

GYNÆKOLOGISKE INFEKTIONER. Udvalgte emner. Revideret i henhold til opsummering ved Hindsgavlmødet 2002.

Magnus Arpi, Rikke Bek Helmig, Jens Jørgen Platz-Christensen, Erik Fangel Poulsen, Jens Svare.

Korrespondance: rikke.bek.helmig@dadlnet.dk

Indledning og afgrænsning.

Ud fra såvel et mikrobiologisk som et patologisk anatomisk synspunkt kan infektioner og andre symptomgivende tilstande i nedre genitaltractus klassificeres således:

Tilstande med inflammation eller påvirkning af pladeepithelceller (vulvitter, vaginiter, kolpiter). Oftest drejer det sig om en candidavaginit. Det kan være herpesvirus eller papillomavirus. Desuden ses allergier og overdreven lokalbehandling som årsag.

Tilstande med påvirkning hovedsagligt af cylinderepithelceller (cerviciter, uretriter, Bartholonitter). De hyppigste årsager til disse infektioner er de seksuelt overførbare organismer *Chlamydia trachomatis* og *Neisseria gonorrhoeae*. Asymptomatiske infektioner er hyppige.

Tilstande med ændringer i sekretet uden inflammation (vaginoser). Forskydninger i det endogene mikrobielle system kan give symptomer uden at værtens immunforsvar aktiveres. Dette forårsager ændret grad af udflåd med udtalte lugtgener som symptom.

I øvre genital tractus ses salpingitis/ pelvic inflammatory disease (PID) forårsaget af en ascenderende infektion fra cervix/vagina.

En meget stor del af henvendelser hos egen læge og hos speciallæger i gynækologi og obstetrik skyldes infektioner eller mistanke om dette. Dette fører til en del henvisninger til og indlæggelser på de gynækologiske hospitalsafdelinger. Mistanke om infektion medfører prøvetagning og eventuelt institueres en antibiotisk behandling .

Som diagnostisk metode anvendes anamnese, inspektion samt prøvetagning. Dette suppleres oftest med vaginaleksploration, vaginal ultralyd scanning, temperatur måling, CRP og leukocytal samt evt laparoskopi.

Vi har i vores oplæg vægtet en gennemgang af mikroskopi af vaginalsekret, idet en mængde oplysninger kan fås ved denne, i trænede hænder, relativt nemme og hurtige undersøgelse. For at forstå symptomer og objektive fund i relation til infektion i nedre genitaltraktus hos kvinden kræves kendskab til dynamikken i både den normale og patologiske relation mellem vært/organisme og organisme/organisme.

Da emnet gynækologiske infektioner er stort, havde vi i oprindeligt valgt at koncentrere os om 2 områder: Bakteriel vaginose og antibiotikaprofylakse. Efter ønske ved Hindsgavlmødet 2002 er oplægget nu suppleret med et afsnit om vaginal candidose.

1. Bakteriell vaginose, som er et meget hyppigt forekommende problem hos såvel ikke-gravide som gravide kvinder, og hvor mikroskopi af vaginalsekret sammenholdt med klinikken stiller diagnosen.
2. Vulvovaginal candidiasis, som specielt i sin recidiverende form kan give behandlingsmæssige problemer.
3. Antibiotikaproylakse i gynækologien, herunder empirisk valg af antibiotika til den septisk prægede patient. Antibiotikaforbruget er stigende også i Danmark, hvilket kan få betydning for den enkelte patient samt for hospitalets mikromiljø og dermed for fremtidige patienter. I Danmark har vi en antibiotika politik, som skal sikre, at patienterne får tilstrækkelig behandling, og at ingen får unødvendig behandling. Profylaktiske antibiotika regimer bidrager væsentligt til det samlede antibiotikaforbrug, hvorfor vi har valgt fokus her.

Undersøgelse af vaginalindhold

Undersøgelse foregår makroskopisk og mikroskopisk samt med øvrige hjælpemidler. I dette afsnit omtales symptomer ikke.

Makroskopisk undersøgelse

Forekomst af tumorer, vorter, sår og fissurer.

Udseende og konsistens af udflåd: Hvidt, gråt, gult eller grønt, skummende, klumpet, tykt eller tyndtflydende.

Cervixsekretets udseende: Klart eller gult.

Mikroskopisk undersøgelse

Denne kan udføres på forskellig måde. Den normale metode er såkaldt wet-smear teknik, men undersøgelse af tørrede eller farvede præparater kan også være aktuel.

Wet-smear teknik

En prøve af vaginalsekret uden tilblending af cervixsekret eller eksplorationscreme tages. Udstryges som et tyndt lag på et objektglas. På udstryget dryppes en dråbe fysiologisk natriumklorid opløsning og et dæksglas lægges oven på dråben. Den almindelige forstørrelse er 400 gange (40 x objektiv og 10 x okular). Fasekontrast øger præcision angående forekomst af clue cells og bakteriers udseende (egne data upubliceret).

Mikroskoperingen sker i grænseområdet, hvor cellerne ligger i et tyndt lag.

Mikroskoperingen bliver lettere, hvis man har et skema at følge. Et sådant skema kan være bakteriefloraens udseende – stave eller coccer, vaginalcellernes udseende og eventuel vedhæftning af bakterier til disse, forekomst af leukocytter, trichomonas, sporer eller mycelier.

Bakterier

Omkring 90% af normalfloraen består af lactobaciller. Der kan være stor variation i udseende fra lange såkaldte fuciforme (ser ud som spermiehaler) og til helt små coccoide bakterieformer. Lactobaciller kan være så vel aerobe som anaerobe. Er forekomsten af bakterier stor og da ofte samtidig ensartet, kan det være udtryk for cytolyse. Den normale forekomst er 10^3 til 10^5 bakterier per ml sekret. Kun Mobiluncus og trichomonas er bevægelige. I øvrigt følger bakterierne strømninger og oscillerer svagt med de såkaldte

Brownske molekyllærbevægelser. Dominans af coccoid flora ses ved bakteriel vaginose. Antallet er da øget med en faktor 10^3 til 10^6 . Antallet af bakterier af forskellig type kan vægtes og en score kan udregnes (se i afsnittet om bakteriel vaginose). I den normale flora ses foruden den dominerende laktobacil flora også mange andre bakterier, hvoraf en del er potentielt patogener. Disse bakterier holdes normalt i en balance af den dominerende flora.

