

ANVENDELSE AF AMSELS KRITERIER TIL DIAGNOSTIK AF BAKTERIEL VAGINOSE I ALMEN PRAKSIS

Kan mikroskopi undlades?



Forskningstræningsopgave
Hold 35

Liselotte Pedersen
Lene Dalgaard
Gitte W Nørsøller

Vejleder: Flemming Bro

December 2017

INDHOLDSFORTEGNELSE

BAGGRUND	2
Diagnostisk tilgang.....	2
FORMÅL	4
METODE	4
RESULTATER	6
Amsels kriterier som "Gold standard"	6
Nugent score som "Gold standard"	7
DISKUSSION	8
KONKLUSION	11
REFERENCER	12
BILAG	14

BAGGRUND

Bakteriel vaginose (BV) er en tilstand med forskydning af den normale bakterieflora i vagina, som kan medføre symptomer i form af udflåd og fiskeagtige lugtgener (1)

Udflåd hos kvinder i den fertile alder er en hyppig kontaktårsag i almen praksis, og BV er den hyppigste årsag hertil. Andre årsager er vaginal candidiasis og trichomonas infektion. Prævalensen af BV hos kvinder i den fertile alder er observeret op til 30%, men over 50% af tilfældene menes at være asymptomatiske. (2) (3)

Den eksakte årsag til BV kendes ikke, og BV er ikke, som man tidligere troede, forårsaget af en specifik mikroorganisme (*Gardnerella Vaginalis*). Den normale vaginalflora domineres af lactobacillus arter, som vedligeholder et surt miljø, men ved BV er denne flora forskydet med nedsat mængde af lactobacillus arter til fordel for de mindre og primært anaerobe bakterier som *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus* arter og andre sjældnere arter. Disse bakterier producerer aminer, hvilket medfører et mere basisk miljø resulterende i et karakteristisk homogent, tyndt udflåd med fiskelugt. Der er som hovedregel ikke inflammation og således ikke rødme eller irritation. (1) (2) (4)

BV er associeret med spiralbrug, multiple sex-partnere, vaginal douching, rygning samt grønlandsk og afrikansk race. BV betragtes dog ikke som værende seksuelt overført. (1) (3) (4)

Foruden at give anledning til generende symptomer, er BV vist at være associeret med forhøjet risiko for erhvervelse af seksuelt overførte infektioner samt øget risiko for underlivsinfektion efter gynækologiske operationer inkl. abort. Desuden er BV hos gravide relateret til øget risiko for abort, præterm fødsel, præterm vandafgang, chorioamnionitis samt postpartum endometritis.

Der er primært indikation for behandling ved symptomer, men indikation for screening samt behandling af asymptomatiske risikoindivider diskuteres fortsat. Behandlingen af BV er metronidazol eller clindamycin lokalt eller systemisk. Behandling er normalt effektiv, men der ses ofte recidiv. Partnerbehandling er ikke indiceret. (1) (2) (4)

Diagnostisk tilgang

Idet BV ikke er en helt veldefineret lidelse, og idet der forekommer et kontinuum fra "rask" til "syg", besværliggøres diagnosen. Diagnosticering er derfor primært funderet på kriteriebaserede metoder, hvor de mest kendte og anvendte er Nugent score og Amsels kriterier, som dog ikke altid identificerer de samme "syge".

Nugent score udføres på laboratorie ved mikroskopi af gramfarvet vaginalsekret og er baseret på bestemmelse af antal lactobacillus morfotyper (jo færre, jo højere score, 0-4) vægtes mod antal *Gardnerella Vaginalis* morfotyper (jo flere, jo højere score, 0-4) og mobiluncus morfotyper (jo flere, jo højere score, 0-2) givende en score på 0-10, hvor en score på 7-10 er forenelig med BV. Nugent score anvendes dog kun sjældent i praksis, idet det er tidskrævende og kræver indsendelse til laboratorium med mikroskopi ved erfaren laborant. (5) Der kan dog indsendes prøve til SSI til analyse udfra Nugent score. (4) (6)

I modsætning hertil har Amsels kriterier vist sig mere anvendelige i klinikken, da de giver et svar her og nu. Kriterierne er derfor også den hyppigst anvendte metode til diagnosticering af BV i dag.

