



Recidief bacteriële vaginose voorkomen door partnerbehandeling?

Referentie

Vodstrcil LA, Plummer EL, Fairley CK, et al; StepUp Team. Male-partner treatment to prevent recurrence of bacterial vaginosis. N Engl J Med 2025;392:947-57. DOI: 10.1056/NEJMoa2405404

Duiding

Sofie Wouters, apotheker, deelnemer Schrijversdagen.
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is het effect van de behandeling van de mannelijke partner met orale en topische antibiotica in vergelijking met geen behandeling op het risico van recidief bacteriële vaginose bij monogame vrouwen die een eerstelijnsbehandeling krijgen voor bacteriële vaginose?

Achtergrond

De recidiefkans van bacteriële vaginose lijkt te verdubbelen bij vrouwen die een vaste seksuele partner hebben (1,2). Een Cochrane systematische review van 2016 kon echter geen statistisch significant effect van de behandeling van de seksuele partner aantonen op de incidentie van genezing en recidief van bacteriële vaginose (3). De geïncludeerde studies kampten met veel bronnen van bias en de resultaten over recidiefkans waren onnauwkeurig. Bovendien werden in deze studies alleen orale antibiotica gebruikt. Dat is mogelijk onvoldoende om de load van micro-organismen, geassocieerd met bacteriële vaginose, op de huid van de penis te klaren (4). Een recente RCT probeerde om deze tekortkomingen te verhelpen (5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering uit twee seksuele gezondheidzorgdiensten en drie diensten voor familieplanning in drie Australische staten; van april 2019 tot november 2023
- inclusiecriteria: premenopauzale vrouwen van minstens 18 jaar, met symptomen die voldeden aan de diagnostische criteria van bacteriële vaginose (≥ 3 **Amselcriteria** aanwezig en **Nugent-score** ≥ 4), met een vaste mannelijke partner gedurende minstens 8 weken voor inclusie en die een eerstelijns antimicrobiële behandeling kregen voor bacteriële vaginose (metronidazol 400 mg orale tabletten 2x/dag gedurende 7 dagen of - indien gecontraïndiceerd - intravaginale crème met 2% clindamycine gedurende 7 nachten of intravaginale gel met 0,75% metronidazol gedurende 5 nachten); vrouwen die aan deze inclusiecriteria voldeden en een partner hadden die binnen de week kon deelnemen aan de studie werden als koppel geïncludeerd
- exclusiecriteria: andere partners bij inclusie, sekswerkers, HIV-infectie, contra-indicaties voor de gebruikte antibiotica
- uiteindelijke inclusie van 164 koppels; de gemiddelde leeftijd van de vrouwen bedroeg 28 tot 31 jaar en van de mannen 31 tot 34 jaar; 87% van de vrouwen hadden een voorgeschiedenis van bacteriële vaginose met een mediaan van 3 (IQR 1-5) diagnoses in het verleden; 28 tot 33% van de vrouwen had een spiraaltje en 80% van de mannen was niet besneden.

Onderzoeksoepzet

Multicenter, open-label, 1:1 gerandomiseerde, gecontroleerde studie (RCT)