Vaginale epitelceller

Modne epitelceller er store, kantede og med lille kerne i forhold til cytoplasmaet. Jo rundere celle og jo større kerne i forhold til cytoplasmaet jo mere umoden celletype. Umodne former ses ved østrogenmangel og ved hurtigt celle turn over (inflammation). På cellerne kan der være så mange coccoide bakterier adhærente så, at cellerne kan have en uskarp grænse. Denne celleform kaldes clue celler. Er det laktobaciller, som adhærer til cellerne, tales der om falske clue celler.

Hvide blodlegemer

Forekomst af hvide blodlegemer varierer med menstruationscyclus (øget midtcyklus) og formodentlig også kvinder imellem. Westøhm introducerede begrebet vaginal leukocytose. Med dette begreb mente han, at der var flere leukocytter per synsfelt end vaginale epitelceller. Han påviste i et materiale, at 105 kvinder med laparoskopiverificeret salpingit alle havde leukocytose. Det er senere vist, at salpingit eventuelt med forekomst af chlamydia eller kun positiv cervixdyrkning for chlamydia ikke har nogen obligatorisk relation til leukocytose. Forekomst af hvide blodlegemer kan ikke tages til indtægt for en inflammation men må sammenholdes med øvrige fund.

Trichomonas

Trichomonas vaginalis er et encellet dyr (flagellat) som er lidt større end et hvidt blodlegeme. Den har flageller og derfor egen bevægelighed. Bevæger sig imod strømmen. Bevægeligheden kræver, at præparatet gennemses indenfor kort tid – kan formodentlig bibeholdes over timer, hvis præparatet holdes fugtet. Bevægelsen er meget karakteristisk og let at se. Ved tykt præparat eller samtidig stærk inflammation med mange hvide blodlegemer kan bevægelighed være hindret og svær at se. Sikker diagnostik kræver forekomst af 10^3 per ml sekret. Brilljantkresylviolet er tidligere blevet anvendt for at gøre mikroskopi lettere i og med at levende celler ikke farves. Der findes også et specifikt dyrkningsmedie.

Svamp

Svampen *Candida albicans* findes i både spore- og pseudohyfeform. Øvrige svampe forekommer kun i sporeform.

Blastosporer er ovale, lidt knoppede strukturer, som er lidt mindre end erythrocytter, og som lyser kraftigt i fasekontrastmikroskopi. Pseudohyferne er som parallelle tråde, som ofte strækker sig i de områder, hvor præparatet er tykke. Mikroskopien kan gøres enklere ved i stedet for natriumklorid opløsning at anvende en opløsning af 20% KOH. Vaginale epitelceller lyseres, men svamp er alkaliresistent. Man kan lave to udstrygninger på samme objektglas og anvende natriumklorid på det ene og KOH på det andet. Analyser i så fald først det normale wet-smear, da lysning af celler tager lidt tid.

Spermier

Spermier dør relativt hurtigt i det sure vaginale miljø og disse er derfor oftest ubevægelige. En forhøjelse af pH kan ses i flere timer, og forekomst af spermier kan også forklare en falsk positiv sniftest og arborisationstest.

Lufttørret præparat

Et lufttørret præparat kan rehydreres med en dråbe natriumklorid opløsning, og siden undersøges som et normalt wet-smear. Man taber dog bevægelighed af trichomonas og mobiluncus. Et smear kan også tørres ved at tage dækglasset væk efter endt wet-smear undersøgelse. Tørrede smear kan anvendes i forskning- og undervisningsøjemed.

Farvede præparat

Papanicolaufarvning anvendes ved den cytologiske prøve. I Danmark inkluderes ikke en vaginal prøve som i Sverige og Finland. I den vaginale prøve og i mindre grad i den prøve, der er taget fra exocervix kan wet-smear diagnostik appliceres med vurdering af bakteriefloraen og forekomst af clue celler. Vurdering af bakterie-floraen foretages ofte. En coccoid flora kan hænge sammen med forekomst af bakteriel vaginose. Diagnostik af trichomonas er dårlig (sensitivitet = specificitet = 50%).

Gram farvning anvendes af mikrobiologer. Der er udviklet et system for diagnostik af bakteriel vaginose (Spiegel og Nugent).

Methylenblåt ifølge Løffler: udstryk tørres under varme, methylenblåt tilsættes og overskudsfarve tørres væk. Anvendes traditionelt af venerologer. Kan anvendes for diagnostik af forekomst af hvide blodlegemer i uretra eller cervix.

Sniftest

Vaginalindhold tilsættes 20% KOH, hvorved pH stiger kraftigt op til 10 – 12. Eventuelle opløste aminer afgår herved i luftform. Dette sker hurtigt, og testen kan ikke gentages på samme præparat. Ved positiv test beskrives forekomsten af lugten af rådden fisk. Denne lugt skyldes en speciel triamin, som også dannes ved nedbrydning af fisk.

Vaginalt pH

Det normale pH er mellem 3,8 og 4,2. Undersøges med indikatorpapir. Normalt pH udelukker, at kvinden kan have bakteriel vaginose. Menstruationsblod, cervixsekret og seminalvæske har fysiologisk pH. Fejlkilde kan også være udskylning af vagina (vaginal dushing).

Dyrkning

er ofte mere misvisende end vejledende. Foruden den normale flora kan man i princippet finde de fleste kendte bakterier, hvoraf en del patogene findes i mindre mængde. F eks er dyrkning af *Gardnerella vaginalis* positiv hos i op mod halvdelen af i øvrigt raske kvinder. En dyrkning skal altid udføres på specifik indikation (eksempelvis STD, GBS under graviditet, udflåd hos præpubertale).

Referencer: Undersøgelse af vaginalindhold.