ANVENDELSE AF AMSELS KRITERIER TIL DIAGNOSTIK AF BAKTERIEL VAGINOSE I ALMEN PRAKSIS

For at stille diagnosen BV skal $\frac{3}{4}$ af Amsels kriterier være opfyldte:

1.	Karakteristisk tyndt homogent udflåd fra vagina (herefter VD – Vaginal Discharge)
2.	Positiv amintest(fiskelugt) ved tilsætning af en dråbe 10% KOH til vaginalesekret (herefter KOH-test)
3.	Vaginal pH>4,5 (herefter pH)
4.	Clue cells i wet smear (Figur 1) (herefter CC)

Til testning opsamles med saltvædet vatpind en prøve af vaginalesekret fra fornix posterior. Der udføres mikroskopi (wet smear) til identifikation af clue cells, som er vaginale epithelceller med multiple adhærente BV bakterier(små stave og kokker) medførende, at cellerne ofte får en uskarp grænse (Figur 1). Samtidig fravær af lactobaciller styrker diagnosen, men indgår ikke i Amsels kriterier. Der måles desuden pH på vaginal-sekret og testes for fremkomst af fiskelugt ved tilsætning af 10% KOH (medfører amin-frigørelse). (1) (4)



Figur 1: Clue cells (Wikipedia): https://da.wikipedia.org/wiki/Bakteriel_vaginose#/media/File:Vaginose-G15.jpg

Amsel fandt i 1983 frem til disse kriterier, idet han havde et ønske om en mere klar definition af BV (som han kaldte "uspecifik vaginitis") og en mere praktisk diagnostisk tilgang. Han undersøgte flere mulige diagnostiske kriterier for sig og i kombination (homogent udflåd, vaginal pH, amintest, abnorme aminer ved kromatografi, clue cells samt vækst af *Gardnerella Vaginalis*) mhp. at bestemme deres indbyrdes relation og evne til at diagnosticere BV og kom frem til de ovennævnte kriterier (7). I klinisk praksis anvendes disse kriterier i dag på forskellig vis og i forskellige kombinationer med udeladelse af visse af kriterierne afhængig af præference, tilgængelighed af diagnostisk udstyr samt øvelse i mikroskopi.

ANVENDELSE AF AMSELS KRITERIER TIL DIAGNOSTIK AF BAKTERIEL VAGINOSE I ALMEN PRAKSIS

FORMÅL

Formålet med vores opgave er at se på, hvordan diagnosen BV bedst stilles i almen praksis med udgangspunkt i Amsels kriterier - om alle kriterier er nødvendige eller om de kan simplificeres til færre, uden væsentlig tab af sensitivitet og specificitet, samt om mikroskopi er nødvendig.

Vi vil derfor undersøge sensitiviteten og specificiteten af de enkelte kriterier, samt kombinationer heraf.

METODE

Til afdækning af vores studieformål, har vi foretaget dels søgning af baggrundlitteratur via anerkendte lægefaglige danske hjemmesider, dels artikelsøgning via PubMed.

På hjemmesiderne for hhv. specialeselskabet Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik (4), Sundhedsstyrelsen (1), Statens Serum Institut (6) samt "Lægehåndbogen" (2) fandt vi sekundær litteratur omhandlende de danske anbefalinger for udredning og behandling af BV.

Ved PubMed artikelsøgningen valgte vi en strategi med kombination af 2 søgninger. En mere specifik MESH MAJOR TOPIC søgning, hvor vi søgte via ord vi ønskede som hovedemne for artiklerne. Dette kombineret med en bredere søgning på flere enkeltord, hvoraf vi ønskede mindst et (dvs. OR strategi) af disse skulle indgå som emne i søgte artikler.

Via et initielt fund af et højrelevant review (3) afsøgte vi de her anvendte MESH ord. Vi udvalgte således via MESH databasen ordet "Bacterial Vaginose" med undergrupperingerne "analyse" eller "diagnose" som "MAJOR TOPIC" med sprogfilter til engelsk og dansk, som vores første søgning i Pubmed, jf. Figur 2.

Search ("Vaginosis, Bacterial/analysis"[Majr] OR "Vaginosis, Bacterial/diagnosis"[Majr]) Filters: Danish; English	382
---	---------------------

Figur 2: MESH MAJOR TOPIC søgning.

