

Rationel FARMAKOTERAPI

Behandling af bakteriel vaginose i almen praksis



Bakteriel vaginose (BV) er et klinisk syndrom, som opstår, når den normale vaginalflora, domineret af forskellige *Lactobacillus* species er forsvundet og erstattet af store mængder anaerobe bakterier, samt *Gardnerella vaginalis* og *Mycoplasma hominis*. BV er den hyppigste årsag til udflåd og lugtgener fra underlivet. Tilstanden forekommer hos hver tredje kvinde, der henvender sig til almen praksis med klage over abnormt udflåd og hver tiende, der undersøges uden at have denne klage. Årsagen til ændringen i den mikrobiologiske vaginalflora kendes ikke. Øget seksuel aktivitet er associeret til tilstanden, men der findes ikke be- læg for, at BV kan betegnes som en seksuelt overført lidelse.

Det naturlige vaginale flåd

Fra kirtler i cervikalkanal og toppen af vagina secernerer ca. 10 ml sekret i døgnet. Det meste resorberes under passagen i vagina. Kun 1-2 ml udskilles som flåd. Dette flåd varierer i udseende, konsi-

stens og lugt. Det varierer også med menstruationscyklus, kvindens alder og seksuelle aktivitet. Det naturlige flåd (leukoré) kan være hvidligt, tyndtflydende eller cremeagtigt eller klart, trådtrækende og slimet. Det naturlige flåd har en lav pH-værdi, fordi glykogen nedbrydes til mælkesyre af de i sekretet forekomende laktobaciller. Foruden store mængder af laktobaciller indeholder det naturlige flåd ofte mindre mængder af en lang række andre mikroorganismer, blandt andet korynebakterier, streptokokker gr. B, *Gardnerella*, bakteroider, mykoplasmer, virus og svampe i et balanceret, sundt mikrobiologisk økosystem.

Diagnostik

Amsels fire kriterier har traditionelt været anvendt til diagnostik af BV (Tabel 1). Kriterierne er brugbare i almen praksis, men er kommet i miskredit, da de er meget besværlige at anvende. Som »near patient testing« har almen praksis to alternative muligheder (Tabel 1),

Tabel 1. Diagnostiske kriterier for bakteriel vaginose.

Amsels fire kriterier (mindst 3 skal være opfyldte)

- Homogent sekret.
- pH > 4,5 i øvre del af vagina. Benyt indikatorstrimmel og undgå tilblanding af cervikalsekret eller blod.
- Positiv amintest: Vaginalsekret tilsættes en dråbe 10% KOH – ved positiv prøve udvikles en karakteristisk, ubehagelig fiskeagtig lugt.
- Sikker forekomst af clue cells ved mikroskopi af wet smear fra vagina.

Alternative kriterier

- Dominans af små bakterier i forhold til laktobaciller i wet smear eller
- Dominans af clue cells i wet smear.

Wet smear: Se teksten.

MARTS 2001

Behandling af bakteriel vaginose i almen praksis 1

COX-2 hæmmere –

anvendelse med omtanke 4

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Uwe Jansen
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

som begge foregår ved undersøgelse af wet smear (se nedenfor). Man kan nøjes med at undersøge for clue cells (se figur) eller benytte en scoringsmetode, der består i at vurdere forekomsten af laktobaciller over for forekomst af små bakterier, fx kokkoide stave, der ofte adhærer til hinanden. Eksakt optælling af antal bakterier er sjældent nødvendigt, da normale præparater indeholder mange laktobaciller, og bakteriel vaginose-præparater indeholder talløse små bakterier.



Clue cells: Vaginale epitelceller, som er oversået med små kokkoide eller stavformede bakterier i en sådan grad, at cellegrænsen er helt udvisket.

Wet smear af vaginalt sekret

Wet smear betegner det præparat, som fremstilles af vaginalsekret tilblandet fysiologisk saltvand til mikroskopisk undersøgelse. Der findes forskellige måder at fremstille et wet smear på, men følgende metode anbefales, da den er nem at bruge og reproducerbar på grund af mere ensartede blandingsforhold fra gang til gang.

- Med en vatpind fugtet med NaCl 0,9% »opfanges« vaginalsekret direkte fra vagina i forbindelse med den gynækologiske undersøgelse, og blandingen placeres på objektglasset ved at »rulle en dråbe af«. Dækglasset placeres, og præparatet er klar til brug.