Larsson PG, Platz-Christensen JJ. Enumeration of clue cells in rehydrated air-dried vaginal wet smears for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1990; 76:727-30

Larsson PG, Platz-Christensen JJ. The vaginal pH and leucocyte/epithelial cell ratios vary during normal menstrual cycles. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 1990; 38:39-41

Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KCS, Eschenbach DA, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983; 74:14-22

Gardner HL, Dukes CD. *Haemophilus vaginalis* vaginitis. A newly defined infection previously classified "nonspecific vaginitis". *Am J Obstet Gynecol* 1955;69:962-76.

Thomason JL, Gelbart SM, Anderson RJ, Walt AK, Osypowski PJ, Broekhuizen FF. Statistical evaluation of diagnostic criteria for bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:155-60.

Weström L. Diagnosis, aetiology and prognosis of acute salpingitis (thesis). Studentlitteratur, Lund, Sweden.; 1976.

Brihmer C, Kallings I, Nord CE, Brundin J. Salpingitis; aspects of diagnosis and Etiology: A 4-year study from a Swedish capital hospital. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 1987;24:211-5.

Wölner-Hanssen P, Mårdh P-A, Svensson L, Weström L. Laparoscopy in women with chlamydial infection and pelvic pain: a comparison of patients with and without salpingitis. *Obstet Gynecol* 1983;61:299-303.

Thejls H, Rahm VA, Rosen G, Gnarpe H. Correlation between chlamydia infection and clinical evaluation, vaginal wet smear, and cervical swab test in female adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157(974):974-6.

DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF BAKTERIEL VAGINOSE

GUIDELINE

DIAGNOSTIK

En af følgende metoder kan anvendes:

1. Amsel's kriterier: forekomst af mindst tre af følgende fund:

Homogent, tyndt, adhærent vaginal fluor

Vaginal pH > 4,5

Positiv amintest :fiskelugt frembringes ved tilsætning af KOH til wet smear.

Wet smear med clue cells

2. Wet smear mikroskopi med vurdering af bakteriel morfologi

Der anvendes fase-kontrast mikroskopi med forstørrelse x 400.

Antal lactobaciller og små anaerobe bakterier per synsfelt noteres (gennemsnit af tre synsfelter) og der beregnes en score ved at adere point for lactobaciller og anaerobe bakterier. En score på >7 er diagnostisk for bakteriel vaginose.

Score for BV	Antal lactobaciller	Antal små anaerobe bakterier
0	> 30	0
1	16-30	1-5
2	6-15	6-15
3	1-5	16-30
4	0	> 30

BEHANDLING

Behandling af symptomgivende bakteriel vaginose

Ikke gravide:

Metronidazol peroralt 500 mg x 2-3 i 7 dage eller

Clindamycin 2% vaginalcreme 1 x daglig i 7 dage eller

Metronidazol 0,75% vaginal gel 2 gange daglig i 5 dage

Evidensgrad Ib

Gravide:

Metronidazol peroralt 500 mg x 2-3 i 7 dage (evt ikke i 1. trimester) eller

Clindamycin 2% vaginalcreme 1 gang dgl.i 7 dage

Evt. clindamycin 300 mg x 2 i 7 dage, som alternativ til peroral metronidazol.

Profylakse mod komplikationer forbundet med bakteriel vaginose

Screening for bakteriel vaginose hos gravide i 1. trimester før kirurgisk abortus provocatus.
Antibiotikabehandling til dem med BV.

Evt. screening for bakteriel vaginose hos gravide i 2. semester med tidligere præterm fødsel. Antibiotikabehandling til dem med BV.

Evidensgrad Ia

BAGGRUND

Bakteriel vaginose (BV) er en tilstand, hvor den normale vaginalflora domineret af lactobaciller, helt eller delvist er erstattet af en overvejende anaerob bakterieflora.

Samtidig ændres de biokemiske forhold i vaginal-sekretet

Bakteriel vaginose (BV) forekommer hos 10-41% af ikke gravide og 6-32% af gravide. De rapporterede prævalenser af bakteriel vaginose (BV) varierer på grund af forskelle i diagnostiske metoder og forskelle mellem de undersøgte populationer. Oftest angives prævalenser omkring 10 – 15% både hos gravide og ikke gravide.

Op mod halvdelen af kvinderne med BV er symptomfri. Hyppigste symptom er rigelig fluor vaginalis - evt. ledsaget af en ubehagelig lugt af rådden fisk. BV er associeret med underlivsinfektion specielt efter abortus provocatus, vaginaltopsinfektion efter hysterectomi, metrorrhagi, spontan abort, præ-term veaktivitet, PPRM, præterm fødsel, chorioamnionitis og postpartum endometritis (McGregor 2000).

Diagnostik af bakteriel vaginose

Den klassiske diagnostiske metode består i en bedømmelse af vaginalsekretets udseende, kombineret med måling af vaginal pH, undersøgelse for aminfrigørelse fra vaginalsekret samt mikroskopi for clue cells (Amsel's kriterier). Metoden betragtes som "golden standard". Det fremhæves, at metoden er en bedside diagnostik, og man har resultatet direkte, hvis bare man mikroskoperer straks. Fornylig er metoden vurderet til ikke at egne sig til klinisk praksis (Schmidt 2001). I stedet anbefales mikroskopi af ufarvet wet smear alene. Ved mikroskopi af et ufarvet wet smear bestemmes antal af lactobaciller og små anaerobe bakterier, og der beregnes en score for BV (Schmidt). Der er fundet god overensstemmelse mellem denne metode og Amsel's kriterier (Schmidt). Alternativet er mikroskopi af Gram farvet præparat. Ved Gram farvning bestemmes antal lactobaciller, *G. vaginalis*, *Mobiluncus* spp. samt *Bacteroides* spp. per synsfelt, og der beregnes en score for BV (Nugent). Der henvises i øvrigt til afsnittet om undersøgelse af vaginalindhold.

