

## Kliniska studier

### Pilotstudie, 1992

I denna pilotstudie undersöktes den vaginala floran av 20 kvinnor som efter att ha fått diagnosen bakteriell vaginos använde tamponger innehållande LN<sup>®</sup> - probiotiska mjölksyrabakterier (ellen<sup>®</sup> probiotiska tamponger). Vaginalfloran undersöktes och utvärderades enligt Nugents poängbedömning före och efter användning av de probiotiska tampongerna.

### Resultat

- Vaginalfloran förbättrades hos 14 kvinnor (70 %)
- Vaginalfloran var oförändrad hos 6 (30 %)
- Vaginalfloran har inte blivit sämre hos någon av kvinnorna efter användning av tamponger med LN<sup>®</sup> - probiotiska mjölksyrabakterier



Bild 1. Den vaginala bakteriefloran förbättrades hos 70 % av kvinnorna som har använt ellen<sup>®</sup> probiotiska tamponger efter att de hade fått diagnosen bakteriell vaginos (Pilotstudie, 1992).

## Dubbelblind, placebokontrollerad klinisk pilotstudie, 2001

15 kvinnor med bakteriell vaginos erhöj lokal antibiotikabehandling med clindamycine (Dalacin<sup>®</sup> 100 mg, Pharmacia Ltd) i tre dagar. Kvinnorna har sedan randomiserats till användning ellen<sup>®</sup> probiotiska tamponger eller till placebo tamponger (tamponger utan mjölksyrabakterier). Under den därpå följande menstruationen använde alla kvinnor vanliga tamponger utan mjölksyrabakterier. Vaginalt prov togs vid inkludering till studien och efter den andra menstruationen. Proverna utvärderades enligt Amsels kriterier och Nugents poängbedömning.

### Resultat

#### Enligt Amsels kriterier:

- 71 % av kvinnorna som använde ellen<sup>®</sup> probiotiska tamponger var friska från bakteriell vaginos efter den andra menstruationen, jämfört med placebogruppen där bara 50 % av kvinnorna var friska.

#### Enligt Nugents poängbedömning:

- Alla kvinnor som använde ellen<sup>®</sup> probiotiska tamponger var friska från bakteriell vaginos efter den andra menstruationen, jämfört med placebogruppen där bara 25 % av kvinnorna klassades som friska.

