal Candida albicans Infections*. Probiotics Antimicrob Proteins, 2015. **7**(1): p. 38-44.
12. Stabile, G., et al., *A New Therapy for Uncomplicated Vulvovaginal Candidiasis and Its Impact on Vaginal Flora*. Healthcare (Basel), 2021. **9**(11).
13. Russo, R., et al., *Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment*. Mycoses, 2019. **62**(4): p. 328-335.
14. Murina, F., et al., *Can Lactobacillus fermentum LF10 and Lactobacillus acidophilus LA02 in a Slow-release Vaginal Product be Useful for Prevention of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis?: A Clinical Study*. Journal of Clinical Gastroenterology, 2014. **48**: p. S102-S105.
15. Pendharkar, S., et al., *Vaginal colonisation by probiotic lactobacilli and clinical outcome in women conventionally treated for bacterial vaginosis and yeast infection*. BMC Infect Dis, 2015. **15**: p. 255.
16. Palacios, S., et al., *Is it possible to prevent recurrent vulvovaginitis? The role of Lactobacillus plantarum I1001 (CECT7504)*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016. **35**(10): p. 1701-8.
17. Anukam, K.C., et al., *Oral use of probiotics as an adjunctive therapy to fluconazole in the treatment of yeast vaginitis: A study of Nigerian women in an outdoor clinic*. Microbial ecology in health and disease, 2009. **21**(2): p. 72-77.

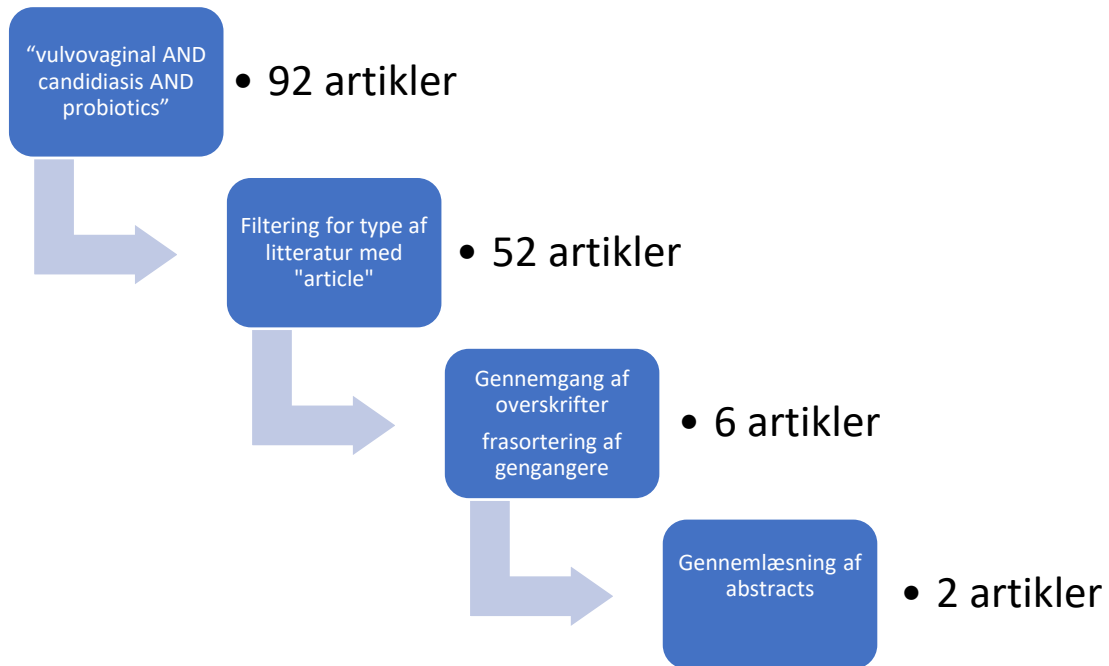
18. De Seta, F., et al., *Lactobacillus plantarum P17630 for preventing Candida vaginitis recurrence: a retrospective comparative study*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014. **182**: p. 136-9.
19. Davar, R., et al., *Comparing the Recurrence of Vulvovaginal Candidiasis in Patients Undergoing Prophylactic Treatment with Probiotic and Placebo During the 6 Months*. Probiotics Antimicrob Proteins, 2016. **8**(3): p. 130-3.
20. Jeng, H.S., T.R. Yan, and J.Y. Chen, *Treating vaginitis with probiotics in non-pregnant females: A systematic review and meta-analysis*. Exp Ther Med, 2020. **20**(4): p. 3749-3765.
21. Andrade, J.C., et al., *Application of probiotics in candidiasis management*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2022. **62**(30): p. 8249-8264.
22. Lægemedelstyrelsen. 26. september 2006, Opdateret 11. april 2013; Available from: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/laegemidler-eller-ej/saerlige-klasificeringer/produkter-med-maelkesyrebakterier/>.
23. Lægemedelstyrelsen. lægemiddeelloven. Available from: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/om/maal-og-opgaver/lovgivning/laegemiddeelloven/>.
24. Lægemedelstyrelsen. kosttilskud. Available from: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/laegemidler-eller-ej/definitioner-paa-laegemidler-og-andre-produktgrupper/>.
25. CDC. *CDC guideline*. Available from: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/candidiasis.htm>.