Behandling af symptomgivende BV

De antibiotika der oftest er anvendt til behandling af BV er metronidazol og clindamycin. Begge kan administreres peroralt eller vaginalt (evt. rectalt). Metronidazol peroralt 500 mg x 2-3 dagligt i 7 dage er mere effektivt end peroral metronidazol 2 gram én gang eller 2 gram to gange (Joesof 95, McG 2000). Der er således dårlig dokumentation for sidstnævnte anbefaling som behandling, idet kun ca 50% kureres, men evt. kan den bruges som profylakse ved indgreb. Et studie har fundet ligeværdig effekt af metronidazol peroralt og clindamycin peroralt (Joesof 95).

Metronidazol administreret vaginalt (som gel) synes også at have effekt på BV (Joesof 95). I et randomiseret studie fandt man ingen signifikant forskel i cure rate ved vaginal og peroral metronidazol behandling, men der var færre gastrointestinale gener ved vaginal behandling (Hanson 2000). Enkelte studier har vist, at vaginal clindamycin behandling synes at være lige så effektivt som peroral metronidazol behandling (Paavonen 2000, Joesof 95). Gennemsnitligt kureres 70-80% af patienterne ved antibiotikabehandling men recidiv ses hos op til 1/3 af de behandlede (Grinsted). **Evidens grad Ib. for ovenævnte litteratur.**

Angående behandling af gravide med metronidazol, så har dette tidligere været kontroversielt, da metronidazol har været mistænkt for at være teratogent. I tidligere udgaver af lægemiddelkataloget i Danmark har graviditet i 1. trimester været

kontraindikation. Denne tilføjelse er fjernet nu. Sammenhængen mellem metronidazolbehandling under graviditet og forekomst af fødselsdefekter er undersøgt igennem de sidste 30 år. Undersøgelser omfatter mere end 200.000 metronidazoleksponerede kvinder, og konklusionen er, at der ikke foreligger dokumentation for øget teratogen risiko som følge af metronidazolbehandling under graviditeten (www.lk-online.dk). Ønsker man alligevel ikke at behandle med dette stof i f.eks. 1. trimester foreslåes behandling med clindamycin i stedet.

Centers for Disease Control i USA anbefaler ved BV hos ikke gravide peroral metronidazol 500 mg x 2 i 7 dage eller vaginal behandling med clindamycin 2% vaginalcreme 1 x daglig i 7 dage eller metronidazol 0,75% vaginal gel 2 gange daglig i 5 dage (Joesof 99); til gravide anbefales peroral metronidazol 250 mg x 3 i 7 dage. Der foreligger ingen dokumentation for doseringen 250 mg x 3, idet al dokumentation er på doseringen 4–500 mg. Sundhedsstyrelsen anbefaler ved BV hos ikke gravide peroral metronidazol 2 gram to gange eller metronidazol 250 mg x 3 dagligt i 7 dage (SS 1999). Hos gravide i 1. trimester anbefales clindamycin 2% vaginalcreme 1 x daglig i 7 dage; i resten af graviditeten kan metronidazol anvendes (SS 99). Partnerbehandling anbefales ikke. Praktiserende læger anbefaler peroral metronidazol 500 mg x 2 i 7 dage eller vaginal behandling med clindamycin 2% vaginalcreme 1 x daglig i 7 dage eller metronidazol vagitorier 500 mg 2 gange daglig i 5 dage, alternativt peroral metronidazol 2 gram to gange (Grinsted).

Profylakse mod graviditetskomplikationer hos kvinder med BV

Nogle få studier har påvist, at profylaktisk peroral behandling med metronidazol eller metronidazol plus erytromycin hos gravide med bakteriel vaginose og høj risiko for præterm fødsel kan halvere risikoen for præterm fødsel (McGregor). Det samme er fundet ved behandling med clindamycin i en population med moderat øget risiko for præterm fødsel. En nyere undersøgelse, der omfattede 1.953 gravide med asymptomatisk bakteriel vaginose har imidlertid ikke påvist nogle signifikante virkninger af metronidazolbehandling, hverken i det totale materiale eller i subgruppen af gravide med tidligere præterm fødsel. (Carey). Metodologien i dette studie er dog blevet kritiseret.

En metaanalyse af 10 randomiserede studier (McDonald) fandt at profylaktisk antibiotikabehandling ved BV hos gravide reducerede risikoen signifikant for præterm vandafgang (PPROM) men ikke for præterm fødsel. Dette gjaldt både for alle gravide med BV og for gravide med tidligere præterm fødsel. En anden metaanalyse af 10 randomiserede placebo-kontrollerede studier fandt at blandt gravide med tidligere præterm fødsel medførte peroral antibiotikabehandling i mindst syv dage en signifikant reduktion i risiko for præterm fødsel (Leitich). **Evidens grad Ia for ovenævnte litteratur.**

På basis af disse resultater kunne man overveje at screene for BV hos gravide med tidligere præterm fødsel.

Profylakse mod postabortal underlivsinflammation hos kvinder med BV

Et studie har sammenlignet præoperativ profylakse med peroral metronidazol og placebo hos gravide med BV og fundet en reduktion af prævalens af underlivsinflammation efter provokeret abort fra ca. 12% til 3-4% ved antibiotika-profylakse (Larsson 92). Et nyere studie fandt kun en statistisk trend mod reduktion af underlivsinflammation ved rectal metronidazol profylakse før abortus provocatus (Crowley), mens et andet nyere studie påviste en signifikant profylaktisk effekt af vaginal clindamycin behandling før abortus

provocatus hos gravide med BV (Larsson 2000). På basis af disse undersøgelser anbefales at screene for BV før abortus provocatus i 1. trimester. **EVIDENSGRAD Ib.**

REFERENCER- BAKTERIEL VAGINOSE

McGregor JA & French JI. Bacterial vaginosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55: S1-19.

Schmidt H & Hansen JG. Validity of wet-mount bacterial morphotype identification of vaginal fluid by phase-contrast microscopy for diagnosis of bacterial vaginosis in family practice. *APMIS* 2001; 109: 589-94.

Joesof MR & Schmid GP. Bacterial vaginosis: Review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis* 1995; 20 (Suppl 1): S72-9.