Mikroskopering af wet smear

kræver et fasekontrastmikroskop for at opnå tilstrækkelig god kvalitet. Der mikroskoperes ved 400×forstørrelse (10×okular og 40×objektiv). Efter træning med mikroskopering – få uger – tager en mikroskopi af et wet smear præparat fra ½-1 minut. Forefindes fasekontrastmikroskop ikke, kan der om muligt træffes aftale med lokal mikrobiologisk afdeling om fasekontrastmikroskopi af indsendt materiale.

Indikation for wet smear undersøgelse

- Ved symptomer – især udflåd og lugt
- Ved klinisk mistanke: Homogent vaginalsekret, lugt ved undersøgelse
- I forbindelse med cervixcytologi for at undgå uegnede celleprøver og fund af infektiøse tilstande
- Før instrumentering af genitalia interna – fx anlæggelse af spiral

Podning og cytologisk undersøgelse

Podning fra vaginalsekret med dyrkning for *Gardnerella vaginalis* er obsolet, da resultatet oftest er mere vildledende end vejledende og i værste fald fører til heroiske, meningsløse og nyttesløse behandlingsforsøg. Påvisning af *Gardnerella vaginalis* har ringe prædiktiv værdi for BV, da bakterien også kan dyrkes fra hen ved halvdelen af kvinder uden symptomer på BV.

Histologiske og cytologiske svar krydret med mikrobiologiske diagnoser har ingen umiddelbar klinisk eller behandlingsmæssig betydning, men bør alene skærpe opmærksomheden omkring udredning af mulig patologisk tilstand i vagina eller cervix.

Behandling af bakteriel vaginose

Det har i mange år været god praksis, at patienter med BV kun blev tilbudt behandling, hvis de havde symptomer. Undersøgelser tyder imidlertid på, at BV ikke er så harmløs, som tidligere antaget. Forekomst af BV hos gravide kvinder selv tidligt i svangerskabet er forbundet med en øget risiko for præterm fødsel, præterm vandafgang og chorionamnionitis og endometritis post partum eller post abortum. Hos den ikke-gravide kvinde er BV også forbundet med en øget risiko for øvre genitalinfektion, især hvis kvinden får foretaget forskellige invasive indgreb.

Stillingtonen til behandling afhænger af, hvilket behandlingsmål man stiler efter. Hos den ikke-gravide kvinde med BV, er det primære behandlingsmål at fjerne symptomerne. Hos den gravide kvinde er målet tillige at reducere risikoen for fødselskomplikationer forårsaget af BV. Hos kvinden, der står overfor at skulle have foretaget provokeret abort eller lagt spiral, er målet at reducere risikoen for efterfølgende infektion.

I det følgende beskrives behandlingen af disse tre grupper hver for sig.

Behandling af ikke-gravide

Behandlinger med veldokumenteret effekt over for BV fremgår af Tabel 2. I gennemsnit responderer 70-80% på behandlingen, men recidiv kan forekomme hos op til 1/3. Anvendelse af peroral metronidazol i 7 dage er signifikant bedre end behandling med en enkelt dosis. Lokalbehandling i 5-7 dage er lige så effektivt som systemisk behandling med metronidazol i 7 dage. Herhjemme har det været tradition at anvende behandling med metro-

nidazol 2 g 1. og 3. dag, fordi man har skønnet, at en øget compliance kunne opveje den mindre effekt, men dette er ikke sikkert dokumenteret.

Fordelen ved systemisk behandling er, at den er nemmere at anvende og måske fører til færre recidiver. Fordelen ved lokal behandling er, at der ikke er systemiske effekter, og risiko for medicininteraktioner og alkoholintolerans undgås.

Behandling før operativt indgreb

Undersøgelser har vist, at man kan nedsætte risikoen for postoperativ endometrit efter provokeret abort til cirka en tredjedel (fra 12,2% til 3,8%) hos kvinder med BV, hvis de sættes i behandling en uge før indgrebet. Den samme forebyggende effekt er formentlig til stede hos patienter, der skal have lagt spiral, men vi savner undersøgelser, der bekræfter dette. Indtil disse foreligger, må vi imidlertid anbefale at undersøge for BV forud for instrumentering af genitalia interna og behandle, hvis der findes tegn på

BV infektion. Behandlingsmuligheder fremgår af Tabel 2.

