

Voorkomt Lactobacillus crispatus CTV-05 (Lactine-V) een recidief van bacteriële vaginose?

Referentie

Cohen CR, Wierzbicki MR, French AL, et al. Randomized trial of lactin-V to prevent recurrence of bacterial vaginosis. N Engl J Med 2020;382:1906-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1915254

Duiding

Maxime Mouillet, médecin, généraliste, Université de Liège

Klinische vraag

Hoe werkzaam is Lactobacillus crispatus CTV-05 (Lactine-V) versus placebo in het voorkomen van een recidief van bacteriële vaginose na 3 maanden bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd?

Achtergrond

Bacteriële vaginose is de meest voorkomende oorzaak van vaginale fluor (1). Alhoewel een behandeling met metronidazol (topisch of systemisch) doeltreffend is (2,3), heeft tot 30% van de vrouwen een recidief na 3 maanden en tot 58% zelfs na 1 jaar (4). Hoewel een vervolgbehandeling met metronidazol tweemaal per week een recidief kan voorkomen en in deze gevallen actueel wordt aanbevolen, zoekt men naar alternatieven (1).

Verschillende studies suggereren een mogelijk voordeel van probiotica in het voorkomen van een recidief van bacteriële vaginose. Probiotica zouden de vaginale flora kunnen herstellen (5) of zelfs herhaalde infecties kunnen voorkomen (6,7). Kleine studies met aanzienlijke methodologische tekortkomingen waarvan het behandelingsschema bestond uit 5 dagen metronidazol gevolgd door Lactobacillus crispatus CTV-05 (Lactine-V) toonden bemoedigende resultaten. Een methodologisch correct uitgevoerde studie ontbreekt.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering: 522 premenopauzale vrouwen tussen 18-45 jaar werden uitgenodigd op een eerste consultatie om na te gaan of ze geschikt waren voor de studie; er werd gepeild naar hun medische voorgeschiedenis; de vrouwen werden lichamelijk onderzocht op aanwezigheid van bacteriële vaginose; werd de diagnose gesteld, nam men een staal af en startte men een behandeling van vijf dagen met metronidazol vaginale gel gedurende 5 dagen; andere aanvullende onderzoeken (bloedafname, urineonderzoek, staalafname voor seksueel overdraagbare infectie (soi) gebeurden zoals de toelatingscriteria het voorschrijven
- inclusiecriteria: vrouwen in goede gezondheid met een onbehandelde symptomatische of asymptomatische bacteriële vaginose (Amselcriteria ≥ 3 en Nugentscore ≥ 4)
- exclusiecriteria: vrouwen bij wie tijdens het lichamelijk onderzoek een andere ziekte werd vastgesteld (soi, urineweginfectie), die zwanger waren, die recent waren behandeld met antibiotica of antimycotica, met een spiraaltje of met een voorgeschiedenis van bekkenoperaties; patiënten die hun behandeling met metronidazol niet hadden voltooid
- 228 vrouwen werden geïncludeerd en gerandomiseerd in een verhouding van 2:1; de gemiddelde leeftijd bedroeg 31 jaar, de helft van de deelnemers meldde een voorgeschiedenis van ten minste 5 episodes van bacteriële vaginose.

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde, blokgerandomiseerde in 2:1-verhouding, placebogecontroleerde, multicenterstudie:

- interventiegroep: 4 doses (2×10^9 CFU) *Lactobacillus crispatus* CTV-05 (Lactine-V), toegediend met behulp van een vaginale applicator gedurende één week en vervolgens 2 doses per week gedurende 10 weken; de eerste toediening gebeurde in de praktijk onder toezicht van de arts
- placebogroep: zelfde schema maar met placebo (bevatte dezelfde inactieve ingrediënten als Lactine-V, dus zonder *Lactobacillus crispatus* CTV-05)
- follow-up: de toediening van de behandeling, menstruatie, seksuele activiteit, symptomen of ongewenste effecten moesten worden bijgehouden in een in te vullen document ; dagelijks gedurende de eerste 12 weken en daarna wekelijks; klinische follow-up was gepland op 4, 8, 12 en 24 weken na inclusie met toepassing van de Amselcriteria en berekening van de Nugentscore, evenals een PCR om *L. crispatus* op te sporen ; therapietrouw werd nagegaan via trypanblauwkleuring van de gebruikte vaginale applicatoren die tijdens de opvolgconsultatie afgegeven werden.