Bilag

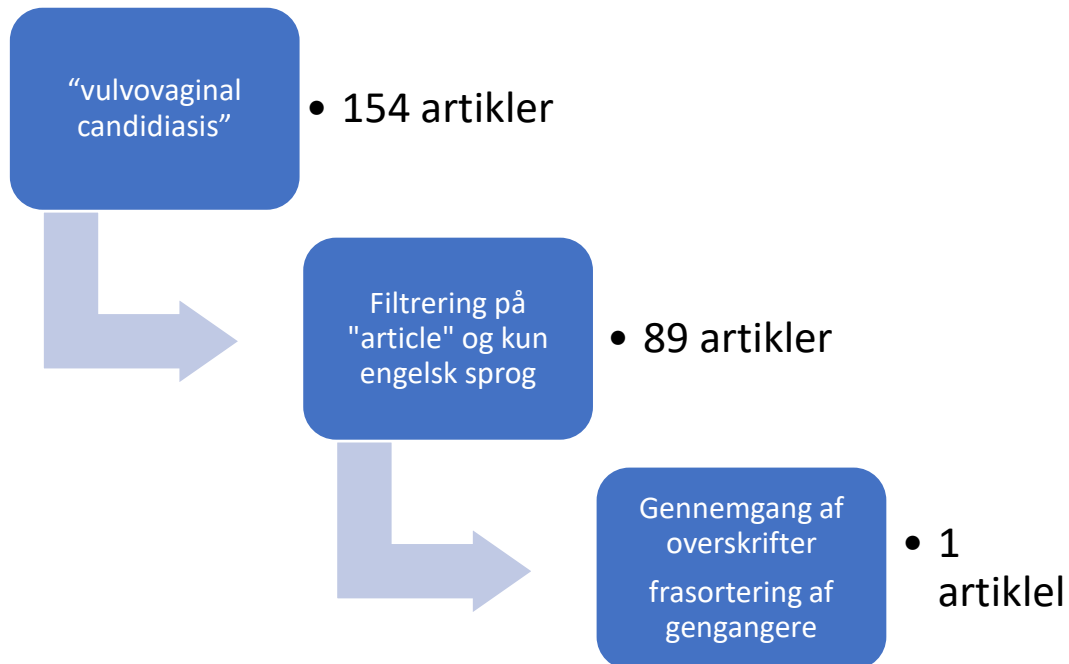
Bilag nummer 1a: Pubmed søgning



Bilag 1 b: Embase søgning



Bilag 1c: søgning på Scopus



Bilag nummer 2: oversigt over probiotika

Probiotika	regime/fund	Reference
L. plantarum P17630	(clotrimazol vaginal creme dagligt i 3 dage.) 1 kapsel dagligt i 6 dage efterfulgt af 1 kapsel ugentligt i 4 uger Gav signifikant stigning i antallet af lactobaciller, større subjektiv følelse af bedring på symptomer. Ingen signifikant forskel i de kliniske og mikrobiologiske (dyrkning) tegn på helbredelse	De Seta 2014
L. Plantarum	Vaginal clotrimazol 500 mg x 1 +vaginal tablet probiotica x 1 3 gange ugentligt i 2 mdr Lavere recidivrisiko for VVC-tilfælde over 3 mdr.	Palacios S, 2016
L. fermentum LF10	(200 mg fluconazol peroralt hver anden dag i alt 3 gange), så 10 dage med en vaginal kapsel hver anden dag. Derefter 10 uger med 1 vaginal kapsel per uge Gav Efter 10 ugers profylaktisk behandling: 49/57 (86 %) symptomfrie kvinder Efter 7 måneders follow-up: 42/58 (72,4 %) symptomfrie	Murina 2014
L. reuteri RC-14	(tablet) fluconazol 150 mg som enkeltdosis) To kapsler dagligt i 28 dage Gav færre symptomer på VVC end placebogruppen (10,3 % vs. 34,6 %) og færre positive dyrkninger (10,3 % vs. 38,5 %)	Martinez 2009 Akut VVC
L. rhamnosus GR-1 L. reuteri RC-14	Ingen signifikante resultater	Anukam et al. 2009
L. rhamnosus DSM 14870 L. gasseri DSM 18869	Ingen signifikante resultater	Pendharkar et al 2015
L. acidophilus L.rhamnosus	Induktionsfase med Clotrimazol vaginal kapsel 100 mg i 7 dage. probiotika peroralt: 2 kapsler dagligt i 5 dage 1 kapsel dagligt i 10 dage. Vedligeholdelsesfase (6 måneder): 1 kapsel dagligt i 10 dage i den præmenstruelle fase Signifikant mindre kløe, udflåd og recidiv	Russo et al 2019
L. acidophilus, L. Rhamnosus, Streptococcus thermophilus, L. Delbrueckii subsp. Bulgaricus	Oral 150 mg fluconazol+ vaginal 600 mg fenticonazole,+på 5. dagen 10 dages vaginal probiotica x 1. Signifikant bedring af kliniske klager. Stigning i antal af lactobaciller	Kovachev SM, 2015
L. acidophilus, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum	Tablet 150 mg fluconazol + oral probiotica x 2 dgl. i 10 dage Signifikant færre antal recidiver	Davar R, 2016
L. acidophilus L. plantarum L. fermentum L. gasseri L. rhamnosus	150 mg fluconazol+ vaginal og oral probiotika eller 150 fluconazol + vaginal og oral placebo. Ved RVVC fluconazol 150 mg hver tredje dag i alt 3 doser. Signifikant bedring på brænden, udflåd og kløe.	Vahedpoor et al 2021
saccharomyces cerevisiae (levende), melatonin, L. Acidophilus GLA-14	Ingen signifikante resultater	Stabile G, 2021

<p>Protexin - nævner ikke specifikt hvad der indgår heri .</p>	<p>Fluconazol tablet 2x150 mg + oral probiotika x 2 dgl. i 10 dage eller fluconazol 2 x 150 mg + oral placebo x 2 dgl. i 10 dage Signifikant bedre effekt på dysuri og treatment success (fravær af kløe og udflåd samt negativ dyrkning). Behandlingsgruppen blev signifikant hurtigere symptomfri.</p>	<p>Nouraei et al 2012</p>
--	--	---------------------------

