

Orale probiotica bij vaginale klachten

Vaginale klachten hebben niet alleen fysiek, maar ook in emotionele en seksuele zin een enorme impact op het leven van de vrouw. Probiotica bieden mogelijkheden voor natuurlijke preventie en complementaire behandeling van dergelijke klachten.

De vaginale flora

In de vagina leeft een aantal micro-organismen. De vaginale flora wordt hoofdzakelijk door lactobacillen gedomineerd, die op de eerste levensdag de steriele schede koloniseren. Door de afwezigheid van oestrogeen zijn ze op dat moment echter niet levensvatbaar. Tijdens de puberteit worden de lactobacillen in aantal de belangrijkste bacteriën in de vagina. Verantwoordelijk daarvoor zijn de toename van het oestrogeenniveau en de verhoging van het aandeel glycogeen in de vaginale epitheelcellen. De lactobacillen maken melkzuur uit het glycogeen dat in de cellen van de middelste laag van het vaginale plaveiselepitheel is opgeslagen. Hierdoor bepalen ze in hoge mate de beschermende zuurgraad ($\text{pH} < 4.5$) van de vagina ^(1, 2). Daarnaast is bekend dat lactobacillen in staat zijn om een veelvoud aan antibacteriële stoffen te produceren zoals waterstofperoxide (H_2O_2) of bacteriocinen (bijvoorbeeld reuterine) ⁽³⁾. Men heeft lang aangenomen dat *Lactobacillus acidophilus* dominant was in de vagina. Uit recente studies waarbij gebruik gemaakt is van moderne technieken blijkt evenwel dat de vaginale lactobacillen bestaan uit *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* en *L. jensinii* ⁽⁴⁾. Veel vrouwen hebben een mengflora, waarbij naast de langwerpige staafjes van de lactobacillen (Döderleinstaaftjes) ook nog min of meer ronde coccoïde bacteriën in kleine hoeveelheden van het uitstrijkje te zien zijn. Sommige studies wijzen erop dat het vooral de H_2O_2 -producerende lactobacillen zijn die bescherming bieden. Hoe meer van deze lactobacillen aanwezig zijn, des te lager de prevalentie van vaginose en symptomatische candidiasis ^(5, 6, 7, 8). Een groot aandeel van H_2O_2 -producerende lactobacillen verlaagt de incidentie van opstijgende vaginale infecties bij zwangere vrouwen en vermindert daarmee de kans op vroeggeboorte ⁽⁹⁾. Er zijn echter ook studies die de beschermende rol van H_2O_2 -producerende lactobacillen niet ondersteunen ^(10, 11). De natuurlijke bescherming van de vagina wordt bepaald door:

- de status van het plaveiselepitheel
- de (lage) pH van de vagina
- het evenwicht tussen de aanwezige micro-organismen
- de algemene gezondheid van de vrouw.

Factoren die het bacterie-evenwicht verstoren

Naast externe factoren, zoals het dragen van strakke broeken, het gebruik van inlegkruisjes, antibiotica, orale anti-

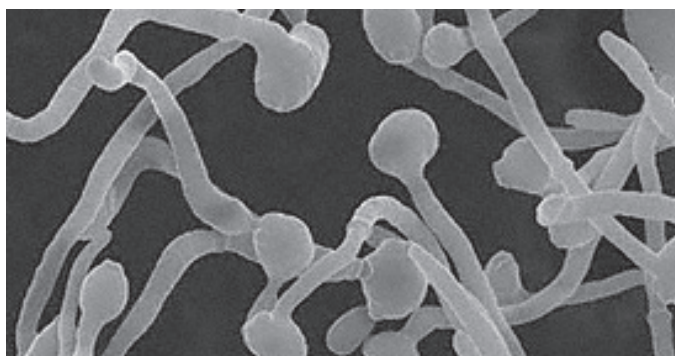
conceptiva en oestrogeenvervangende therapie, een verkeerde hygiëne en seksuele gemeenschap, zijn er ook interne factoren die de natuurlijke vaginale flora kunnen verstoren. Bij een verminderde gezondheidstoestand en de daaruit voortvloeiende slechtere weerstand krijgen pathogene micro-organismen de kans het epitheel aan te vallen en binnen te dringen. Ook de geslachtshormonen die het plaveiselepitheel beïnvloeden, spelen een belangrijke rol. Geslachtsrijpe vrouwen hebben een maandelijks schommellende bloedspiegel van progesteron en oestrogeen. Progesteron bijvoorbeeld, doet de middelste epitheellaag sterk aangroeien en bevordert de glycogeenopslag in deze cellen ⁽¹²⁾. Een dergelijk epitheel is weliswaar dikker dan het atrofische epitheel, maar biedt toch geen optimale bescherming; schimmels kunnen gemakkelijk de epitheelcellen ingroeien en de lactobacillen kunnen de epitheelcellen oplossen. Daarom komen tijdens de zwangerschap (hoog progesteron) veel schimmelinfecties voor. Na de menopauze heeft nog slechts 25 - 30% van de vrouwen lactobacillen in de vagina, als gevolg van oestrogeendeficiëntie die dan ontstaat ⁽¹³⁾. Dit betekent dat de kans op een verstoring van de vaginale flora groter is.