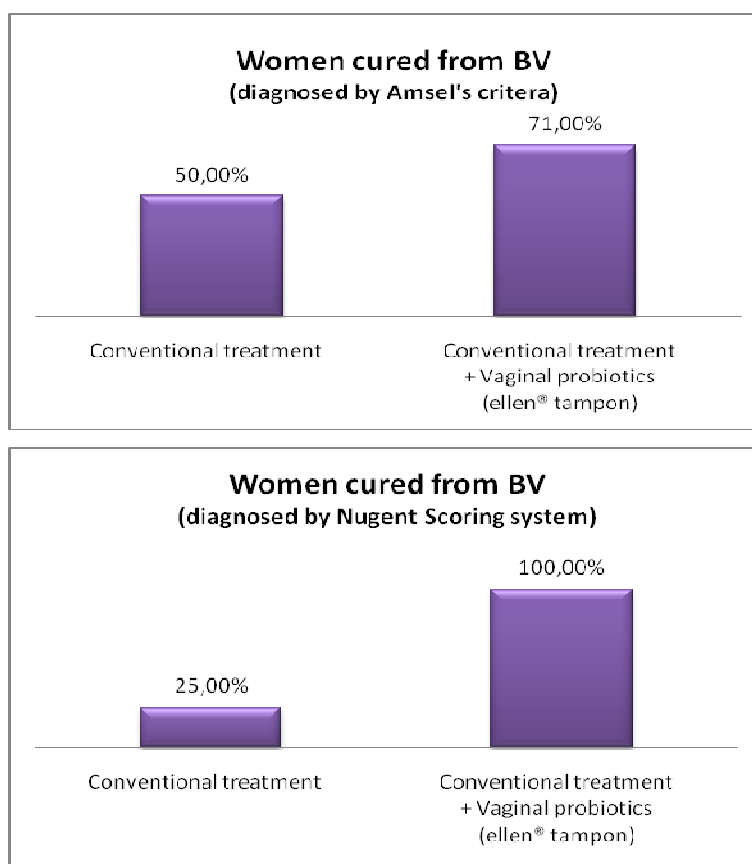


Bild 2. Fler av de kvinnor som använde ellen<sup>®</sup> probiotiska tamponger under en menstruationsperiod var friska från bakteriell vaginos efter den nästföljande menstruationen jämfört med de kvinnor som använde vanliga tamponger (placebogruppen). Dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie, 2001.

## Dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad klinisk multicenterstudie, 2003

255 kvinnor på sammanlagt 15 kliniker i Skandinavien behandlades med lokal antibiotika mot bakteriell vaginos (clindamycine, Dalacin, 100 mg, Pharmacia Ltd) i tre dagar. Kvinnorna har sedan använt ellen<sup>®</sup> probiotiska tamponger eller placebotamponger (tamponger utan probiotika) under deras första nästkommande menstruation. Under den andra nästkommande menstruationen använde alla kvinnor sina vanliga menstruationsskydd. Vaginalfloran utvärderades enligt Amsels kriterier och Nugents poängbedömning vid studiestart, efter den första och den andra menstruationen. Kvinnorna svarade också på frågor gällande deras subjektiva upplevelse av deras symptom.

### Resultat

I den grupp som använde ellen<sup>®</sup> probiotiska tamponger upplevde statistiskt signifikant färre kvinnor klåda och irritation efter den andra menstruationen, jämfört med kvinnor i placebogruppen ( $p < 0.05$ ). Studien visade också att användning av ellen<sup>®</sup> är säker, d v s ingen av kvinnorna rapporterade biverkningar som kunde relateras till användningen av ellen<sup>®</sup>.

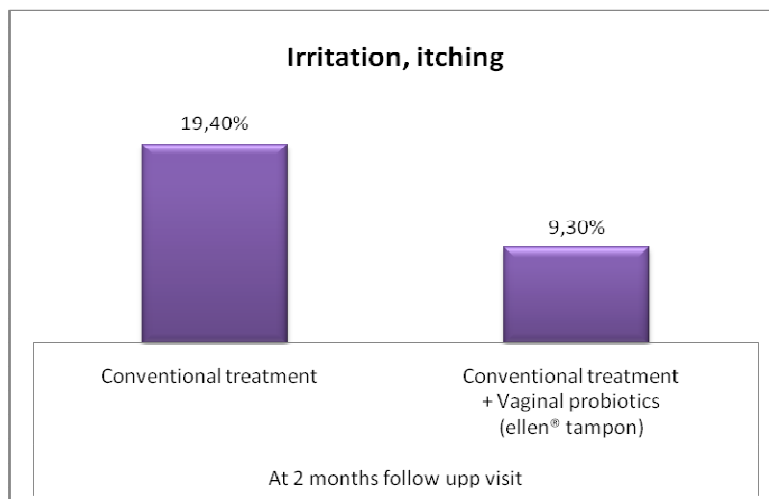


Bild 3. Statistiskt signifikant färre kvinnor som använde ellen<sup>®</sup> probiotiska tamponger rapporterade symptom som klåda och irritation jämfört med kvinnor som använde vanliga tamponger (placebogrupp) ( $p < 0.05$ ). Dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie, 2003.

## Pilotstudie om vaginal kolonisationsförmåga av Ellens probiotiska mjölksyrabakterier i friska kvinnor, 2004

Vaginalprover samlades från fyra kvinnor som använde ellen<sup>®</sup> probiotisk tampong under alla menstruationer under en period av 9-14 månader. Mjölksyrabakterier isolerades från proverna och LN<sup>®</sup> - bakteriestammarna identifierades med hjälp av Randomly Amplified Polymorphic DNA (RAPD)-analys.

### Resultat

Man har hittat 1 till 3 olika mjölksyrabakteriestammar i varje kvinnors vaginala flora.