- interventiegroep (n=81): zowel de vrouw als haar mannelijke partner werden behandeld, waarbij de mannelijke partner een behandeling kreeg met metronidazol 400 mg orale tabletten 2x/dag gedurende 7 dagen in combinatie met +2% clindamycinecrème aan te brengen op de eikel en het bovenste deel van de schaft 2x/dag gedurende 7 dagen
- controlegroep (n=83): alleen de vrouw werd behandeld, de mannelijke partner kreeg geen behandeling
- zowel in de interventie- als de controlegroep kregen vrouwen metronidazol 400 mg orale tabletten 2x/dag gedurende 7 dagen of - indien gecontraïndiceerd - intravaginale crème met 2% clindamycine gedurende 7 nachten of intravaginale gel met 0,75% metronidazol gedurende 5 nachten
- follow-up op dag 8, week 4, 8 en 12.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil in cumulatieve incidentie van recidief van bacteriële vaginose, gedefinieerd door zowel ≥ 3 Amselcriteria als een Nugent-score ≥ 4 , tussen de interventie- en de controlegroep binnen 12 weken
- secundaire uitkomstmaten:
 - recidief van bacteriële vaginose binnen de 4 weken, een Nugent-score van ≥ 7 binnen de 4 weken, een Nugent-score van ≥ 7 binnen de 12 weken, en kenmerken van vaginale flora
 - therapietrouw en ongewenste effecten werden bevraagd via een vragenlijst die bestond uit een lijst van symptomen die doorgaans geassocieerd zijn met gebruik van metronidazol en clindamycine, maar ook ruimte liet voor spontane rapportering
- gemodificeerde intention-to-treatanalyse (minstens één behandeldosis gekregen en gegevens voor primaire uitkomstmaat beschikbaar)
- analyse met Kaplan-Meier overlevingscurve en Cox proportional hazards model
- gestratificeerde analyse voor vrouwen met versus zonder spiraaltje en voor mannen die wel versus niet besneden waren
- sensitiviteitsanalyse voor therapietrouw.

Resultaten

- 69 vrouwen in de interventiegroep en 68 vrouwen in de controlegroep werden in de modified-intention-to-treatanalyse opgenomen
- van de primaire uitkomstmaten:
 - 24 van de 69 vrouwen (35%) in de interventiegroep versus 43 van de 68 vrouwen (63%) in de controlegroep hadden een recidief bacteriële vaginose binnen 12 weken na inclusie; de recidiefgraad per persoonsjaar bedroeg 1,6 (95% BI van 1,1 tot 2,4) versus 4,2 (95% BI van 3,2 tot 5,7), wat neerkomt op een absolute daling van 2,6 (95% BI van 4,0 tot 1,2) recidieven per persoonsjaar in de interventiegroep of een HR van 0,37 (95% BI van 0,22 tot 0,61); de gemiddelde tijd tot recidief was 73,9 dagen in de interventie- versus 54,5 dagen in de controlegroep, wat neerkomt op gemiddeld 19,3 dagen (95% BI van 11,5 tot 27,1 dagen; $p < 0,001$) later in de interventiegroep
- van de secundaire uitkomstmaten:
 - therapietrouw: alle vrouwen namen minstens 70% van de voorgeschreven behandeling in terwijl 14% van de mannen minder dan 70% van de overgeschreven medicatie innam; uit sensitiviteitsanalyses bleek dat de laagste recidiefgraad van 1,3 per persoonsjaar (95% BI van 0,7 tot 2,6) werd gezien wanneer de partners 100% therapietrouw waren

- ongewenste effecten: bij vrouwen werden geen verschillen gezien in ongewenste effecten tussen beide onderzoeksgroepen; 46% van de mannen in de interventiegroep rapporteerde nausea, hoofdpijn en metaalsmaak terwijl roodheid of irritatie van de penishuid eerder uitzonderlijk voorkwam (4 meldingen); ernstige ongewenste effecten werden er niet gemeld.

Besluit van de auteurs

De toevoeging van een gecombineerde orale en topische antimicrobiële behandeling bij mannelijke partners aan een behandeling van bacteriële vaginose bij vrouwen resulteerde binnen 12 weken in een lagere recidiefkans van bacteriële vaginose in vergelijking met een standaardbehandeling.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd door het National Health and Medical Research Council of Australia.