Fluor vaginalis

Fluor vaginalis is de medische term voor een niet-bloederige vaginale afscheiding die volgens de patiënt afwijkt van wat voor haar gebruikelijk is aan hoeveelheid, kleur of geur, en die gepaard kan gaan met jeuk of irritatie in of rond de vagina. De belangrijkste veroorzakers van fluor vaginalis zijn *Gardnerella vaginalis*, SOA (*Trichomonas vaginalis* en *Chlamydia trachomatis*) en *Candida* sp. Fluor vaginalis is het meest voorkomende gynaecologische probleem in de huisartsenpraktijk. De incidentie is veertig à vijftig per duizend vrouwelijke patiënten per jaar. Ongeveer de helft hiervan zijn twintig- tot dertigjarigen. Een infectie met *Candida albicans* is de meest voorkomende aandoening ($\pm 30\%$), gevolgd door bacteriële vaginose ($\pm 20\%$). Bij ongeveer een derde van de vrouwen kan geen microbiële oorzaak voor de klachten worden gevonden ⁽¹⁴⁾. In een grote studie met meer dan 1700 patiënten kon worden aangetoond dat een microbiologisch onderzoek van de drie belangrijkste veroorzakers van fluor vaginalis (*Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida* sp.) een goede en snelle diagnosemethode is ⁽¹⁵⁾.

Probiotica bij vaginale candidiasis

C. albicans is een menselijke opportunistische schimmel die in staat is de vaginale mucosa te koloniseren, zonder symptomen. Door grotendeels onbekende factoren gaat deze over in de mycelia-producerende vorm (zie afbeelding 1), die het vagina-epitheel kan binnendringen, waardoor een ontsteking ontstaat. Omdat vaginale candidiasis een oppervlakkige slijmvliesinfectie veroorzaakt (mucositis), is lokale therapie gangbaar. Conventionele therapie behelst een lokaal imidazolderivaat (ovules, crèmes of vaginale tabletten) of een orale triazole behandeling. Deze behandeling voorkomt echter geen recidive. Een onderhoudsdosis van de medicatie verlengt de periode tussen de recidives, maar geeft geen langetermijnoplossing⁽¹⁶⁾.



Afbeelding 1 (Pseudo-)hyfen van *C. albicans*

In vitro studies hebben duidelijk gemaakt dat diverse lactobacillen de aanhechting van *C. albicans* aan het vagina epitheel remmen⁽¹⁷⁾. *L. plantarum*, dat geen H_2O_2 produceert, had het langste remmende effect, dat aanving na 24 uur⁽¹⁸⁾. De aanhechting van *C. albicans* aan vaginale epitheelcellen daalt aanzienlijk wanneer *L. acidophilus* wordt toegevoegd in vergelijking met de aanhechting die waargenomen werd in afwezigheid van deze bacterie⁽¹⁹⁾. Aanhechting aan het vaginale epitheel is een belangrijke virulente factor van de *Candida*-schimmel. Ook de binding van lactobacillen aan *Candida* kan daarom belangrijk zijn ter preventie van vaginale infecties; ze verhinderen het hechten van *Candida* aan de receptoren van het vaginale epitheel. Sommige lactobacillen produceren stoffen die een remmend effect hebben op *C. albicans*⁽²⁰⁾.