- En kvinna var koloniserad endast med den probiotiska stammen LN113.
- Två kvinnor var koloniserade med mer än en mjölksyrabakteriestam.
  - Den ena kvinnan var koloniserade bland annat med den probiotiska stammen LN113, medan den andra med LN40.
- Den fjärde kvinnan var inte koloniserad av LN<sup>®</sup> mjölksyrabakterier.

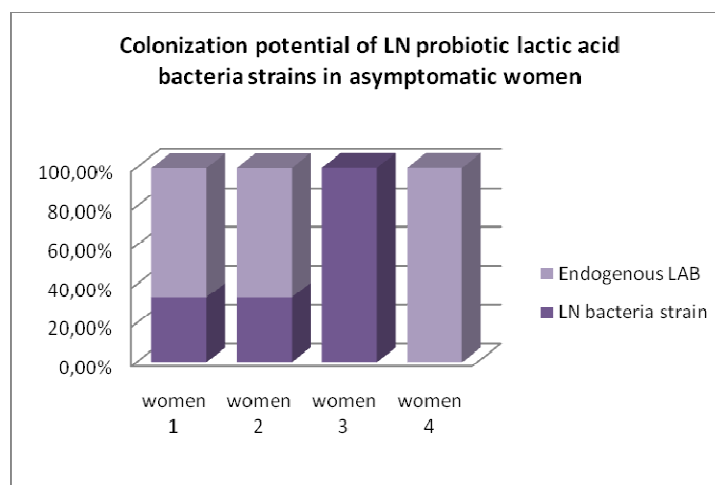


Bild 4. Användning av ellen<sup>®</sup> probiotisk tampong under alla menstruationer i en 9-14 månaders period har lett till kolonisation av de probiotiska LN<sup>®</sup> mjölksyrabakteriestammarna i tre av fyra friska kvinnor.

## Dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie om de probiotiska LN® bakteriestammarnas kolonisationsförmåga, 2009

Denna randomiserade, placebokontrollerade, kliniska studien utvärderade kolonisationsförmågan hos fyra LN® - mjölksyrebakteriestammar (primär mål) och dess kliniska effekt (sekundär mål).

95 kvinnor som först behandlades traditionellt för bakteriell vaginos (BV) och/eller vaginal svampinfektion har använt vaginala kapslar innehållande frystorkade probiotiska bakterier av stammarna *L. gasseri* LN40, *L. fermentum* LN99, *L. casei subsp. rhamnosus* LN113 och *P. acidilactici* LN23, eller placebo kapslar, i 5 dagar, två gånger om dagen.

Vaginala prover har tagits från varje kvinna dagen innan användning av kapslar (visit 1), 2-3 dagar efter användning (visit 2), efter den första menstruationen (visit 3), efter den andra menstruationen (visit 4) och 6 månader efter behandling (visit 5). Vid dessa tillfällen kvinnorna har också undersökts av en gynekolog samtidig att de svarade på frågor gällande deras subjektiva symtom. Randomly Amplified Polymorphic DNA (RAPD) har använts för att identifiera LN® - bakteriestammarna i kvinnornas vaginalflora.

### Resultat

#### Colonization

- **Innan användning av vaginala kapslar (visit 1)**, mjölksyrebakterier har hittats i vaginal flora av 28 kvinnor som har använt **probiotiska kapslar** (n=60), och i 19 kvinnor som har använt placebo kapslar (n=35). Inga av de mjölksyrebakteriestammarna som hittades hos kvinnorna var identiska med LN® - bakteriestammarna.
- **1-3 dagar efter användning av vaginala kapslar (visit 2)** en eller flera LN® - bakteriestam hittades i vaginal floran av 89 % (47/53) kvinnor som har använt probiotiska kapslar jämfört med 0% i placebogrupp (p<0.0001).
- **Efter den första menstruationen (visit 3)** åtminstone en av fyra LN® - bakteriestammar har koloniserats i vaginan hos 53% (27/51) av kvinnorna som har använt probiotiska kapslar.
- **Efter den andra menstruationen (visit 4)** åtminstone en LN® - bakteriestam hittades hos 26% (12/47) av kvinnorna som har använt probiotiska kapslar.
- **Sex månader efter behandling (visit 5)** nästan 9 % av kvinnorna som har använt probiotiska kapslar var fortfarande koloniserad av en LN® - bakteriestam.