Bilag nummer 3: oversigtsskema over gennemgåede artikler

Forfatter	Formål	Design	N	Inklusion	Eksklusion	Alder	Intervention	Resultat
Kovachev SM, 2015	Sammenligner den kliniske og mikrobiologiske effekt af oral+vaginal azoleterapi med samme +probiotika for kvinder med candida albicans vaginal infektion.	single center randomiseret og open-label studie, Outpatient group practice for specialized care in Gyn-Obst, Sofia, Bulgarien, 2008-13.	436	klinisk og verificeret dyrkningsmæssigt candida albicans vaginalinfektion.	Urogenital sygdom (gonorre, klamydia trach., HVP, HSV, HIV, gravide. Medicin< 1mdr. (kortikosteroid, antibiotika, azoler, probiotics, vaginal agents. Sygdom (autoimmun, maligne,endokrine inkl DM, immunkompromitterede)	17-50, ukendt fordeling	Grp. 1 (N 219) får oral 150 mg fluconazol+ vaginal 600 mg fenticonazole, grp. 2 (N 217) samme oral+vaginal azol + på 5. dagen 10 dages vaginal probiotika.	Follow-up ved dag 35-40: Probiotika-gruppen har signifikant større %-vis forbedring på kliniske symptomer 29,0% vs 15,3%% og lactobaciller 99,3% vs. 91,5% sammenlignet med kontrolgruppen. Ikke-signifikante resultater til fordel for probiotikagruppe, % forbedring: vaginal tissue changes: 95% vs 73 %, sporer/filamenter: 94% vs. 68, antal hyfer/sporer: 93% vs. 62%, dyrkning med c albicans: 95% vs. 63,2%
Murina, 2014	At undersøge om vaginale kapsler med probiotika i et "slow-release" vaginalt produkt har en effekt på recidivraten af VVC hos kvinder med tendens til RVVC.	Klinisk studie, Italien, Outpatient vulvar disease department	58	Alder min. 18 år, symptomatisk VVC, positive mikroskopiske tegn og tendens til recidiverende VVC (min 4 anfald pr år)	Diabetes mellitus, gravide, kvinder i behandling med antifungale midler eller andre produkter indeholdende lactobaciller i løbet af de sidste 4 uger	21-47	200 mg fluconazol peroralt hver anden dag i alt 3 gange, follow up efter 10 dage, hvor kurerede kvinder indgik i næste del, den profylaktiske fase: 10 dage med en vaginal kapsel L. fermentum LF10 (DSM 19187) og L. acidophilus LA02 probiotika hver anden dag. Helbredte kvinder fortsatte med 1 vaginal kapsel per uge i 10 uger. Follow-up efter 7 måneders behandlingsfri periode	Efter 10 ugers profylaktisk behandling: 49/57 (86 %) symptomfrie kvinder Efter 7 måneders follow-up: 42/58 (72,4 %) symptomfrie
De Seta, 2014	At undersøge om Lactobacillus plantarium kan genoprette vaginal mikroflora og forebygge recidiv af VVC	Klinisk retrospektivt studie, udført i Italien	89	Kvinder med akut VVC	alder under 18 år og over 45 år, tilstedeværelse af andre urogenitale infektioner, tendens til recidiverende VVC, rygning, brug af hormonelle kontrceptiva, behandling med antibiotika eller corticosteroider inden for de sidste 30 dage, diabetes mellitus eller HIV	18-45	clotrimazol vaginal creme dagligt i 3 dage. Kontrolgruppen fik i de efterfølgende 6 dage en vaginal kapsel indeholdende smøremiddel dagligt, og i 4 uger derefter 1 vaginal kapsel med smøremiddel ugentligt. Probiotika-gruppen fik en vaginal kapsel indeholdende probiotikaen lactobacillus planetarium i samme regime som placebo-gruppen.	