Orale probiotica bij vaginale candidiasis

Er is een beperkt aantal klinische studies uitgevoerd met orale probiotica bij vrouwen met vaginale candidiasis (VC) of recidiverende vaginale *Candida* (RVC). In een kleine studie namen tien vrouwen met recidiverende urineweginfecties gedurende veertien dagen *L. rhamnosus* en *L. reuteri* (2 capsules per dag, $> 10^9$ KVE/capsule). Negen van hen hadden RVC. De vaginale microbiota van vijf van deze vrouwen met RVC bestond uit < 10 kolonies of geen lactobacillen aan het begin van de studie, terwijl de vagina's van de andere vrouwen gedomineerd werden door lactobacillen. Een week na het begin van het onderzoek

domineerden de lactobacillen de vagina's van alle vrouwen. Tijdens de studie en erna waren er geen meldingen van recidives⁽²¹⁾. Hilton vond dat *L. acidophilus* de vaginale kolonisatie en infectie door *Candida* kan verminderen. Hij deed dat in een kleine klinische studie waarin vrouwen met RVC (≥ 5 per jaar) gedurende zes maanden yoghurt met *L. acidophilus* consumeerden⁽²²⁾. Ook Shalev voerde een dergelijke studie uit. Het percentage vrouwen met positieve *L. acidophilus* vaginale culturen onder de groep die yoghurt met levende bacteriën kreeg, steeg na één en twee maanden en was significant hoger dan in de groep die gepasteuriseerde yoghurt kreeg. Het percentage vrouwen met positieve *Candida*-culturen was na één en na twee maanden weliswaar gedaald, maar niet significant⁽²³⁾.

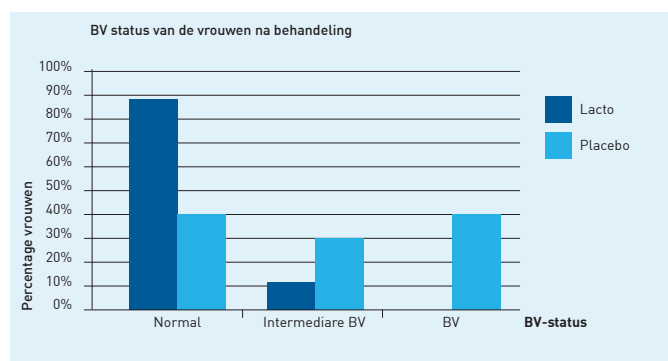
Probiotica bij bacteriële vaginose

Vaginose wordt gekenmerkt door een verstoring van de vaginale flora waarbij *G. vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus*, *Atopobium vaginalis* en anaerobe bacteriën zoals bacteroïden spp. en *Mobiluncus*-species in overmaat aanwezig zijn, ten koste van normaal aanwezige lactobacillen. Slechts 5% van de vrouwen met vaginose beschikt over voldoende H_2O_2 -producerende lactobacillen⁽²⁴⁾. Bij een bacteriële vaginose (BV) in de zwangerschap is er een iets groter risico op het vroegtijdig breken van de vliezen, op vroeggeboorte en op het krijgen van een kind met een laag geboortegewicht. Behandeling in een vroeg stadium vermindert de incidentie van extreem premature geboortes⁽²⁵⁾. Er zijn zelfs aanwijzingen dat BV het risico op HIV-infectie verhoogt⁽²⁶⁾. De aanbevolen behandeling is orale of vaginale metronidazole of vaginale clindamycine. De effectiviteit van deze behandeling is echter niet hoger dan 60%⁽²⁷⁾. Antimicrobiële therapie en antibiotica kunnen zorgen voor een redelijke tot goede genezing, maar resistentie voor antibiotica is een groeiend probleem. Bovendien blijkt het effect van korte duur, want in een recente follow-up studie was slechts 48% twaalf maanden na therapie BV-vrij⁽²⁸⁾. Een alternatieve therapie is om deze reden meer dan wenselijk. Omdat is aangetoond dat het aandeel van H_2O_2 -producerende lactobacillen bij gezonde vrouwen veel hoger is dan bij vrouwen met vaginale infecties, lijkt het aannemelijk dat deze lactobacillen kunnen bijdragen aan een actieve rekolonisatie van het vaginale slijmvlies. In het bijzonder voor zwangeren is dit van grote betekenis. Sommige in vitro studies hebben kunnen aantonen dat specifieke stammen van lactobacillen zich kunnen binden aan *G. vaginalis* en de aanhechting aan vaginale epitheelcellen kunnen blokkeren of ongedaan maken. *L. acidophilus*, *L. gasseri* en *L. jensenii*, geïsoleerd van premenopauzale vrouwen, gaan in vitro een verbinding aan met *G. vaginalis*⁽¹⁹⁾. Mastromarino vond dat *L. salivarius* en *L. gasseri*, geïsoleerd uit de vagina, grote hoeveelheden H_2O_2 -produceerden en de groei van *G. vaginalis* remden⁽²⁹⁾. Ook *L. acidophilus* uit de vagina van gezonde vrouwen bleek grote hoeveelheden H_2O_2 te produceren en de groei van pathogenen uit uitstrijkjes van vrouwen met BV te remmen⁽³⁰⁾. De productie van melkzuur