LN® - bakteriestammarna har koloniserat vaginalfloran i samma grad hos kvinnor med bakteriell vaginos som hos kvinnor med svampinfektioner vid studiestarten.

*L. gasseri* LN40 hittades mest frekvent följd med *L. fermentum* LN99 och sedan med *L. casei ssp rhamnosus* LN113. *P. acidilactici* LN23 har hittats 1-2 dagar efter administration hos 42 % (22/53) av kvinnorna som har använt probiotiska kapslar men denna stam har inte koloniserat underlivet (den hittades bara i en kvinnas vagina efter den första och andra menstruationen men inte 6 månader efter behandling). Fördelningen av LN® - bakteriestammarnas kolonisation kan ses i Tabell 1.

LN® - bakteriestam inte hittades hos kvinnor som tillhörde placebogruppen.

#### Klinisk effekt

- 2-3 dagar efter användning av vaginala kapslar 7 % (4/54) av kvinnorna som har använt probiotiska kapslar har fått återfall i BV eller svampinfektion jämfört med 17 % (5/30) i placebogruppen (ns).
- Den sammanlagda utläkningen efter den första menstruationen var 78 % (22% fick återfall) i gruppen som använde probiotiska kapslar jämfört med 71 % (29% fick återfall) i placebogruppen (ns).
- Antalet kvinnor som rapporterade illaluktande flytningar var mindre i gruppen som använde probiotiska kapslar jämfört med i placebogruppen (p=0.03 efter administration av vaginala kapslar och p=0.04 efter andra menstruationen) Figur 1.

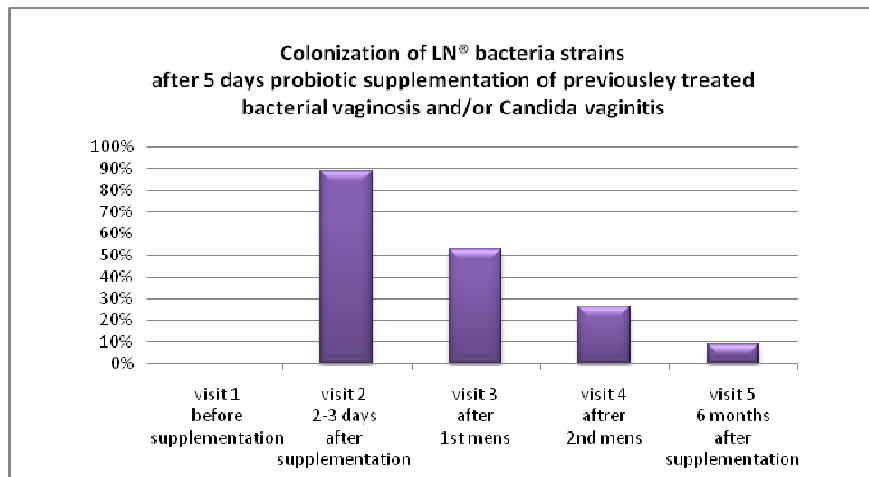


Bild 5. Kolonisering av LN<sup>®</sup> - mjölksyrabakteriestammar i kvinnor som efter traditionell behandling av BV och/eller svampinfektion (CV) använde vaginala probiotika med LN<sup>®</sup> - bakterier.