Uitkomstmeting

- primair eindpunt:
 - met betrekking tot werkzaamheid: % deelnemers met een recidief van vaginose (**Amselcriteria** ≥ 3 en **Nugentscore** ≥ 4) bij elke opvolgconsultatie tot en met 12 weken
 - met betrekking tot veiligheid: % van de deelnemers dat na 24 weken ten minste één ongewenst effect had met betrekking tot Lactine-V of placebo
- secundaire eindpunten:
 - % deelnemers met een recidief van vaginose bij elke opvolgconsultatie tot en met 24 weken
 - globaal % deelnemers met *L. crispatus* detecteerbaar na 12 en 24 weken in de Lactine-V-groep en het percentage gestratificeerd volgens de start van de menstruatie, de seksuele activiteit en de therapietrouw
 - % deelnemers dat trouw was aan de behandeling in de twee groepen (geëvalueerd aan de hand van vragenlijsten), als maat voor de tolereerbaarheid van Lactine-V
- intention-to-treat-analyse, gebruik van Pearson's χ^2 -test voor volgende nulhypothese: gelijke cumulatieve percentages in beide groepen van deelnemers met een recidief van bacteriële vaginose in week 12 en 24.

Resultaten

- 152 patiëntes opgenomen in de interventiegroep tegenover 76 in de placebogroep; 151 patiëntes hebben ten minste één dosis Lactine-V gekregen

	Lactine-V N=152	placebo N=76	relatief risico (met 95% BI)	p-waarde
<i>op 12 weken :</i>				
Recidief	46 (30%)	34 (45%)	0,66 (0,44 à 0,87)	0,01
Geen recidief	87 (57%)	30 (39%)		
Onbekend	19 (12%)	12 (16%)		
<i>Op 24 weken :</i>				
Recidief	59 (39%)	41 (54%)	0,73 (0,54 à 0,92)	
Geen recidief	63 (41%)	21 (28%)		
Onbekend	30 (20%)	14 (18%)		

- na 12 weken is het recidiefpercentage in de interventiegroep statistisch significant lager dan in de controlegroep
- ook na 24 weken is het percentage recidief statistisch significant lager in de interventiegroep; de aanwezigheid van *L. crispatus* werd bij 79% van de deelnemers van de interventiegroep

na 12 weken en bij 48% na 24 weken vastgesteld; er kon geen verband worden gevonden met het begin van de menstruatie, seksuele activiteit en therapietrouw

- 81% (volgens de zelfrapportage) en 77% (volgens de blauwkleuring) van de deelnemers waren therapietrouw in de interventiegroep, 79% en 74% respectievelijk in de controlegroep
- in week 24 deed zich bij 87% van de deelnemers in de interventiegroep en bij 79% in de controlegroep ten minste één behandelingsgerelateerd ongewenst effect voor; er was geen significant verschil tussen beide groepen (RR van 1,11 met 95% BI van 0,98 tot 1,33; $p=0,12$); de meest gemelde topische ongewenste effecten waren abnormale vaginale afscheiding, abnormale vaginale geur, externe genitale irritatie en genitale jeuk, en de meest voorkomende systemische ongewenste effecten waren buikpijn of krampen, hoofdpijn en frequent plassen.

Besluit van de auteurs

De auteurs concluderen dat het gebruik van Lactin-V na behandeling met vaginale metronidazol het risico van recidief van bacteriële vaginose versus placebo na 12 weken aanzienlijk vermindert en dat het voordeel lijkt aan te houden na 24 weken. Zij zijn ook van mening dat de studie de algemene veiligheid van de huidige formule en dosering bevestigt.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd door het NIH (National Institutes of Health) onder nr. NCT02766023.

Belangenconflicten van de auteurs

Verschillende auteurs werden vergoed door de NIH (Division of Microbiology and Infections Diseases). De belangrijkste auteur meldt dat hij persoonlijke honoraria ontvangt van Lupin Pharmaceuticals and Miyarisan. Een van de auteurs is een medewerker van Osel (fabrikant van Lactin-V), bezit aandelenopties en heeft een patent (verwacht, in behandeling of afgeleverd) met betrekking tot de studie (App. No. 62/529,756).