Belangenconflicten van de auteurs

Eén auteur vermeldt gelden te hebben ontvangen van Metrodora Therapeutics maar verklaart dat het werk waarvoor deze beurs werd ontvangen los staat van de studie; een andere auteur gaf aan geld te hebben ontvangen van Abbott voor advies.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De deelnemers, in casu man-vrouw koppels, van deze RCT werden gerandomiseerd op basis van een computer gegenereerd blokrandomisatieschema met stratificatie volgens rekruteringsplaats, aanwezigheid van een spiraaltje bij de vrouw en wel of geen besnijdenis bij de man. Er was concealment of allocation. De studie verliep open-label waarbij zowel de deelnemers als de onderzoekers wisten welke behandeling elk koppel kreeg. De onderzoekers verkozen om geen placebocrème te gebruiken omdat ze vreesden dat eender welke topische crème de samenstelling van het microbioom ter hoogte van de penis had kunnen wijzigen. **Performance- en rapporteringsbias** is daardoor niet uitgesloten. Het laboratoriumpersoneel dat de Nugent score, de aanwezigheid van clue cellen en het resultaat van de amine-test moest beoordelen was echter wel geblindeerd, wat een objectieve interpretatie van de primaire uitkomstmaat toelaat en de bewijskracht van de studie versterkt. Voor het verwerken van de resultaten maakte men gebruik van een **gemodificeerde intention-to-treat (mITT) analyse**, die in een vooraf gepubliceerd protocol gedefinieerd werd. Dit kan de resultaten overschat hebben (6). Verschillende redenen van studie-uitval zitten namelijk niet meer vervat in dergelijke analyse, terwijl ze in de reële wereld wel belangrijk kunnen zijn en de extrapolatie van het positieve resultaat naar de praktijk bemoeilijken. Op basis van het aantal en de redenen van studie-uitval na inclusie lijkt het er echter op dat de studiegroepen in de mITT-analyse voldoende homogeen waren en er geen ongelijke studie-uitval had plaatsgevonden. Bovendien waren er zowel in een intention-to-treatanalyse waarbij men de ontbrekende gegevens als genezen beschouwde, als in een intention-to-treatanalyse waarbij men de ontbrekende data als therapiefalen beschouwde, als in een per-protocolanalyse geen significante verschuivingen van het primaire resultaat. De onderzoekers hadden berekend dat er 290 koppels nodig waren om 40% minder kans op recidief bacteriële vaginose in de interventiegroep te kunnen vaststellen, rekening houdend met een recidiefkans van 40% over 12 weken in de controlegroep. De studie mocht volgens het protocol door een onafhankelijke data- en veiligheidsmonitoringcommissie vroegtijdig gestopt worden wanneer na een geblindeerde interim analyse bleek dat één van beide armen duidelijke inferioriteit in recidiefrisico vertoonde. Na inclusie van 150 koppels bleek dat het geval te zijn. Deze vroegtijdige stopzetting kan echter potentieel tot een overdrijving van het behandel-effect geleid hebben (7).

Beoordeling van de resultaten

De resultaten toonden een statistisch significante en klinisch relevante daling van de recidiefkans door partnerbehandeling. Per behandelde persoon daalde het aantal recidieven met 2,6 per jaar. De resultaten van deze studie bevestigen deze van eerdere pilootstudies die aantoonde dat de combinatie van orale én topische antimicrobiële therapie bij de man de microbiomen van penis en vagina positief wijzigt en geassocieerd kan zijn met een daling van de verwachte recidiefkans van bacteriële vaginose bij vrouwen (8,9). Toch zijn er enkele zaken die de extrapoleerbaarheid van de resultaten kunnen verzwakken. De deelnemers werden gerekruteerd in seksuele gezondheidscentra en niet in een brede eerstelijns populatie. Ook had 87% van de vrouwen een voorgeschiedenis van bacteriële vaginose met een mediaan van 3 (IQR 1-5) diagnoses in het verleden. Daarnaast had bijna een derde van de vrouwen een spiraaltje, wat een risicofactor kan zijn voor bacteriële vaginose (10). Een secundaire gestratificeerde analyse toonde geen verschil in verlaagde recidiefkans in de interventiegroep wanneer er wel of geen spiraaltje aanwezig was. Ook het wel of niet besneden zijn van de man had geen invloed op het resultaat. Mogelijk hadden deze analyses echter te weinig power om een verschil aan te tonen. De therapietrouw bij de man had daarentegen wel een invloed op het resultaat. Uit een sensitiviteitsanalyse bleek dat de kans op recidief het laagste was bij vrouwen waarvan de mannelijke partner een hoge therapietrouw vertoonde.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De nieuwe versie van de BAPCOC-gids van 2026 wijst op het zelflimiterende aspect van bacteriële vaginose. Een antibioticumbehandeling kan overwogen worden wanneer er zich klachten voordoen. De voorkeur gaat dan uit naar een lokale vaginale behandeling. Behandeling van de seksuele partner(s) wordt over het algemeen niet aangeraden, maar kan wel overwogen worden bij recidiverende bacteriële vaginose (11). Hiervoor verwijst men naar de hoger besproken studie (5). De behandeling bij de partner bestaat dan uit 500 mg metronidazol 2x/d in combinatie met tweemaal daags aanbrengen van clindamycine 2% crème 2x/d op de huid van de penis gedurende een behandeltermijn van 7 dagen.