Behandling af gravide

Behandling af gravide, der har symptomer på BV, er den samme som hos ikke-gravide. De senere års store metaanalyser har ikke fundet øget risiko for fosteret hos gravide behandlet med metronidazol. Lokal behandling med clindamycin kan også anvendes i graviditeten.

Hos gravide uden symptomer på BV er spørgsmålet, om vi i dag har tilstrækkelig evidens til at tilbyde en forebyggende behandling for at undgå graviditetskomplikationer. Ifølge den nyeste litteratur bør man sondre mellem kvinder med en forøget risiko for fødselskomplikationer (for eksempel tidligere præterm fødsel) og kvinder uden forøget risiko. For nylig har en stor undersøgelse vist manglende effekt af engangsdosis af metronidazol hos asymptomatiske gravide ligesom undersøgelser af lokalbehandling ej heller har vist nogen

forebyggende virkning over for fødselskomplikationerne. Der er i dag kun dokumentation for, at fødselskomplikationer kan nedsættes ved behandling af gravide kvinder med tidligere præterm fødsel. Man har således vist en forebyggende effekt over for præterm fødsel ved at behandle disse med metronidazol 250 mg×2 i 7 dage.

Partnerbehandling

Der er generelt aldrig indikation for partnerbehandling ved BV.

Hvad kan kvinden selv gøre for at undgå BV?

Der er modstridende oplysninger om associationen mellem brug af antikonceptionsmidler og BV, nok mest fordi disse oplysninger ikke er korigeret for større seksuel aktivitet og/eller multiple sexpartnere – de eneste to parametre, der er fundet sikkert associeret til BV. En lavere forekomst af BV er dog fundet hos P-pillebrugere samt kondombrugere og en højere forekomst hos spiralbrugere.

*Per Grinsted, almen praksis, Odense
Henrik Schmidt, almen praksis, Ålborg
Lars Bjerrum, almen praksis, Svendborg
Erik Fangel Poulsen, gynækologisk speciallægepraksis, Odense
Hans Jørn Kolmos, klinisk mikrobiologisk afd., Odense Universitetshospital*

Litteratur
Referenceliste kan fås ved henvendelse til Institut eller via hjemmesiden www.irf.dk

Tabel 2. Behandling af bakteriel vaginose hos ikke-gravide og gravide med symptomer. Priser per 5. marts 2001.

Rekommanderede behandlinger

Metronidazol 500 mg 2×daglig i 7 dage	
Tabl. Elyzol 500 mg, 14 stk.	51,95 kr.*
Tabl. Metronidazol DAK 500 mg, 2×8 stk.	70,30 kr.*
(Tabl. Flagyl 400 mg, 2×10 stk.)	(107,60 kr.*)
Clindamycin vaginalcreme 2%. Én dosis (100 mg) dybt i vagina før sengetid i 7 dage	
Dalacin vaginalcreme 2%, 40 g med applikator	158,85 kr.
Metronidazol vagitorier 500 mg 2×daglig i 5 dage	
Flagyl vagitorier 500 mg, 10 stk	52,05 kr.*

Alternative regimer

Metronidazol 2 g som éngangsdosis eller 2 g 1. og 3. dag som éngangsdosis	
Tabl. Elyzol 500 mg, 8 stk.	35,15 kr.*
Tabl. Flagyl 400 mg, 10 stk.	53,80 kr.*
Tabl. Metronidazol DAK 500 mg, 8 stk.	35,15 kr.*

* Tilskudsberettiget

COX-2 hæmmere – anvendelse med omtanke

Mængdeforbruget af NSAID steg i 2000, hvor det lå 6,7% højere end året før. Samtidig steg udgiften med 21,5% svarende til en stigning på godt 49 mio. kr. Stigning i såvel forbrug som udgift skyldes alene anvendelse af COX-2 hæmmere. Der findes i øjeblikket to COX-2 hæmmere på markedet, og de godkendte indikationer er symptomatisk behandling af osteoartrose (rofecoxib) hhv. osteoartrose eller reumatoid artrit (celecoxib). En behandling med COX-2 hæmmer koster 10,15-12,15 kr. per døgn, mens traditionelle NSAID koster 2,50-4,00 kr. per døgn.