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De auteurs gebruikten de aanwezigheid van ≥ 3 Amselcriteria; hiermee kan een klinische diagnose van bacteriële vaginose adequaat gesteld worden. Anderzijds lijkt het bacteriologisch criterium om de diagnose van een bacteriële vaginose te stellen (Nugentscore ≥ 4) ter discussie te staan, aangezien een score tussen 4 en 6 als onbepaald wordt beschouwd. Klassiek beschouwt men een score ≥ 7 (10) als bacteriële vaginose en een score ≤ 3 als normaal (8). De CDC beveelt een initiële behandeling met metronidazol vaginale gel gedurende 5 dagen aan, terwijl de Belgische richtlijnen een behandeling van 7 dagen voorschrijven. Dat kan een impact hebben op het percentage recidieven (1-3). De gevolgde methodologie wordt soms onvolledig gerapporteerd. De auteurs verwijzen hiervoor naar de bijlagen op de NEMJ-website. De randomisatie per blok is correct beschreven, concealment of allocation lijkt gegarandeerd. Buiten de gerandomiseerde behandeling wordt er geen verschil in aanpak beschreven. We merken wel op dat de twee studiegroepen ongelijk waren verdeeld. Dat kan hebben geleid tot gunstiger resultaten dan het geval zou zijn geweest bij een evenwichtige randomisatie, zoals eerder besproken in Minerva (9).

Demografische gegevens waren niet significant verschillend. De resultaten worden overzichtelijk gepresenteerd. Men rapporteerde echter niet de absolute risicoreductie en het NNT. Opvallend is dat een aanzienlijk deel van de patiënten de studie niet voltooidde ($n=47$ of 20,6%; 19,7% in de Lactin-V-groep en 22,3% in de placebogroep).

Interpretatie van de resultaten

De resultaten liggen in lijn met eerdere publicaties en bevestigen de potentiële meerwaarde van probiotica in de preventie van een recidief bacteriële vaginose (6,7). Nochtans roepen de studie-uitval (20,6%), de matige therapietrouw (75,5%) en het percentage ongewenste effecten (83% van de

deelnemers) vragen op. Matige genitale jeuk is het meest voorkomende ongewenste effect (32% versus 23%), gevolgd door matige abnormale vaginale fluor (26% versus 35%) en pijn of branderig gevoel bij het plassen (21% versus 12%). We merken op dat 2 vrouwen in de interventiegroep een spontane miskraam hadden doorgemaakt die niet gerelateerd was aan de behandeling. Afgezien van de statistische reductie van recidief bacteriële vaginose, werd de verbetering op vlak van kwaliteit van leven niet geëvalueerd. Dat is jammer aangezien de behandeling een NNH van 1,2 heeft (door ons berekend).

De studiepopulatie lijkt representatief want deze pathologie komt veel voor bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. De auteurs leggen niet uit waarom ze voor het primaire eindpunt 12 weken in plaats van 24 weken kozen. Een belangrijke studiebeperking is de afwezigheid van een actueel aanbevolen behandeling zoals het gebruik van metronidazol 2x/week (1-3) versus de voorgestelde interventie om een recidief van bacteriële vaginose te voorkomen. De auteurs leggen niet uit waarom ze hun interventie vergeleken met een placebo.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Volgens Ebpracticenet is metronidazol aanbevolen als standaardbehandeling van een bacteriële vaginose in een dosis van 2x500 mg per dag gedurende 7 dagen (1). De alternatieven zijn een topische behandeling met een crème die clindamycine bevat (1 applicator van 5 g per dag) of metronidazol (1 ovule van 500 mg per dag), beide gedurende 7 dagen (GRADE 1A). Voor vrouwen met recidiverende bacteriële vaginose kan een profylactische behandeling met metronidazolovulen worden overwogen, tweemaal per week gedurende 4 tot 6 maanden (GRADE 2B). Behandeling is alleen geïndiceerd bij problemen (GRADE 1A).

Besluit van Minerva

Deze multicenter, dubbelblinde, 2:1-blokgerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studie met enkele methodologische beperkingen toont dat het gebruik van *Lactobacillus crispatus* CTV-05 (Lactine-V) volgens een nauwkeurig schema, na een behandeling van één week met metronidazol, het aantal recidieven van bacteriële vaginose na 3 maanden en waarschijnlijk na 6 maanden statistisch vermindert. Helaas is de impact van de behandeling op de kwaliteit van leven niet duidelijk. Ongewenste effecten komen zeer vaak voor (87%) bij patiënten die Lactine-V gebruiken, maar zijn statistisch niet verschillend van de placebogroep. Op basis van deze studie is het niet mogelijk om de meerwaarde van *Lactobacillus crispatus* CTV-05 te bepalen ten opzichte van een behandeling met metronidazol zoals vandaag wordt aanbevolen.

Referenties: zie website