Som enkeltord valgte vi emneordene: "Microscopi" (som mesh-ord), "Sensitivity or specificity" (som mesh-ord), "Amsel" og "Amsel criteria"(begge som fritekst ord). Søgningen gav, ikke overraskende, et meget stort søgeresultat jf. Figur 3.

Search ((("Microscopy"[Mesh] AND ((Danish[lang] OR English[lang])))) OR ("Sensitivity and Specificity"[Mesh] AND ((Danish[lang] OR English[lang])))) OR (amsel OR amsel criteria) Filters: Danish; English	933891
---	------------------------

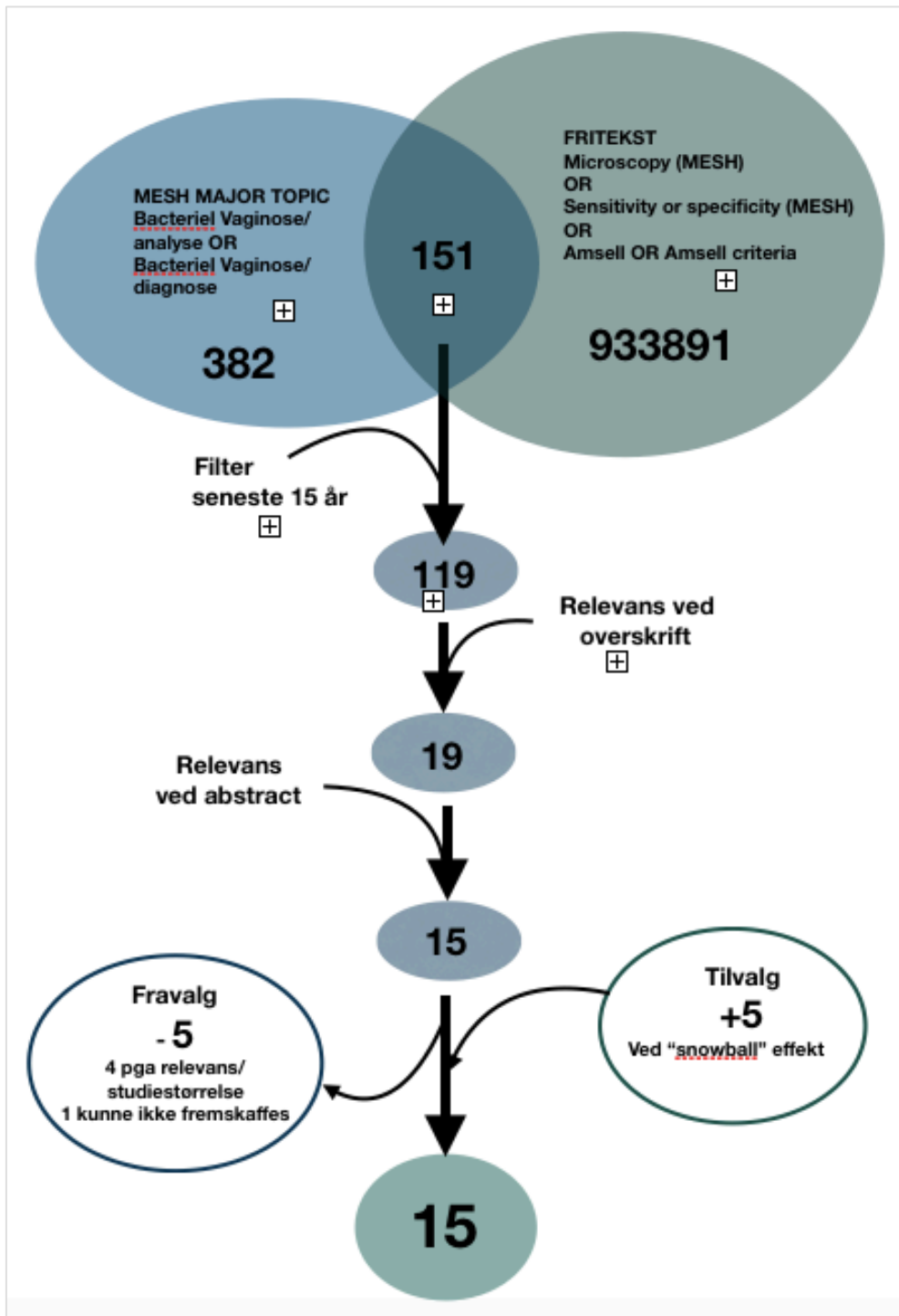
Figur 3: ENKELTORD søgning.