Hanson JM, McGregor JA, Hillier SL, Eschenbach DA et al. Metronidazole for bacterial vaginosis. A comparison of vaginal gel vs. oral therapy. *J Reprod Med* 2000; 45: 889-96

Paavonen J, Mangioni C, Martin MA, Wajszczuk CP. Vaginal clindamycin and oral metronidazole for bacterial vaginosis: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 256-60.

Grinsted P, Schmidt H, Bjerrum L, Poulsen EF, Kolmos HJ. Behandling af bakteriel vaginose i almen praksis. *Rationel Farmakoterapi* marts 2001.

www.irf.dk

www.lk-online.dk

Joesof MR, Schmid GP, Hillier SL. Bacterial vaginosis: Review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 28 (Suppl 1): S57-65.

Vejledning for diagnose og behandling af seksuelt overførbare sygdomme.

Sundhedsstyrelsen 1999.

Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 534-40.

McDonald H, Brocklehurst P, Parsons J, Vignesvaran R. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software

Leitch H, Brunbauer M, Bodner-Aller B, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 752-8.

Larsson PG, Platz-Christensen JJ, Thejls H, Forsum U, Pahlson C. Incidence of pelvic inflammatory disease after first-trimester legal abortion in women with bacterial vaginosis after treatment with metronidazole: a double-blind, randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 100-3.

Crowley T, Low N, Turner A et al. Antibiotic prophylaxis to prevent post-abortal upper genital tract infection in women with bacterial vaginosis: randomised controlled trial. *BJOG* 2001; 108: 396-402.

Larsson PG, Platz-Christensen JJ, Dalaker K et al. Treatment with 2% clindamycin vaginal cream prior to first trimester surgical abortion to reduce signs of postoperative infection: a prospective, double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 390-6.

DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF VULVOVAGINAL CANDIDIASIS

GUIDELINE

DIAGNOSTIK

Candidiasis er en mikroskopisk diagnose.

Wet-smear mikroskopi med vurdering af vaginalsekretet. Der anvendes fasekontrast mikroskopi med forstørrelse X 400

Ved mikroskopien påvises et stort antal candidasporer med eller uden hyfedannelse.

Desuden ses et øget antal leukocytter som udtryk for vaginitis.

Lave to udstrygninger, et med NaCl, et med 20 % KOH, evt på samme objektglas. KOH lyserer vaginale epithelceller, imens svamp er alkali resistent.

Ved infektion med Candida glabrata ses alene svampesporer.

Podning er kun aktuelt ved recidiverende tilfælde, samt evt. ved uklare/atypiske tilfælde for at udelukke svamp som årsagen til symptomer.

BEHANDLING

Behandling af symptomgivende vaginal candidiasis

Standardbehandlingen er lokal og/eller systemisk behandling med et azolpræparat
Ex. Vagitorium clotrimazol 500 mg ved sengetid som engangsdosis evt kombineret med creme 2-3 x dgl til 1-2 uger efter symptomfrihed. **Evidensgrad Ib**

Peroral behandling bør ikke anbefales til gravide, idet erfaringsgrundlaget er ringe.

Forebyggende behandling af recidiverende candida vaginit

Behandlingen indledes med 14 dages induktionsterapi med peroralt/lokal azol behandling og følges herefter med mindst 6 mdrs behandling med f.eks.

- fluconazol 150 mg en gang ugentligt eller
- itraconazol 100 mg en gang ugentligt

Evidensgrad II

alternativt

- fluconazol 150 mg en gang månedligt eller
- itraconazol 200-400 mg en gang månedligt

BAGGRUND

Forekomst og ætiologi

Candida albicans, en gærsvamp, findes som en del af normalfloraen i vagina hos omkring 30 procent af kvinder i den fertile alder.

I omkring 80 procent af tilfældene er *Candida albicans* årsag til vulvovaginal candidiasis. Også andre gærsvampe - blandt andet *Candida glabrata* (tolv procent) og *Candida tropicalis* (fem procent) kan fremkalde candidiasis.

Vækstbetingelserne øges af en række disponerende faktorer som antibiotisk behandling, diabetes mellitus, immundefektsygdomme, steroidbehandling, immunosuppressiv behandling og generelle svækkelsestilstande. Rigelig glucoseindtagelse kan måske også disponere for øget vækst af svampe.

Recidiverende vulvovaginal candidiasis kan være cyklusbetinget med øget præmenstruel symptomfrekvens. Nogle kvinder registrerer også symptomer efter samleje, selv om vulvovaginal candidiasis ikke betragtes som en seksuelt overførbart infektion.

Klinik

Det vigtigste symptom er kløe og svie i vulva og vaginalåbning. Smerter med dyspareuni kan følge med - ledsaget af fornemmelse af tørhed i de sarte slimhinder, som kan briste specielt i introitus vaginae. Nogle kvinder oplever også dysuri og irritation ved anus. Der er derimod sjældent øget udflåd (Gynækologi 2002).

Symptomerne opstår pludseligt og udvikler sig i løbet af en-to dage. Tre ud af fire kvinder oplever mindst én episode med vulvovaginal candidiasis i deres fertile alder. Halvdelen oplever flere episoder.

Hvis en kvinde har fire eller flere verificerede episoder med symptomer om året, taler man om recidiverende vulvovaginal candidiasis. Det skyldes som regel reaktivering af de saprofytært forekommende svampe og kun sjældent reinfektion eller behandlingssvigt. *Candida glabrata* og *Candida tropicalis* er imidlertid vanskeligere at behandle med de gængse midler. Tilsyneladende recidiv kan altså skyldes behandlingssvigt ved disse svampetyper, som tilmed af ukendt årsag viser en stigende forekomst. I nyere litteratur nævnes, at der også kan være tale om værtsfaktorer, der disponerer til recidiverende infektioner (Fidel 1996)

Hud og slimhinde er rød og irriteret. Vaginalsekretet ændrer karakter og bliver hvidligt, klumpet og osteagtigt. Det ses fra toppen af vagina og på portio – og ned til vulva. Det lugter ikke. Klumperne kan sidde fast på slimhinden, men hvis de løsnes ses slimhinden irriteret og måske letblødende rød.