Follow-up efter 1,2 og 3 måneder probiotika-gruppen havde efter 3 måneder en statistisk signifikant stigning i antallet af lactobaciller og en større subjektiv følelse af bedring på symptomer (90 vs. 68 %) Ingen signifikant forskel i de kliniske og mikrobiologiske (dyrkning) tegn på helbredelse i de to grupper.

Forfatter	Formål	Design	N	Inklusion	Eksklusion	Alder	Intervention	Resultat
Martinez 2009	Kan probiotika lactobaciller forbedre behandlingen af VVC med fluconazol	Dobbeltblindet randomiseret placebokontrolleret studie Brasilien.	55	symptomer på VVC, positive dyrkninger for svamp	gravide, HIV-positive, kvinder med bakteriel vaginose eller trichomoniasis, brug af intravaginal antibiotika eller svampemidler inden for de sidste 2 uger, kvinder med menstruation på undersøgelsestidspunktet, allergi over for fluconazol	16-42	tbl fluconazol 150 mg som enkelt dosis, derefter fik placebogruppen 2 placebo-tabletter peroralt dagligt i 28 dage, interventionsgruppen fik 2 kapsler med <i>L. rhamnosus</i> GR-1 og <i>L. reuteri</i> RC-14 dagligt i 28 dage.	Follow-up efter 28 dage: probiotika-gruppen havde statistisk signifikant færre symptomer på VVC end placebogruppen (10,3 % vs. 34,6 %) og færre positive dyrkninger (10,3 % vs. 38,5 %)
Russo, 2019	effekten af oralt administreret probiotika som supplement til oral antifungal behandling af VVC	Klinisk dobbeltblindet randomiseret studie Italien	48	RVVC, præmenopausale, seksuelt aktive kvinder, villighed til at bruge kondom som prævention	øvrige infektioner end VVC, gravide og ammende, indtag af probiotika i forvejen, behandling med øvrige lægemidler end dem i studieprotokollen, diabetes, immunsvækkelse, allergi over for antibiotika eller lægemidlerne brugt i studieprotokollen, brug af intim douching	18-50	Induktionsfase med Clotrimazol vaginal kapsel 100 mg i 7 dage. Derefter randomisering: placebo eller probiotika peroralt: 2 kapsler dagligt i 5 dage 1 kapsel dagligt i 10 dage. Vedligeholdelsesfase (6 måneder): 1 kapsel dagligt i 10 dage i den præmenstruelle fase Follow-up ved: 1 uge, 2 uger, 1 måned, 2 måneder, 3 måneder og 6 måneder.	Mindre kløe: I probiotika-gruppen var 70,8 % vs. 8,3 % af kvinderne uden kløe ved 3 måneder og 83,3 % vs. 0 % ved 6 måneder Mindre udflåd: 66,7 % vs. 8,3 % var frie for udflåd efter 3 måneder og 70,8 % vs. 20,8 % efter 6 måneder Overall cure rate (frie for symptomer og negative dyrkninger): efter 3 måneder: 66,7% vs. 8,3 % og efter 6 måneder: 70,8 % vs. 0 %