Ved kombination af de to søgninger, med "AND" strategi, var resultatet 151 artikler, hvilket ved afgrænsning til udgivelse indenfor de seneste 15 år, kunne reduceres til 119. Ved forsøg på yderligere indsnævring, fandt vi, at vi også frasorterede relevante artikler - måske med årsag i BV's usikre patogenese og diagnostik. I stedet blev de 119 artikler gennemgået og udvalgt uafhængigt ved 2 personer, først ved gennemlæsning af overskrift og herefter ved gennemlæsning af abstract. Yderligere frasortering af 4 artikler blev foretaget efter gennemlæsning af fuld tekst og erkendelse af manglende relevans. 1 artikel kunne ikke fremskaffes (Figur 4).

ANVENDELSE AF AMSELS KRITERIER TIL DIAGNOSTIK AF BAKTERIEL VAGINOSE I ALMEN PRAKSIS

5 andre artikler blev fundet ved "snowball-effekt" og inkluderet, hvorved der samlet kunne inddrages 15 artikler til vurdering af vores studieformål. Heraf 4 reviews, 10 primærartikler og Amsels studie fra 1983 (7), der danner grundlag for Amsels kriterier.

Vores søgning og tilgang til emnet må betragtes som et ikke systematisk review.



Figur 4: Artikeludvælgelse

RESULTATER

Vi fandt i alt frem til 10 studier, der undersøger sensitivitet og specificitet for Amsels kriterier. Karakteristika for de enkelte studier fremgår af Tabel 1.

Artikeloversigt						
Forfatter	År	Land	Studiedesign	Antal	Gold standard	Vægt
Thomason (8)	1990	USA	Prospektivt observationsstudie	310	Amsel	**(*)
Luni (9)	2005	Pakistan	Tværsnitsstudie	304	Amsel	*
Gutmann (10)	2005	USA	Prospektivt observationsstudie	269	Nugent	***
Posner (11)	2005	Azerbajjan	Prospektivt observationsstudie	200	Nugent	*
Simoës (12)	2006	Brasilien	Tværsnitsstudie	135	Nugent	***
Lascar (13)	2008	England	Prospektivt observationsstudie	391	Amsel	**
Thulkar (14)	2010	Indien	Prospektivt observationsstudie	564	Nugent	**
Helamatha (15)	2012	Indien	Tværsnitsstudie	270	Nugent	***
Mittal (16)	2012	Indien	Prospektivt observationsstudie	200	Nugent	***
Mohammazadeh (17)	2015	Iran	Tværsnitsstudie	120	Nugent	**

Tabel 1: Artikeloversigt. Vægt: subjektiv graduering af studiernes styrke fra * til ***.

Der er forskel på, hvordan de forskellige studier vælger at sammenligne tests i forhold til diagnosen af BV, herunder også forskel på, hvad der anses som "Gold standard" for diagnosen. Generelt vælges der dog enten Amsels kriterier (3 ud af 4) eller Nugent score som "Gold standard" til vurdering af sensitivitet og specificitet for de enkelte Amsels kriterier. For overskuelighedens skyld har vi set på resultaterne grupperet på denne måde, og efterfølgende forsøgt at sammenfatte en generel vurdering i forhold til sensitivitet og specificitet af de enkelte kriterier og kombinationer heraf.

Amsels kriterier som "Gold standard".

Når vi ser på de artikler, der bruger Amsels kriterier som "Gold standard", er der ganske få data. Det enkeltstående stærkeste kriterie i begge artikler, Luni (9) og Thomasson (8) er tilstedeværelsen af CC med sensitivitet på hhv. 96 og 98% samtidig med en høj specificitet på hhv. 99 og 94% (Tabel 2). Luni (9) fandt, at pH-kriteriet har en høj sensitivitet, men lavere specificitet. Og modsat for KOH-testen, hvor man fandt en høj specificitet (på højde med CC), men lavere sensitivitet. Thomasson (8) har primært angivet sine resultater i positiv prædiktiv værdi (PPV) og negativ prædiktiv

ANVENDELSE AF AMSELS KRITERIER TIL DIAGNOSTIK AF BAKTERIEL VAGINOSE I ALMEN PRAKSIS

værdi (NPV) og kun for nogle af resultaterne er der angivet sensitivitet og specificitet. Som 2. bedste kriterie efter CC, fandt Thomasson KOH-testen. Homogent udflåd blev fundet som det svageste kriterie.