Behandling

Sporadisk optrædende candida vaginit skyldes langt overvejende *Candida albicans*. Standardbehandlingen er lokal eller systemisk behandling med et azolpræparat. Cirka 80 procent helbredes på en enkelt dosis. Behandlingseffekten er den samme, uanset hvilket azolpræparat man anvender, og uanset om administrationsformen er lokal eller systemisk. (Sobel 1997 og 1998, Rex 2000) **Evidensgrad Ib**

Systemisk behandling bør ikke anvendes af gravide.

Modsat præparatvalg er dosis størrelse afgørende for behandlingsresultatet.

Engangsdosering med en høj dosis er mindst lige så effektiv som flere dages behandling

med mindre doser. Ved engangsdosering med fluconazol er der efter 3 døgn fortsat en terapeutisk koncentration i vaginalsekretet, da stoffet nedbrydes langsomt i kroppen. Der er ikke indikation for partnerbehandling.

Recidiverende candidavaginit kan skyldes reaktivering af saprofytær *Candida albicans* fra normalfloraen eller overvækst af en resistent art, især *Candida glabrata* og *Candida tropicalis*. Sidstnævnte er blevet tiltagende hyppige og er i dag årsag til omkring 20 procent af alle recidiverende candida vaginitter. Årsagen til denne stigning er ukendt. Behandlingsstrategien ved recidiverende candidavaginit er systemisk behandling af den akutte episode med fluconazol eller itraconazol i 14 dage, efterfulgt af recidivprofylakse i 6 måneder. I danske lærebøger anbefales, at profylaksen gives en gang månedligt efter menstruationen (www.irf.dk). I de nye retningslinier fra det amerikanske Infektionsmedicinske selskab anbefales enten ugentlig profylakse peroralt eller daglig lokal applikation af azolpræparat (Rex 2000). **Evidensgrad II**
Partnerbehandling anbefales ikke, da det ikke har indflydelse på recidivraten hos kvinden (Fong 1992).

Candida glabrata er ofte resistent over for fluconazol, hvorimod itranidazol som regel er effektivt.

REFERENCER- VAGINAL CANDIDIASIS

Gynækologi 2. udgave 2002. Munksgaard Danmark

Fidel PJ Jr, Sobel JD. Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. Clin Microbiol Rev 1996;9:335-48.

Sobel JD. Vaginitis. N Engl J Med 1997;337:1896-903.

Sobel JD, Faros Force RW, Foxman B et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic and therapeutic considerations. Am J Obstet Gynecol 1998;178:203-11

Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2000;30:662-678.

Fong IW. The value of treating the sexual partners of women with recurrent vaginal candidiasis with ketoconazole. Genitourin Med 1992;68:174-6.

ANTIBIOTIKAPROFYLAKSE I GYNÆKOLOGIEN

GUIDELINE

Hysterektomi

Profylakse gives ved abdominal og vaginal hysterektomi, LAVH og Wertheim-Meigs operation i form af inf/inj cefuroxim 1,5 gr . **Evidensgrad Ia**

Ved total abdominal hysterektomi uden peroperative problemer (ex blødning) anbefaler visse kun profylakse til patienter med overvægt (BMI>30), indopererede ikke-biologiske proteser, påvirket immunforsvar (ex diabetes) og bakteriel vaginose.

I begge tilfælde kan suppleres med inf metronidazol 1 gr præoperativt/vag supp metronidazol 500 mg aftenen før operationen

Ved penicillin allergi anbefales clindamycin 600 mg i.v. præoperativt

Evt. præoperativ behandling med povidon-iodid gel **Evidensgrad IIa**
Evt screening for BV, hvis der ikke rutinemæssigt gives antibiotikaprofylakse.

Inkontinensoperationer

Ved TVT (Tension free Vaginal Tape) anbefales inj/inf cefuroxim 1,5 gr.

Ved allergi er inf. Ciproxin 200 mg et alternativ.

Ved øvrige inkontinensoperationer gives kun antibiotikaprofylakse i form af zinacef 1,5 gr, hvis der indsættes graft. **Evidensgrad II**

Abortus provocatus

Ved bakteriel vaginose behandles jvf guideline, alternativt bruges vaginalcreme clindamycin 2%. **Evidensgrad Ib**

Ved positiv PCR for chlamydia behandles med 1 gr azithromycin som engangsdosis, eller tabl. doxycyclin 200 mg initielt, herefter 200 mg dgl fordelt på 1-2 doser i 6 dage.

Behandlingen bør påbegyndes inden indgrebet.

Hvis svaret ikke foreligger afventes med behandling.

Hysterosalpingografi, TCER, vaginal punktur ved cyste og IVF.

Der er mangel på studier angående emnet.

Fra Sundhedsstyrelsen anbefales undersøgelse for Chlamydia forud for HSG, så hvis svaret ikke foreligger, må man vel behandle.

Desinfektion af slimhinder

Ved urologiske og gynækologiske operationer anbefales slimhindedesinfektion med klorhexidin-cetrimid 0,2 % præoperativt. **Evidensgrad III/IV**

Empirisk valg af antibiotika til den septisk prægede patient.

Guideline

Ved sandsynligt fokus ovenfor diaphragma gives:

 Benzylpenicillin 2 MIE x 3 i.v. sammen med
 Gentamicin 4,5 mg/kg per døgn

Ved sandsynligt fokus nedenfor diaphragma eller ingen formodning om fokus gives:

 Cefuroxim 750 mg x 3 i.v. (1,5 gr x 3 første døgn) sammen med
 Inf metronidazol 0,5 gr X3

I det første kritiske døgn kan suppleres med en døgndosis Gentamycin (4,5 mg/kg per døgn).

Septisk prægede patienter bør undersøges med bloddyrkning, cervixpodning, sårpodning, urindyrkning og evt svælgpodning før antibiotisk sepsis behandling påbegyndes.

Desuden undersøges infektionstal CRP, leukocytter

Også patienter, som modtager en form for antibiotika, skal undersøges som nævnt, hvis de bliver septisk prægede.

Ved verificeret septikæmi indrettes behandlingen efter arts- og resistensbestemmelse.

