



Studie: Lactobacillus Crispatus und bakterielle Vaginose

Diese Studie untersucht die Wirkung des lebenden biotherapeutischen Vaginalwirkstoffs L Crispatus CTV-05 (LACTIN-V) auf die Immunologie der Vagina und wichtige Vaginalbakterien. Es wurde festgestellt, dass die vaginale Anwendung von LACTIN-V mit einer anhaltenden Verringerung der Schleimhautentzündung und möglicherweise einer verbesserten Schleimhautbarrierefunktion verbunden ist. Die Studie ist Teil einer größeren randomisierten, placebokontrollierten Phase-2b-Studie, die darauf abzielt, das Wiederauftreten bakterieller Vaginose zu reduzieren. Die Ergebnisse zeigen, dass LACTIN-V niedrigere Konzentrationen von entzündlichen Markern und eine erhöhte Konzentration von Immunfaktoren in der Vagina aufweist. Dies könnte dazu beitragen, das Risiko von bakterieller Vaginose und sexuell übertragbaren Infektionen zu verringern und die vaginale Gesundheit …



Diese Studie untersucht die Wirkung des lebenden biotherapeutischen Vaginalwirkstoffs L Crispatus CTV-05 (LACTIN-V) auf die Immunologie der Vagina und wichtige

Vaginalbakterien. Es wurde festgestellt, dass die vaginale Anwendung von LACTIN-V mit einer anhaltenden Verringerung der Schleimhautentzündung und möglicherweise einer verbesserten Schleimhautbarrierefunktion verbunden ist. Die Studie ist Teil einer größeren randomisierten, placebokontrollierten Phase-2b-Studie, die darauf abzielt, das Wiederauftreten bakterieller Vaginose zu reduzieren. Die Ergebnisse zeigen, dass LACTIN-V niedrigere Konzentrationen von entzündlichen Markern und eine erhöhte Konzentration von Immunfaktoren in der Vagina aufweist. Dies könnte dazu beitragen, das Risiko von bakterieller Vaginose und sexuell übertragbaren Infektionen zu verringern und die vaginale Gesundheit zu verbessern. Es gibt jedoch einige Einschränkungen der Studie, wie zum Beispiel das Fehlen von Tests auf sexuell übertragbare Krankheiten bei allen Teilnehmern und die Verwendung gezielter Tests zur Bewertung der vaginalen Mikrobiota.

Details der Studie:

*Dieser Artikel ist Teil unserer Sonderausgabe „Immune Health“ vom Oktober 2022. **Laden Sie hier die vollständige Ausgabe herunter.***

Studienziel

Untersuchung der Wirkung eines lebenden biotherapeutischen Vaginalwirkstoffs *L. Crispatus* CTV-05 (LACTIN-V) zur genitalen Immunologie und wichtigen Vaginalbakterien

Schlüssel zum Mitnehmen

Diese Studie legt nahe, dass die vaginale Anwendung von LACTIN-V mit einer anhaltenden Verringerung der Schleimhautentzündung und möglicherweise einer verbesserten Schleimhautbarrierefunktion verbunden ist.

Design

Eine Teilstudie einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-2b-Studie mit LACTIN-V zur Reduzierung des Wiederauftretens bakterieller Vaginose

Teilnehmer

Für die ursprüngliche Studie wurden 228 Frauen (im Alter von 18–45 Jahren) rekrutiert, um an einer Phase-2b-Studie mit LACTIN-V teilzunehmen, um das Wiederauftreten bakterieller Vaginose zu reduzieren. Die hier untersuchte Teilgruppe der Studie umfasste 66 Frauen mit hoher Therapietreue, die zufällig aus der ursprünglichen Studie ausgewählt wurden (32 in der LACTIN-V-Gruppe; 34 in der Placebogruppe). Das Durchschnittsalter lag bei 33 Jahren.