door lactobacillen draagt vermoedelijk nog meer bij tot het remmen van de groei van *G. vaginalis* dan de productie van H_2O_2 . In een in vitro studie kon worden aangetoond dat het bacteriostatische effect van *L. acidophilus* op *G. vaginalis* met 60% verminderde nadat de pH van het kweekmedium werd verhoogd door toediening van NaOH en met 30% na neutralisering van H_2O_2 met catalase⁽³¹⁾. Dit betekent dat de zuurgraad voor een groot deel bijdraagt aan het bacteriostatische effect. Ook de productie van bacteriocines door sommige *Lactobacillus* stammen speelt een rol bij het remmen van *G. vaginalis*. Aroutcheva testte 22 *Lactobacillus*-stammen en vond dat 80% een bacteriocine produceerde dat de groei van *G. vaginalis* remde⁽³²⁾.

Orale probiotica bij bacteriële vaginose

Er zijn verschillende klinische studies uitgevoerd om te onderzoeken of lactobacillen die oraal werden toegediend in staat zijn de vagina te koloniseren van vrouwen met symptomatische of asymptomatische vaginale infecties, de kolonisatie van pathogenen te remmen en daarmee eventuele klachten te verminderen. Een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie bij gezonde vrouwen (n = 64) met een gemiddelde leeftijd van 35 jaar (19 - 46) liet een significante toename van lactobacillen binnen vier weken zien bij een orale inname (2 capsules per dag, $> 10^9$ KVE/capsule) van *L. rhamnosus* en *L. reuteri* gedurende twee maanden. Bovendien werd een significante afname van de coliform-bacteriën (bacteriën uit de darm) waargenomen in vergelijking met de placebogroep⁽³³⁾. Een vergelijkbaar resultaat werd verkregen in een tweede studie waarin 59 vrouwen werden behandeld met dezelfde lactobacillen of met placebo gedurende dezelfde periode⁽³⁴⁾. De dosis die nodig is voor behoud en herstel van de normale vaginale microbiota is $> 10^8$ KVE per dag⁽³⁵⁾. Een andere, dubbelblinde studie betrof 125 premenopauzale vrouwen met BV. Alle vrouwen werden behandeld met antibiotica en kregen twee keer daags een capsule met *L. rhamnosus* en *L. reuteri* ($> 10^9$ KVE/capsule) dan wel een placebo 'at random'. In de onderzoeksgroep genas een significant groter percentage dan in de placebogroep; respectievelijk 88% en 40% (zie afbeelding 2).



Afbeelding 2 Status van de bacteriële vaginose (BV) na behandeling met antibiotica in combinatie met lactobacillen of in combinatie met placebo: 88% van de lactobacillengroep en 40% van de placebogroep genas⁽³⁶⁾.

Deze resultaten worden ondersteund door een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie waarin de vaginale flora van vrouwen (n = 24) werd bestudeerd die behandeld werden met antibiotica. De onderzoeksgroep kreeg twee capsules per dag met *L. rhamnosus* en *L. reuteri* ($> 10^9$ KVE/capsule). Drie vrouwen uit de placebogroep ontwikkelden BV gedurende de behandeling met antibiotica, terwijl in de onderzoeksgroep geen enkele vorm van vaginose werd geconstateerd. In de placebogroep werd bovendien een minder gezonde vaginale flora waargenomen⁽³⁷⁾. Delia et al. demonstreerde het effect van orale toediening van *L. paracasei*, al dan niet in combinatie met vaginale toediening van *L. acidophilus*, bij vrouwen (n = 60) met BV. Groep A werd behandeld met *L. acidophilus* (vaginale toediening), groep B kreeg naast *L. acidophilus* een orale toediening van *L. paracasei*. Na een behandelperiode van drie maanden werd in beide groepen een significante reductie van de vaginale pH waargenomen; gedurende drie maanden follow-up bleef de pH afnemen⁽³⁸⁾. In groep B werd naast de afname van de pH een aanzienlijk verbeterde uitkomst van geurparameters waargenomen.