BAGGRUND

Hensigten med profylaktisk brug af antibiotika er at reducere mængden af bakterier, og dermed reducere risikoen for intraoperativ kontaminering til et niveau, som patientens eget forsvar kan klare. For ikke at det modsatte sker, med ændring af patientens normalflora og øget forekomst af resistente stammer som følge, er det vigtigt med en fornuftig og restriktiv antibiotikapolitik. Foreslåede guidelines fra udenlandske arbejder, oftest amerikanske, vil sjældent kunne bruges, da resistensmønstret for bakterier er forskelligt i forskellige lande, og vi i Danmark endnu har færre problemer med resistente bakterier end i omkringliggende lande. I andre lande, der tidligere har været liberale mht antibiotika, er fokus blev større omkring resistente stammer, da selv forholdsvis banale infektioner nu flere steder er svære at behandle (Gould 1999).

Ifølge lægemiddelkataloget 2002 bør peroperativ antibiotikaprofylakse kun anvendes ved operationer, hvor risikoen for postoperative infektioner uden antibiotika er over 2% eller hvor konsekvenserne af en postoperativ infektion er særlig store.

Ved ukomplicerede operationer er en dosis indgivet umiddelbart før indgrebet, f.eks. ved anæstesiens indledning, fuldt tilstrækkeligt og mest effektivt.

Cephalosporiner bruges hyppigst (CDC 1999) som antimikrobiel profylakse. Stoffet er baktericid, og virker ved at hæmme bakteriernes cellevægssyntese. Det anbefales at benytte første og anden generations cephalosporiner, idet de har største virkning på såvel gram positive kokker (som *Staphylococcus aureus*) som gram negative mikroorganismer. Tredje generations cephalosporiner har kun ringe effekt på gram positive kokker.

Ved sand penicillinallergi bruges ikke cephalosporiner, idet der er krydsreaktion hos 5-10 %. Som alternativ anbefales clindamycin.

Vaginal hysterektomi samt Wertheim-Meigs operation.

For vaginal hysterektomi samt radikal hysterektomi (Wertheim-Meigs operation) foreligger konsensus angående den gavnlige effekt af profylaktisk antibiotikabehandling præoperativt, samt peroperativt ved længerevarende operation (Duff 1980). Anbefalingen er et 1. eller 2. generations cephalosporin, hos risikopatienter helst i kombination med metronidazol.

Evidensgrad Ia

Abdominal hysterektomi

For abdominal hysterektomi foreligger der to metaanalyser, der anbefaler brugen af antibiotika profylaktisk, idet det især mindsker den febrile morbiditet postoperativt. Ifølge Harrison online anbefales 1. /2. generations cephalosporin præparater i.v. præoperativt til både vaginal og abdominal hysterektomi.

En metaanalyse af 25 randomiserede undersøgelser (Mittendorf 1994) konkluderede, at præoperativ antibiotika profylakse ved total abdominal var meget effektivt til at nedbringe antallet af alvorlige postoperative infektioner. Desuden advokerer forfatterne for, at det ikke længere kan forsvares at undlade brug af antibiotika. I studierne havde 21 % af patienterne alvorlige infektioner, hvis der ikke var givet antibiotikaprofylakse. Resultatet er dog kritiseret (Thiele 1994), da flere påpeger, at så høj infektionsraten skal give overvejelser angående kirurgens teknik. I en metaanalyse af 17 prospektive studier (1977-1991)(Tanos 1994), der undersøger effekten af forskellige cephalosporiner som antibiotikaprofylakse i gynækologien, konkluderes, at en enkelt i.v.dosis, præoperativt af et første eller anden generations cephalosporin giver de bedste resultater. Analysen viste, at

flere 2. og 3. generations præparater manglede effekt på febril morbiditet. Effekten af antibiotikaprofylakse hos 814 gynækologiske patienter, der fik foretaget abdominal (373), eller vaginal (248) hysterectomi eller myomectomi (193) i perioden 1997-98 i Firenze er undersøgt (Guiliani 1999). Femoghalvfjerds procent af patienterne modtog præoperativt 1 eller 2 gr af et første eller andet generations cephalosporin. Kun 2,8 % fik sårinfektion.

Evidensgrad Ia

Andre studier viser, at profylakse kun er nødvendig, hos patienter med samtidige andre risikofaktorer.

En registerundersøgelse (172 konsekutive patienter) fra 1998 (Korn 1997) konkluderer, at lukning af vaginaltoppen og brug af antibiotika præoperativt vil mindske infektionsraten hos højrisikopatienter (overvægtige).

En vurdering af vaginal sekretet fra 161 kvinder forud for abdominal hysterectomi, viser at hhv 19,9 % og 16,8 % har hhv bakteriel vaginose og trichomoniasis vaginitis (Soper 1990), og at begge tilstande øger risikoen for vaginaltoppsinfektion og -absces.

I et større prospektivt studie fra Sverige (1060 kvinder) (Persson 1996) udviklede 23% postoperativ infektion, heraf udgjorde 9,4 % sår/vaginaltopps/dyb infektion. Som risikofaktor fandt man Wertheim-Meigs operation, større blodtab (>1000 ml) og BV. Yderligere 2 studier viser association mellem BV og vaginaltoppsinfektion (Kristiansen 1990, Larsson 1991). Ingen af disse studier er behandlingsstudier. I et tysk studie fra 1991 (Queck) gav man metronidazol vaginalt aftenen før hysterectomi. Hvis adgangen var vaginal, supplerede man med inf cefuroxim 1,5 gr præoperativt. Intet er nævnt om BV. Både ved vaginal og abdominal adgang mindskedes infektions morbiditeten betydeligt, således faldt den for vaginal hysterectomi fra 35,7 % til 20,3 %, og ved abdominal hysterectomi fra 64,3 % til 26,9 %.

Senest er brugen af profylaktisk antibiotika i kombination med vaginal antisepsis vurderet.