Keine der Frauen wurde positiv auf das humane Immundefizienzvirus (HIV), Syphilis, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* oder *Trichomonas vaginalis* an der Grundlinie. Bei den Frauen waren Schwangerschaft und Harnwegsinfektion negativ. Die Merkmale und das Sexualverhalten der Teilnehmer zu Beginn, einschließlich des jüngsten Geschlechtsverkehrs und der Anwendung hormoneller Verhütungsmittel sowie der ethnischen Zugehörigkeit, unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht wesentlich. Teilnahmeberechtigt waren Frauen, die mindestens drei von vier klinischen Amsel-Kriterien für bakterielle Vaginose erfüllten und einen Nugent-Score von 4 bis 10 aufgrund der Gram-Färbung aufwiesen.

Intervention

Alle Teilnehmer erhielten eine 5-tägige Kur mit vaginalem Metronidazol 0,75 % Gel. Nach dieser Behandlung erhielten sie nach dem Zufallsprinzip entweder LACTIN-V oder ein Placebo, das in der ersten Woche fünf Tage lang einmal täglich und dann

weitere zehn Wochen lang zweimal pro Woche vaginal angewendet wurde. Nachuntersuchungen fanden 4, 8, 12 und 24 Wochen nach der Einschreibung statt.

Lactobacillus Crispatus CTV-05 (LACTIN-V) ist ein lebendes biotherapeutisches Produkt, das einen natürlich vorkommenden Stamm von enthält *L Crispatus*. LACTIN-V besteht aus einem Pulver mit 2×10^9 koloniebildende Einheiten von *L Crispatus*. CTV-05 ist mit inaktiven Inhaltsstoffen konserviert und wird über einen vorgefüllten Applikator verabreicht.

Bewertete Studienparameter

Die Forscher untersuchten lösliche Immunfaktoren und die absolute Häufigkeit bakterieller Taxa mithilfe von Multiplex-ELISA und quantitativer Polymerase-Kettenreaktion (PCR).

Primäres Ergebnis

Die primären Ergebnisse waren die vaginalen Konzentrationen von Interleukin 1 alpha (IL-1a) und löslichem E-Cadherin nach 24 Wochen (d. h. 13 Wochen nach Beendigung der Behandlung, unabhängig davon, ob LACTIN-V oder Placebo).

Weitere Ergebnisse waren die vaginalen Konzentrationen löslicher Immunfaktoren und die absolute Häufigkeit wichtiger Vaginalbakterien, einschließlich *L Crispatus*, *L Crispatus* Stamm CTV-05, *Liner*, *L jensenii*, *L gasseri*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Megasphaera* Arten und *Prevotella* Spezies.

Wichtigste Erkenntnisse

Die Behandlung mit LACTIN-V war mit deutlich niedrigeren Konzentrationen des proinflammatorischen Zytokins IL-1a verbunden ($P=0,042$), ein Entzündungsmarker, und lösliches E-Cadherin ($P=0,035$), ein Biomarker für die Störung der Epithelbarriere.

Darüber hinaus war LACTIN-V unter den 6 explorativen Endpunkten nach 23 Wochen mit erhöhten Konzentrationen von induziertem Protein 10 (IP-10) verbunden. Interferon (IFN) alpha 2a und IL-17A waren in mehr als 50 % der Proben nicht nachweisbar. Die Nachweisbarkeit von IFN-alpha 2a oder IL-17A war nicht signifikant mit der Behandlung verbunden.

Transparenz

Diese Studie wurde von den Canadian Institutes of Health and Research und dem National Institutes of Health (NIH) sowie dem National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) finanziert. Einer der Autoren dieser Studie, CR Cohen, MD, ist Vorsitzender des wissenschaftlichen Beirats von Osel, dem Biotherapeutika-Unternehmen, zu dessen Produktpipeline LACTIN-V gehört. Er berichtet über Zuschüsse des NIAID und des NIH National Institute of Child Health and Human Development. Er hält Aktienoptionen an Osel und Evvy. Ein anderer Autor, B Coburn, PhD, berichtet über Zuschüsse der Western Foundation, der Canadian Institutes of Health Research, der Canadian Cancer Society, der McLaughlin Foundation, des National Cancer Institute und der Cystic Fibrosis Foundation sowie über Forschungseinnahmen von Nubiyota, einem Unternehmen für Mikrobiom-Therapeutika mit Schwerpunkt auf Entwicklung neuartiger Medikamente auf Mikrobiota-Basis zur Wiederherstellung des Darmgleichgewichts. Co-Autor R Kaul berichtet über ein Stipendium der Canadian Institutes of Health Research.