Forfatter	Formål	Design	N	Inklusion	Eksklusion	Alder	Intervention	Resultat
Stabile G, 2021	Sammenligner effekten af topikal azolbehandling + oral probiotica med topikal azolbehandling alene på kliniske og mikrobiologiske endepunkter samt recidivrate og vaginal mikromiljø, sekundær outcome brugervenlighed af produkt	Klinisk, ikke-randomiseret, ukendt hvor kvinderne kommer fra, men forfatterne er registrerede fra to universitetshospitaler i Italien, rekruttering fra januar 2020-april 2021	40	Kvinder med symptomer på VVC + bekræftet ved enten mikroskopi (wet smear) eller positiv dyrkning, alder 18-55 år	menopause, kompliceret VVC (>4/år, immunkompromitterede med kronisk candidiasis), systemisk antibiotika eller antifungal medicin < 4 uger, gravide, ammende, autoimmune sygdom, thyroideasygdom, atopi, hypersensibilitet for lactobacciller, DM, atopi	18-55, ingen tabel 1	gruppe 1 (N20) får 2% clotrimazol creme til nat x 1 6 dage, gruppe 2 (N20) får creme% clotrimazol + 2 tabletter (1 morgen, 1 aften) med probiotica i 15 dage. Follow-up dag 15, 30, 90: spørges til symptomer + bivirkning, klinisk undersøgelse + podning til hhv mikroskopi og dyrkning	Follow-up ved dag 15 og 30: I probiotika-gruppen findes klinisk + mikrobiologisk helbredelse på 90% vs 80% i kontrolgruppe, uklart om signifikant. Follow-up 90 dage: recidiv i probiotikagruppen på 20% vs 40% i kontrolgruppe, uklart om signifikant. Ved 30 og 90 dage: signifikant øgning i antal lactobaciller samt fald i polymorfkernene i probiotika gruppen. Ingen bivirkninger.
Palacios S, 2016	Undersøger effekten af standard topikal azol-behandling tillagt probiotika med standard azol-behandling alene på VVC-recidiv	ikke-randomiseret, open-label, klinisk studie. Kvinder fra outpatient gynækologisk klinik, Spanien, rekruttering fra juni 2013-februar 2015	55	18-50 år, seksuel aktive, med symptomer på akut VVC	gravide, ammende, fødsel/abort inden for 3 mdr., ingen andre aktuelle vaginalinfektioner, vaginal blødning ukendt inden 1 mdr., relevant medicin (betalaktamer, clindomycin, tetracykliner)	33	Gruppe 1 (N33) får 500 mg x 1 vaginal clotrimazol + vaginal tablet probiotika x 1 3 gange ugentligt i 2 mdr., gruppe 2 (N22) får vaginal tablet clomitraazol 500 mg x 1. Der indsamles baseline risikofaktorer + selvrapporterede symptomer + tegn på VVC i en graderet skala. Follow-up efter 2 og 3 mdr. og for dem med RCCV + 6 mdr. I interventionsgruppen udfylder både læge og patient spørgeskema med vurderet effekt og tolerabilitet af probiotika	Follow-up 3 mdr: --> 32,2% i probiotika-gruppen har ≥ 1 recidiver vs. 58,8% i kontrolgruppen, ikke signifikant. --> Signifikant justeret HR på 0,30 --> risiko for recidiv af VVC-symptomer i probiotika-gruppen er 30% af den estimerede recidivrisiko for kontrolgruppen. --> "Recurrence-free survival of symptoms of VVC" er 73% i probiotika-gruppen vs 35% i kontrolgruppen -->. Signifikant reduktion på 59% i antal VVC-episoder i probiotikagruppen sammenholdt med antal episoder før studiet, genfindes ikke i kontrolgruppe. Follow-up 6 mdr: subanalyse for kvinder med RVVC HZ 0,30.