I flere studier er fundet en sår infektionsrate på nær 10% og febril morbiditet hos 30 % trods antimikrobiel profylakse ved såvel vaginal som abdominal hysterectomi. Da sårinfektionsraten i et rent sår normalt er under 2 %, kunne den øgede infektionsrate skyldes forurening med bakterier fra vagina. Eason (1997) foretog en vurdering af 13 sammenlignelige studier (1961-1996) angående vaginal profylakse. Ingen randomiseret undersøgelse er lavet endnu, og de fleste af undersøgelseerne havde metodologiske problemer. Hun konkluderer dog, at brugen af desinfektionsmidlet povidon-iodin gel er lovende. Ved brug af povidon-iodin opløsning ses straks et stort fald i antallet af bakterier, men i løbet af 30 minutter er antallet næsten som før afvaskningen. Ved abdominal hysterectomi vil antallet af bakterier på det "kritiske" tidspunkt derfor være højt. Ved brug af povidon-iodid gel istedet holder virkningen op til 3 timer.

Gelen er undersøgt i et kohorte studie (Eason 1997). Der indgik 158 kvinder, der blev behandlet med povidon-iodid gel umiddelbart før abdominal hysterectomi og 317 historiske kontroller. Temperatur kurver blev vurderet blindet. Signifikant færre blandt de gel behandlede (17 %) end blandt kontrolgruppen (26 %) havde febrilia postoperativt.

Evidensgrad IIa

I nyere skrifter angående infektionshygiejne anbefales afvask af slimhinder forud for såvel urologiske og gynækologiske indgreb, med enten klor-hexidin-cetrimid 0,2 % eller povidon-iodid. (Infektionshygiejne Fredriksborg Amt, 2001, HFHS Manuals on-line 2003, CDC 1999). Anbefalingerne bygger mest på erfaring, idet der kun foreligger meget lidt konkret viden angående slimhindedesinfektion. I Svensk Infektions arbejdsgruppe har emnet været diskuteret meget. Idet flere anfører at vask kunne påvirke kvindens normale infektionsforsvar i negativ retning. (Platz-Christensen). **Evidensgrad III/IV**

Inkontinensoperationer.

I Harrison online og flere andre engelsprogede guidelines anbefales brug af ciprofloxazin som præoperativ profylakse. I Danmark anbefaler man kun brug af quinoloner efter resistensbestemmelse af bakterier (Medicinfortegnelsen 2001/2002). Når vi her angiver det og ikke clindamycin som alternativ ved penicillinallergi er det, fordi det hyppigere er gram negative bakterier, end gram positive kokker, der forårsager postoperative infektioner i dette område. **Evidensgrad II**

Abortus provocatus.

Sundhedsstyrelsen anbefaler at alle kvinder forud for indgreb som oplægning af spiral, abortus provocatus og hysterosalpingografi får foretaget undersøgelse for *Chlamydia trachomatis* (Sundhedsstyrelsen 1999). *Chlamydia trachomatis* er en seksuelt overførbart organisme, som findes hos yngre kvinder. Den aldersspecifikke forekomst af Chlamydia hos kvinder toppe fra 20-24 år og falder derefter brat (Andersen 2000). Man bør nok sidestille evacuatio udført hos yngre kvinder med abortus inhibitus, med abortus provokatus mht risiko for infektion. Angående bakteriel vaginose, se dette afsnit.

Hysterosalpingografi, TCER, vaginal punktur ved cyste og IVF.

I litteraturen er ikke fundet anbefalinger specifikt for dette indgreb.

Referencer-Profylaktisk antibiotika:

Lægemiddelkataloget 2002. Udgiver: Dansk Lægemiddel Information A/S.

Gould IM. A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance. JAC 1999;43:459-65.

CDC: Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999.

Duff P, Park RC. Antibiotic prophylaxis in vaginal hysterectomy: a review.

Harrison online. Prophylaxis of bacterial infections in adults. 2001-2. The McGraw-Hill companies.

Mittendorf R, Aronsen MP, Berry RE et al. Am J Obstet Gynecol 1993;169:1119-24

Thiele SA. Am J Obstet Gynecol 1994;171:281-2.

Tanos V, Rojansky N. Prophylactic antibiotics in abdominal hysterectomy. J Am Coll Surg 1994;179(5):593-600.

Guiliani B, Periti E, Mecacci F. Antimicrobial prophylaxis in obstetrics and gynecology. J Chemother 1999;11(6):577-80.

Korn AP, Grullon K, Hessol N, Lin P, Siopak J. Does vaginal closure decrease the infectious morbidity associated with abdominal hysterectomy? J Am Coll Surg 1997;185(4): 404-7

Persson E, Bergstrom M, Larsson PG et al. Infections after hysterectomy. A prospective nation-wide Swedish study. Acta Obstet Gynecol Scand 1996;75:757-61

Soper DE, Bump RC, Hurt WG. Bacterial vaginosis and trichomoniasis vaginitis are risk factors for cuff cellulitis after abdominal hysterectomy.

Kristiansen FV, Frost L, Korsager B, Møller BR. Gardnerella vaginalis in posthysterectomy infection. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1990;35:69-73.

Larsson PG, Platz-Christensen JJ, Forsum U, Pahlson C. Clue cells in predicting infections after abdominal hysterectomy. Obstet et Gynecol 1991;77:450-2.

Queck M, Weiss E, Berle P. Local administration of metronidazol before hysterectomy-effect on infectious morbidity. A prospective study. Geburtshilfe Frauenheil 1991;51(10):839-42.

Eason EL. Vaginal antiseptics for hysterectomy: A review of the literature. Dermatology 1997;195(suppl 2):53-56.

Eason EL, Sampalis JS, Hemmings R, Joseph L. Povidone-iodine gel vaginal antiseptics for abdominal hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 1997;176:1011-6.

Infektionshygiejne ved operationer, Klinisk Mikrobiologisk afdeling, Frederiksborg Amt, 2001.

www.hfhsmanuals.com

Lægeforeningens Medicinfortegnelse 2001/2002. 24 udgave. Lægeforeningens forlag.

Andersen B, Østergaard L, Møller JK, Olesen F. Chlamydia infektioner – vor tids folkesygdom ? Medicinsk Årbog 2000, p.133-140.