Implikationen und Einschränkungen für die Praxis

Bakterielle Vaginose (BV) betrifft weltweit 15 bis 50 % der Frauen im gebärfähigen Alter¹ Die Rezidivrate ist recht problematisch, und selbst nach Behandlung mit einem indizierten Antibiotikum kommt es bei 20 bis 75 % der Frauen innerhalb von 3 Monaten zu einem Rezidiv.² BV ist mit einem

erhöhten Risiko für sexuell übertragbare Infektionen (STIs), einschließlich HIV, sowie für Frühgeburten verbunden.³ BV führt auch zu negativen emotionalen, sexuellen und sozialen Auswirkungen und stellt eine wirtschaftliche Belastung für die Patienten dar. Wenn wir das Risiko eines erneuten Auftretens verringern oder gar die Primärprävention fördern könnten, würden wir dazu beitragen, eine dringend benötigte Lösung für die Gesundheit von Frauen zu finden.

Ich werde gleich auf die Studienimplikationen und -beschränkungen der aktuellen Studie eingehen, aber schauen wir uns zunächst die ursprüngliche Studie an, aus der die aktuelle Teilstudie hervorgegangen ist. Ich glaube, dass diese Studie größere Auswirkungen auf die Praxis hat. Die ursprüngliche Studie (Cohen et al., *NEJM*, 2020) umfasste eine Phase-2b-Studie, um zu beurteilen, ob die Behandlung mit LACTIN-V nach vaginaler Gabe von Metronidazol gegen BV die Inzidenz eines erneuten Auftretens von BV senkte. Frauen im Alter von 18 bis 45 Jahren mit BV absolvierten eine 5-tägige Kur mit vaginalem Metronidazol-Gel (0,75 %). Innerhalb von 48 Stunden nach Abschluss dieser Behandlung wurden sie randomisiert einer vaginalen Gabe von LACTIN-V für 11 Wochen im Vergleich zu Placebo zugeteilt. Bei diesem Eingriff mussten die Teilnehmer fünf Tage lang jeden Abend und dann zehn Wochen lang zweimal wöchentlich einen Applikator einführen. Das primäre Ergebnis war der Prozentsatz der Frauen, bei denen in Woche 12 ein erneutes Auftreten von BV auftrat. Die Forscher randomisierten 228 Frauen, davon 152 in der Behandlungsgruppe und 76 in der Placebogruppe. In Woche 12 war das BV-Rezidiv in der LACTIN-V-Gruppe deutlich geringer, mit einer Rezidivrate von 30 % in der LACTIN-V-Gruppe (im Vergleich zu einer Rezidivrate von 45 % in der Placebogruppe) und mit einer anhaltenden Wirkung in der LACTIN-V-Gruppe Behandlungsgruppe in Woche 24.

Die Rezidivrate ist recht problematisch, und selbst nach Behandlung mit einem indizierten Antibiotikum kommt es bei 20 bis 75 % der Frauen innerhalb von 3 Monaten

zu einem Rezidiv.

Nun zu unserer aktuellen Teilstudie, die zu einer nachhaltigen Verringerung der Genitalentzündung und einem Biomarker für die Integrität des Epithels führte. LACTIN-V wurde mit der Konzentration löslicher Immunfaktoren und einer Fülle mehrerer Bakterientaxa in Verbindung gebracht, was ein gutes Zeichen für die genitale Immunität ist. Diese anhaltenden genitalen Immuneffekte wurden vor allem durch eine verringerte Menge an bakteriellen Vaginose-assoziierten Taxa vermittelt *Prevotella* spp und *Megasphaera* spp und in geringerem Maße eine erhöhte Menge davon *L Crispatus*. Es gibt starke Zusammenhänge zwischen der vaginalen Mikrobiota und dem HIV-Risiko, was darauf hindeutet, dass eine Vorherrschaft der vaginalen Mikrobiota gefördert wird *L Crispatus* in der Vagina könnte das HIV-Risiko verringern.