Conclusie

Sommige in vitro en klinische studies laten positieve resultaten zien ten aanzien van de effectiviteit van bepaalde lactobacillen tegen *C. albicans*. De meeste klinische studies betroffen echter een klein aantal deelnemers of waren niet placebo-gecontroleerd. Harde conclusies kunnen daarom nog niet worden getrokken. Probiotica als *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* en *L. reuteri* zijn veelbelovend als potentiële stammen voor vrouwen die lijden aan recidiverende vaginale candidiasis (> 3 perioden per jaar). Om recidives van bacteriële vaginose te voorkomen en/of de vaginale kolonisatie met lactobacillen te verhogen en daarmee de vaginale microflora te herstellen, laten de meest relevante klinische studies zien dat orale toediening van *L. acidophilus* of *L. rhamnosus* en *L. reuteri* effectiever is dan placebo. Meer studies met verschillende bacteriestammen dienen uitsluitel te geven over effectieve *Lactobacillus*-stammen. In de tussentijd kan toepassing op empirische gronden van probiotica bij recidiverende vaginale candidiasis en vaginose overwogen worden. Orale toediening van probiotica is de meest patiëntvriendelijke vorm. Bovendien zijn de resultaten van vaginale toediening tot nu toe tegenstrijdig^(39, 40, 41).

Referentielijst

- Forsum, U., A. Hallen, and P.G. Larsson, Bacterial vaginosis—a laboratory and clinical diagnostics enigma. *Apmis*, 2005. 113(3): p. 153-61.
- Angeles-Lopez, M., E. Garcia-Cano Ramos, and C. Aquino Santiago, Hydrogen peroxide production and resistance to nonoxinol-9 in *Lactobacillus* spp. isolated from the vagina of reproductive-age women. *Rev Latinoam Microbiol*, 2001. 43(4): p. 171-6.