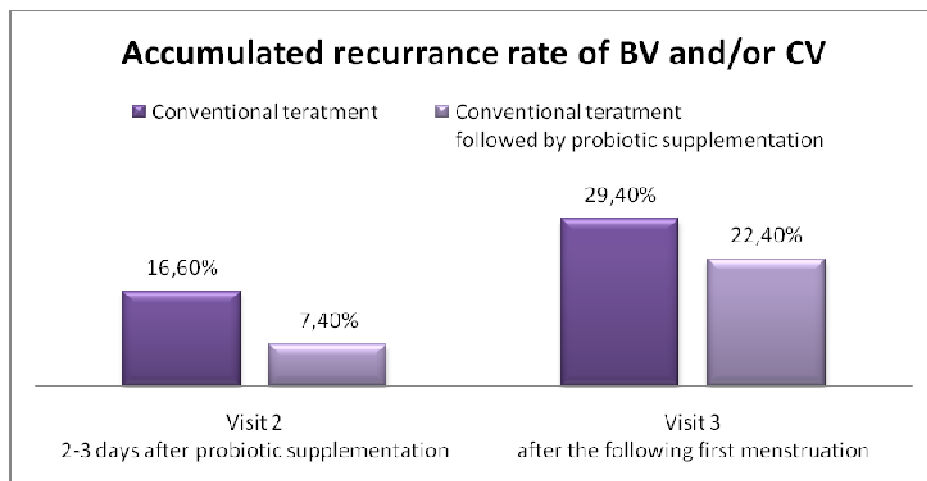


Bild 6. Återfall i BV och/eller svampinfektion (CV) efter traditionell behandling följt med användning av vaginal probiotika jämfört med behandling med endast traditionell behandling.

### Säkerhet

Studien visade att vaginal användning av frystorkade LN<sup>®</sup> - bakteriestammar är säker.

### Slutsats

*L. gasseri* LN40, *L. fermentum* LN99, *L. casei subsp. rhamnosus* LN113 och *P. acidilactici* LN23 är säkra att använda för vaginal administreringsform. Användning av probiotiska vaginala kapslar innehållande frystorkade LN bakteriestammar i 5 dagar resulterade i bakteriekolonisation i vaginan och också i mindre symptom i form av illaluktande flytningar. Studien också visade att 5 dagars användning av probiotiska kapslar hade en tendens för positiv klinisk effekt.

**För perioder bättre och längre varande klinisk effekt bör LN<sup>®</sup> - vaginal probiotika användas i längre och/eller upprepade perioder.**

Tabell 1. Kolonisation av LN<sup>®</sup> - probiotiska bakteriestammar i kvinnors vagina innan (visit 1) och efter användning av vaginal probiotika (visit 2-5).

	Intervention group	n	Any LN strain	<i>L. gasseri</i> LN40	<i>L. fermentum</i> LN99	<i>L. casei subsp. rhamnosus</i> LN113	<i>P. acidilactici</i> LN23
Visit 1	All patient	60	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	BV	32	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	VVC	28	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Visit 2	All patient	53	47 (89%)	42 (79%)	26 (49%)	15 (28%)	22 (42%)
	BV	27	24 (89%)	22 (82%)	14 (52%)	9 (33%)	12 (44%)
	VVC	26	23 (88%)	20 (77%)	12 (46%)	6 (23%)	10 (38%)
Visit 3	All patient	51	27 (53%)	20 (39%)	9 (18%)	10 (20%)	1 (2%)
	BV	26	16 (62%)	12 (46%)	3 (12%)	9 (35%)	0 (0%)
	VVC	25	11 (44%)	8 (32%)	6 (24%)	1 (4%)	1 (0%)
Visit 4	All patient	47	12 (26%)	9 (19%)	2 (4%)	3 (6%)	1 (2%)
	BV	22	5 (23%)	3 (14%)	0 (0%)	3 (14%)	0 (0%)
	VVC	25	7 (28%)	6 (24%)	2 (8%)	0 (0%)	1 (4%)
Visit 5	All patient	47	4 (9%)	3 (6%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)
	BV	25	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)
	VVC	22	3 (14%)	3 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

**Referens – Vetenskaplig artikel:**

*S. Ehrström, K. Daroczy, E. Rylander, C. Samuelsson, U. Johannesson, B. Anzén, C. Pålson, Lactic acid bacteria colonization and clinical outcome after probiotic supplementation in conventionally treated bacterial vaginosis and vulvovaginal Candidiasis. Micr and Inf. 12 (2010) 691-699.*