Frauen mit *L Crispatus* Frauen mit einer Vorherrschaft in ihrem vaginalen Ökosystem weisen auch weniger Übergänge zu Mikrobiota vom Typ bakterielle Vaginose auf als Frauen mit anderen *Lactobacillus* dominierende Arten, wie z *Liner* Vorherrschaft. Das deutet darauf hin *L Crispatus* kann entzündliche bakterielle Vaginose-assoziierte Bakterien kompetitiv hemmen oder ausschließen. Dies wird teilweise durch die Produktion von Milchsäure und antimikrobiellen Metaboliten vermittelt. Wir haben andere Beweise, die das belegen *L Crispatus* ist ein wichtiger Milchsäureproduzent in der Vagina.⁴

Es gibt einige Einschränkungen der Studie. Die Forscher beurteilten sexuell übertragbare Krankheiten nur beim ersten Screening und testeten sie nur dann erneut, wenn die Frauen Symptome aufwiesen. Das Stadium des Menstruationszyklus wurde nicht erfasst, es sei denn, die Frauen hatten gerade ihre Menstruation. Eine Schwankung der normalen Sexualhormone

ist ein potenzieller Faktor für die Genitalimmunologie und den pH-Wert. Bei den verwendeten Tests handelte es sich um eine gezielte qPCR und nicht um eine 16SrRNA-Gensequenzierung, was die Fähigkeit zur Bewertung der vaginalen Mikrobiota und zur Identifizierung von Beiträgen anderer Mikroben einschränkte. An der Studie nahmen ausschließlich US-amerikanische Frauen teil, obwohl es sich um eine ethnisch heterogene Kohorte handelte.

Offenlegung von Interessenkonflikten

Dr. Tori Hudson ist Miteigentümerin eines Unternehmens für Nahrungsergänzungsmittel für Frauen, Vitanica, das eine breite Palette an Gesundheits-, Ernährungs- und Kräuterprodukten für Frauen anbietet, darunter probiotische Arten und Stämme zur oralen und vaginalen Anwendung zur Vorbeugung und Behandlung urogynäkologischer Erkrankungen. Sie ist außerdem medizinische Beraterin für Nutritional Fundamentals for Health, Symphony, Integrative Therapeutics und Gaia Herbs Pro.

1. Koumans EH, Sternberg M, Bruce C, et al. Die Prävalenz bakterieller Vaginose in den Vereinigten Staaten, 2001–2004; Assoziationen mit Symptomen, Sexualverhalten und reproduktiver Gesundheit. *Sex Transm Dis.* 2007;34(11):864-869.
2. Vodstrcil LA, Muzny CA, Plummer EL, Sobel JD, Bradshaw CS. Bakterielle Vaginose: Ursachen für Rückfälle sowie Herausforderungen und Chancen bei der Partnerbehandlung. *BMC Med.* 2021;19(1)194.
3. Nelson DB, Hanlon A, Hassan S, et al. Vorzeitige Wehen und bakterielle Vaginose-assoziierte Bakterien bei Stadtfrauen. *J Perinat Med.* 2009;37(2):130-134.
4. Abdelmaksoud AA, Koparde VN, Sheth NU, et al. Vergleich von *Lactobacillus Crispatus*-Isolaten aus

Lactobacillus-dominierten Vaginalmikrobiomen mit Isolaten aus Mikrobiomen, die bakterielle Vaginose-assoziierte Bakterien enthalten. *Mikrobiologie* (Lektüre). 2016;162(3):466-475.

Besuchen Sie uns auf: natur.wiki