3. Eijlsink, V.G., et al., Production of class II bacteriocins by lactic acid bacteria; an example of biological warfare and communication. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2002. 81(1-4): p. 639-54.
4. Vasquez, A., et al., Vaginal lactobacillus flora of healthy Swedish women. *J Clin Microbiol*, 2002. 40(8): p. 2746-9.
5. Eschenbach, D.A., et al., Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol*, 1989. 27(2): p. 251-6.
6. Hellberg, D., S. Nilsson, and P.A. Mardh, The diagnosis of bacterial vaginosis and vaginal flora changes. *Arch Gynecol Obstet*, 2001. 265(1): p. 11-5.
7. Hillier, S.L., et al., The normal vaginal flora, H₂O₂-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women. *Clin Infect Dis*, 1993. 16 Suppl 4: p. S273-81.
8. Antonio, M.A., S.E. Hawes, and S.L. Hillier, The identification of vaginal *Lactobacillus* species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species. *J Infect Dis*, 1999. 180(6): p. 1950-6.
9. Wilks, M., et al., Identification and H₂O₂ production of vaginal lactobacilli from pregnant women at high risk of preterm birth and relation with outcome. *J Clin Microbiol*, 2004. 42(2): p. 713-7.
10. Alvarez-Olmos, M.I., et al., Vaginal lactobacilli in adolescents: presence and relationship to local and systemic immunity, and to bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis*, 2004. 31(7): p. 393-400.
11. Hawes, S.E., et al., Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections. *J Infect Dis*, 1996. 174(5): p. 1058-63.
12. Paavonen, J., Physiology and ecology of the vagina. *Scand J Infect Dis Suppl*, 1983. 40: p. 31-5.
13. Reid, G., J. Burton, and E. Devillard, The rationale for probiotics in female urogenital healthcare. *MedGenMed*, 2004. 6(1): p. 49.
14. Dekker, J. and A.J.P. Boeke, *Vaginale klachten in de huisartspraktijk (proefschrift)*. Amsterdam: Vrije Universiteit, 1992.
15. Witt, A., et al., DNA hybridization test: rapid diagnostic tool for excluding bacterial vaginosis in pregnant women with symptoms suggestive of infection. *J Clin Microbiol*, 2002. 40(8): p. 3057-9.
16. Sobel, J.D., et al., Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med*, 2004. 351(9): p. 876-83.
17. Osset, J., et al., (Role of *Lactobacillus* as protector against vaginal candidiasis). *Med Clin (Barc)*, 2001. 117(8): p. 285-8.
18. Strus, M., et al., (Inhibitory activity of vaginal *Lactobacillus* bacteria on yeasts causing vulvovaginal candidiasis). *Med Dosw Mikrobiol*, 2005. 57(1): p. 7-17.
19. Boris, S., et al., Adherence of human vaginal lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. *Infect Immun*, 1998. 66(5): p. 1985-9.
20. Velraeds, M.M., et al., Interference in initial adhesion of uropathogenic bacteria and yeasts to silicone rubber by a *Lactobacillus acidophilus* biosurfactant. *J Med Microbiol*, 1998. 47(12): p. 1081-5.
21. Reid, G., et al., Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2001. 30(1): p. 49-52.
22. Hilton, E., et al., Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* as prophylaxis for candidal vaginitis. *Ann Intern Med*, 1992. 116(5): p. 353-7.
23. Shalev, E., et al., Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* compared with pasteurized yogurt as prophylaxis for recurrent candidal vaginitis and bacterial vaginosis. *Arch Fam Med*, 1996. 5(10): p. 593-6.
24. Marrazzo, J.M., Evolving issues in understanding and treating bacterial vaginosis. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2004. 2(6): p. 913-22.
25. Larsson, P.G., et al., Late miscarriage and preterm birth after treatment with clindamycin: a randomised consent design study according to Zelen. *Bjog*, 2006. 113(6): p. 629-37.
26. Jamieson, D.J., et al., Longitudinal analysis of bacterial vaginosis: findings from the HIV epidemiology research study. *Obstet Gynecol*, 2001. 98(4): p. 656-63.
27. Larsson, P.G. and U. Forsum, Bacterial vaginosis--a disturbed bacterial flora and treatment enigma. *Apmis*, 2005. 113(5): p. 305-16.
28. Bradshaw, C.S., 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(11): p. 1478-86.
29. Mastromarino, P., et al., Characterization and selection of vaginal *Lactobacillus* strains for the preparation of vaginal tablets. *J Appl Microbiol*, 2002. 93(5): p. 884-93.
30. McLean, N.W. and I.J. Rosenstein, Characterisation and selection of a *Lactobacillus* species to re-colonise the vagina of women with recurrent bacterial vaginosis. *J Med Microbiol*, 2000. 49(6): p. 543-52.
31. McLean, N.W. and J.A. McGroarty, Growth inhibition of metronidazole-susceptible and metronidazole-resistant strains of *Gardnerella vaginalis* by *Lactobacilli* in vitro. *Appl Environ Microbiol*, 1996. 62(3): p. 1089-92.
32. Aroutcheva, A., et al., Defense factors of vaginal lactobacilli. *Am J Obstet Gynecol*, 2001. 185(2): p. 375-9.
33. Reid, G., et al., Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2003. 35(2): p. 131-4.
34. Reid, G., et al., Nucleic acid-based diagnosis of bacterial vaginosis and improved management using probiotic lactobacilli. *J Med Food*, 2004. 7(2): p. 223-8.
35. Reid, G., et al., Probiotic *Lactobacillus* dose required to restore and maintain a normal vaginal flora. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2001. 32(1): p. 37-41.
36. Anukam, K., et al., Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Microbes Infect*, 2006. 8(6): p. 1450-4.
37. Reid, G., J.-A. Hammond, and A.W. Bruce, Effect of *Lactobacilli* Oral Supplement on the Vaginal Microflora of Antibiotic Treated Patients: Randomized, Placebo-Controlled Study. *NUTRACEUTICALS AND FOOD*, 2003. 8(2): p. 145-148.
38. Delia, A., et al., (Effectiveness of oral administration of *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* F19 in association with vaginal suppositories of *Lactobacillus acidophilus* in the treatment of vaginosis and in the prevention of recurrent vaginitis). *Minerva Ginecol*, 2006. 58(3): p. 227-31.
39. Fredricsson, B., et al., Bacterial vaginosis is not a simple ecological disorder. *Gynecol Obstet Invest*, 1989. 28(3): p. 156-60.
40. Eriksson, K., et al., A double-blind treatment study of bacterial vaginosis with normal vaginal lactobacilli after an open treatment with vaginal clindamycin ovules. *Acta Derm Venereol*, 2005. 85(1): p. 42-6.
41. Williams, A.B., et al., Evaluation of two self-care treatments for prevention of vaginal candidiasis in women with HIV. *J Assoc Nurses AIDS Care*, 2001. 12(4): p. 51-7.