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie toont aan dat bij vrouwen met bacteriële vaginose, die worden behandeld met oraal metronidazol, het simultaan behandelen van de man met oraal metronidazol en lokaal clindamycinecrème gedurende 7 dagen, de kans op recidief na een follow-up van 12 weken statistisch significant verlaagt met gemiddeld 2,6 recidieven per behandelde persoon per jaar. Door het feit dat de rekrutering gebeurde in specifieke centra voor seksuele gezondheid en het hoofdzakelijk ging om vrouwen met een voorgeschiedenis van recidiverende bacteriële vaginose, moet men de resultaten met voorzichtigheid extrapoleren naar de klinische praktijk. De studie wijst ook op het belang van een goede therapietrouw bij de man.

Referenties

1. Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J Infect Dis* 2006;193:1478-86. DOI: 10.1086/503780
2. Bradshaw CS, Vodstrcil LA, Hocking JS, et al. Recurrence of bacterial vaginosis is significantly associated with posttreatment sexual activities and hormonal contraceptive use. *Clin Infect Dis* 2013;56:777-86. DOI: 10.1093/cid/cis1030

3. Amaya-Guio J, Viveros-Carreño DA, Sierra-Barrios EM, et al. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD011701. DOI: 10.1002/14651858.CD011701.pub2
4. Mehta SD, Zhao D, Green SJ, et al. The microbiome composition of a man's penis predicts incident bacterial vaginosis in his female sex partner with high accuracy. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:433. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00433
5. Vodstrcil LA, Plummer EL, Fairley CK, et al; StepUp Team. Male-partner treatment to prevent recurrence of bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2025;392:947-57. DOI: 10.1056/NEJMoa2405404
6. Chevalier P. 'Modified intention to treat'-analyse leidt versus de standaard 'intention to treat'-analyse tot een overschatting van het behandelingseffect. *Minerva* 2016;15(1):25-7.
7. Chevalier P. Voortijdig beëindigen van studies. *Minerva* 2010;9(10):120.
8. Plummer EL, Vodstrcil LA, Danielewski JA, et al. Combined oral and topical antimicrobial therapy for male partners of women with bacterial vaginosis: acceptability, tolerability and impact on the genital microbiota of couples - A pilot study. *PLoS One* 2018;13:e0190199. DOI: 10.1371/journal.pone.0190199
9. Plummer EL, Vodstrcil LA, Doyle M, et al. A prospective, open-label pilot study of concurrent male partner treatment for bacterial vaginosis. *mBio* 2021;12:e0232321. DOI: 10.1128/mBio.02323-21
10. Peebles K, Kiweewa FM, Palanee-Phillips T, et al; MTN-020/ASPIRE study team. Elevated risk of bacterial vaginosis among users of the copper intrauterine device: a prospective longitudinal cohort study. *Clin Infect Dis* 2021;73:513-20. DOI: 10.1093/cid/ciaa703
11. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. BAPCOC, 2026
Gedeeltelijke update mei 2026. (Beschikbaar via BCFI: <https://www.bcfi.be/nl/>)
Url: https://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/content/belgische_gids_voor_anti-infectieuze_behandeling_in_de_ambulante_praktijk_-_mei_2026.pdf

Dit artikel kwam tot stand tijdens de Schrijversdagen van Minerva in september vorig jaar. Onder begeleiding van ervaren redactieleden werkten nieuwe auteurs, zowel artsen als paramedici, aan de duiding van een artikel dat door Minerva geselecteerd werd. Zoals altijd werd de duiding peer-reviewed door de redactie.