Forfatter	Formål	Design	N	Inklusion	Eksklusion	Alder	Intervention	Resultat
Davar R, 2016	Undersøger probiotikas effekt på forebyggelse samt reduktion i recidiv efter standardbehandling for VVC	randomiseret, dobbelt-blindet klinisk studie, alle kvinder der kommer til en gynækologisk klinik med vaginitissymptomer, Iran	59	alle kvinder med vaginitis symptomer (min. 1 symptom: kløe, brænden, erytem udflåd) + positiv dyrkning for candida	DM, gravid, postmenopausal, behandling med antifungal middel, contraceptive, menstruerende	31-32	alle får 1 tablet 150 mg fluconazol. Herefter randomisering til gruppe 1 (N28) som får oral probiotika x 2 dgl 10 dage. og gruppe 2 (N31) oral placebo x 2 dagligt 10 dage.	Follow-up mdr. 1, 2, 3: antal recidiv 6,5%, 9,6% og 6,5% i placebogruppe mod 0 i probiotika, ikke signifikant. Follow-up 4 mdr.: ingen recidiv i nogle af grupperne. Follow-up mdr. 5 + 6: antal recidiv i probiotika-gruppe på hhv 3,% og 3%, i placebo 0 og 12,9%, ikke signifikante. Follow-up 6 mdr.: signifikant forskel i antal recidiv: 7,2% i probiotika-gruppen vs. 35,5% i placebogruppen.
Vahedpoor Z et al 2021	Undersøger om fluconazol + oral og vaginal probiotika er bedre end fluconazol alene som behandling af VVC/RVVC	Dobbelt-blindet RCT Kvinder på gynækologisk klinik i Iran fra juli 2017 til marts 2020.	76	18-48 år, patienter med symptomer på VVC (brænden, kløe, udflåd, dyspareuni) og dyrkning med fund af candida.	Behandling med antisvampemedicin indenfor 4 uger, diabetes, allergi for fluconazol eller probiotika, graviditet, andre vaginale infektioner, brug af antibiotika under intervention.	18-48 år	Randomiseres til 150 mg fluconazol+ vaginal probiotika 14 dage og oral probiotika 30 dage eller 150 fluconazol + vaginal og oral placebo. Ved RVVC gives fluconazol 150 mg hver tredje dag i alt 3 doser i stedet for engangs. Follow up efter 35 dage med registrering af symptomer samt vaginal podning til dyrkning.	Ved logistisk regression signifikant forskel mellem behandlings- og placebogruppen på brænden (p 0,011, OR 6,21), udflåd (p 0,000, OR 7,38) og kløe (p 0,001, OR 13,82). Ikke signifikant på pH (p 0,527, OR 1,36), dyspareuni (p 0,394, OR 1,86) eller negativ dyrkning (p 0,184, OR 1,92). Hvis man ekskluderer fluconazol resistente og "dose dependent stammer" er der signifikant bedre negativ dyrknings respons i behandlingsgruppen (p 0,025). Patienter i behandlingsgruppen havde signifikant lavere pH efter interventionen (p0,021)