De væsentligste og mest alvorlige bivirkninger ved længerevarende anvendelse af NSAID er gastrointestinale, hvorfor profylaktisk tillæg af syrepumpehæmmer eller misoprostol hidtil har været anbefalet til risikopatienter:

- Alder over 65 år
- Tidligere ulcussygdom
- Højdosering NSAID
- Samtidig behandling med systemiske glukokortikoider
- Samtidig AK-behandling
- Svær systemsygdom

COX-2 hæmmere er imidlertid billigere end disse kombinationer og har samtidig rejst forventninger om en NSAID behandling med færre gastrointestinale bivirkninger.

Har COX-2 hæmmere færre alvorlige gastrointestinale bivirkninger?

I forbindelse med markedsføring af ovennævnte COX-2 hæmmere forelå undersøgelser, som dokumenterede en lavere forekomst af endoskopisk påviselige ulcera ved anvendelse af COX-2 hæmmere fremfor traditionelle NSAID, men ingen undersøgelser, som belyste, om dette også medførte færre

ulcuskomplicationer. Endvidere inkluderede undersøgelserne kun i begrænset omfang risikopatienter.

Der er nu gennemført to store undersøgelser med hhv. rofecoxib og celecoxib med omkring 8.000 patienter med osteoartrose eller reumatoid artrit i hver. Begge undersøgelser har inkluderet patienter med kendt øget risiko for NSAID inducerede bivirkninger og har anvendt COX-2 hæmmere i større doser end de rekommanderede. Undersøgelserne viser samstemmende, at anvendelse af COX-2 hæmmere er forbundet med en nedsat risiko for øvre gastrointestinale ulcera og deres komplikationer hos patienter, som ikke anvender lavdosering ASA. I den sidstnævnte gruppe fandtes i undersøgelsen med celecoxib ingen risikoreduktion, og det må antages, at noget lignende er gældende for rofecoxib. For patienter, som ikke samtidigt er i ASA-behandling, viser undersøgelserne, at der skal behandles 125 patienter med rofecoxib hhv. 120 patienter med celecoxib i et år for at undgå én ulcuskomplication.

Sidste år indløste knapt 60.000 personer recept på en COX-2 hæmmer. Med udgangspunkt i ovenstående risikoreduktion kan det anslås, at anvendelse af COX-2 hæmmere har hindret ca. 480 ulcuskomplicationer. Udgiften til forebyggelse af én ulcuskomplication bliver herved omkring 110.000 kr. per stk.

Adskiller COX-2 hæmmere sig i øvrigt fra traditionelle NSAID?

Der synes ikke at være klinisk betydende forskelle mellem COX-2 hæmmere og traditionelle NSAID – hverken med hensyn til effekt eller andre bivirkninger end ovennævnte. En enkelt undersøgelse har kunnet

påvise en lavere forekomst af dyspepsi ved anvendelse af COX-2 hæmmere, men i flertallet af kliniske undersøgelser har dette imidlertid ikke været tilfældet. Vedrørende interaktioner gælder de samme forsigtighedsregler som for alle andre NSAID, inkl. AK-midler. Kvinder, som planlægger graviditet, er gravide eller ammer, bør ikke anvende COX-2 hæmmere.

Hvem skal behandles med COX-2 hæmmere?

Ved kortvarigt (< 1 uge) eller episodisk behov for smertestillende (fx ved akutte overbelastningstilstande) bør det overvejes, om paracetamol ikke kan anvendes i stedet for NSAID – især til risikopatienter. Hos patienter med inflammatoriske ledsygdomme kan de patienter, som allerede tåler almindelige NSAID, fortsætte uændret, hvorefter risikopatienter, der ikke tåler traditionelle NSAID, behandles med COX-2 hæmmere. Til alle patienter, der samtidig får lavdosering ASA, vælges billigste kombination af NSAID og syrepumpehæmmer.

Steffen Thirstrup
Institut for Rationel Farmakoterapi

Litteratur
Referenceliste kan fås ved henvendelse til Institut eller via hjemmesiden www.irf.dk.

Du kan stadig nå det!

Institut for Rationel Farmakoterapi arrangerer 6 gratis én-dags kurser i

Kardiovaskulær farmakologi!

Yderligere information:
www.irf.dk samt
månedssbladet Rationel
Farmakoterapi nr. 2 (2001)