Forfatter	Formål	Design	N	Inklusion	Eksklusion	Alder	Intervention	Resultat
Pendharkar S., 2015	Undersøger om fluconazol + vaginal probiotika er bedre end fluconazol alene ved behandling af RVVC	Clinical trial. Rekrutteret fra gynækologisk klinik i Sverige fra sept 2011 til okt 2014	19	Regelmæssig menstruation, over 18 år, normal gynækologisk status. VVC-diagnose på vaginalt karakteristisk udflåd og positiv mikroskopi.	Gravide, ammende, kvinder med infektioner i genitalia med trichomonas eller klamydia, kvinder med hormonel IUD uden regelmæssig menstruation.	22-43	<p>Gruppe 1: Fluconazol tbl 50 mg dgl i 28 dage og vaginal probiotika fra dag 18-28. Efter første mens 10 dage vaginal probiotika og 200 mg fluconazol ugentligt i 2 mdr. Herefter 200 mg fluconazol hver 2. uge i 3 mdr og vaginal probiotika ugentligt i 4 mdr.</p> <p>Gruppe 2 som ovenfor mht. fluconazol men ingen probiotika.</p> <p>Follow up: -telefonopkald i løbet af interventionen. -klinisk undersøgelse og mikroskopi taget af kliniker efter 6 mdr. og 12 mdr.</p>	Ved follow up 6 mdr er alle "cured" (negativ mikroskopi og ingen vaginal udflåd) i begge grupper. Ved follow-up 12 mdr er 89% cured i probiotika-gruppen mod 70% i kontrolgruppen, men ikke signifikant (p 0,582).
Nouraei S 2012	Undersøger om kombination af fluconazol og oral probiotika er mere effektivt i behandling af VVC end fluconazol alene.	Dobbelt blindet clinical trial. Rekrutteret fra gynækologisk klinik i Iran.	90	18-40 år, gift, monogamt forhold, får clotrimazol, fravær af bedring i tilstanden. VVC diagnosticeret som symptom (kløe eller hytteost lignende udflåd) og en af følgende (dysuri, vulvar erytem, vulvar ødem, dyspareuni, pH<4,5) og positiv dyrkning for svamp	Gravide, ammende, menstruation ved henvisningstidspunkt, i behandling med vaginal medicin, i behandling med antibiotika, immunsupprimerende eller exogene hormoner inkl antikontraceptiva 2 uger før studiets start, vaginal douche eller sex 24 timer før intervention starter, diabetes eller anden autoimmun sygdom, trichomonas eller BV, allergi for fluconazol eller probiotika.	18-40 år	<p>Fluconazol 2x150 mg + oral probiotika x 2 dgl i 10 dage eller fluconazol 2 x 150 mg + oral placebo x 2 dgl i 10 dage - follow up efter 5-7 dage med registrering af symptomer samt vaginal poding til dyrkning og pH.</p>	<p>Ingen signifikant forskel mht. kløe og udflåd (ingen p-værdi), vulvar ødem (p 0,53) eller vulvar inflammation og rødme (p 0,18) eller på dyrkning (ingen p værdi)</p> <p>Signifikant effekt på dysuri (p 0,02) og treatment success (fravær af kløe og udflåd samt negativ dyrkning) (p 0,01) i behandlingsgruppen.</p> <p>Behandlingsgruppen blev signifikant hurtigere symptomfri (bedømt på dagligt spørgeskema) (p 0,04).</p>

Forfatter	Formål	Design	N	Inklusion	Eksklusion	Alder	Intervention	Resultat
Anukam K 2009	Undersøge om fluconazol og oral probiotika er bedre end fluconazol alene i behandlingen af RVVC.	Dobbeltblindet RCT. Kvinder rekrutteret fra "health clinic" i Nigeria.	59	18-50 år, historie med VVC 3 eller flere episoder indenfor de sidste 12 mdr., symptomer ved inklusion (hytteost lignende udflåd, dyspareuni, dysuri, lokal irritation eller ubehag vaginalt), negativ for andre urogenitale infektioner, positiv mikroskopi for svampe på vaginal podning.	Gravide	18-50	150 mg fluconazol plus randomiseret til enten oral probiotika kapsel x 1 dgl. i 3 mdr. eller placebo kapsel oral x 1 dgl. i 3 mdr. Follow up: Dag 7, 30, 60, 90 med klinisk og mikroskopisk undersøgelse.	Dag 7: -Mikroskopi negativ hos 21% i probiotika gr og 14% i placebogruppen. (ingen p værdi) -Symptomfri: 47% i probiotika gruppen mod 14 % i placebogruppen (p 0,2794) Dag 90; -Mikroskopi negativ hos 79% i probiotika mod 43% i placebo gr ikke signifikant (p 0,1490). -Symptomfri 58% i probiotika gruppen mod 43% i placebogruppen. (ikke signifikant) Kun 44% af patienterne mødte til denne follow up!