AMSEL som Gold standard							
Artikel	Sensitivitet/Specificitet – enkeltkriterier						
	CC	pH	KOH	VD			
Luni (9)	96/99	98/89	92/98	-			
Thomason* (8)	98/94	-	-	-			
Artikel	Sensitivitet/Specificitet – Kombinationer						
	pH + KOH	pH + VD	pH+ CC	KOH+VD	KOH+CC	VD+CC	Amsel 3/4
Lascar (13)	-	82-88/85-89	-	-	-	-	-
Thomason* (8)	-	-	-	-	81/99	-	-
*Thomason angiver udover anførte, sine resultater i hhv. positiv prædiktiv værdi og negativ prædiktiv værdi, PPV/NPV: CC 90/99; pH >4,5: 52/94; KOH 94/93; VD 42/89; KOH+CC: 99/92							

Tabel 2: CC: tilstedeværelse af Clue Cells; pH: pH>4,5; KOH: KOH-test; VD: Vaginal Discharge/tyndt homogent udflåd.

Lascar (13) så på om man kunne udelade mikroskopi i diagnosen af BV og fandt at en kombination af kriterierne VD og pH (som han kalder "bedste kliniske diagnose") havde en sensitivitet på 82-88% og specificitet på 85-89% i forhold til "Gold standard" og konkluderer, at det er sikkert og cost-effektivt at udelade mikroskopi hos kvinder med ukompliceret vaginalt udflåd.

Nugent score som "Gold standard".

Artiklerne, der bruger Nugent score som "Gold standard", indeholder langt flere data, alle dog ikke fuldstændigt sammenlignelige, da de fokuserer på forskellige kombinationer (Tabel 3).

Der ses generelt at være en moderat til høj sensitivitet for tilstedeværelsen af CC samt pH>4,5. Kun moderat sensitivitet af VD og lav til moderat sensitivitet af KOH-test.

VD findes generelt med en lav specificitet. PH med lav-moderat specificitet, KOH-test med moderat specificitet og CC med moderat til høj specificitet.

Mittal adskiller sig fra de andre artikler ved at finde høj specificitet af VD, modsat alle de øvrige, hvor det er en af de lavest scorende parametre. Mittal og Thulkar adskiller sig også ved at finde fhv. lav specificitet og høj sensitivitet af KOH-test sammenlignet med de øvrige. Det bemærkes yderligere, at Thulkar finder en påfaldende høj sensitivitet for pH på 100%.

Ved at kombinere 2 enkeltkriterier ses det overordnet at sensitiviteten falder og specificiteten stiger.

Når der kombineres 2 enkeltkriterier ses stort set samme sensitivitet og specificitet som ved kombination af 3 ud af de 4 Amsel kriterier, og dette stort set uafhængigt af, hvilke 2 kriterier der kombineres.

ANVENDELSE AF AMSELS KRITERIER TIL DIAGNOSTIK AF BAKTERIEL VAGINOSE I ALMEN PRAKSIS

NUGENT score som Gold standard							
Artikel	Sensitivitet/Specificitet – Enkeltkriterier						
	CC	pH	KOH	VD			
Gutman (10)	74/86	89/74	67/93	79/54			
Mittal (16)	Højeste sens, ej tal	92/78	88/62	75/86			
Posner (11)	-	97/48	67/71	-			
Hemalatha (15)	95/90	72/60	46/78	79/27			
Thulkar (14)	-	100/34	94/68	-			
Mohammadazadeh (17)	97/77	83/46	54/85	86/56			
Simoës (12)	93/86	97/79	83/85	97/26			
Sensitivitet/Specificitet – Kombinationer							
Artikel	pH + KOH	pH + VD	pH+ CC	KOH+VD	KOH+CC	VD+CC	Amsel 3/4
Gutman (10)	64/95	69/86	69/92	58/94	63/95	61/91	69/93
Mittal (16)	88/93	71/90	-	75/91	-	-	83/90
Posner (11)	65/78	-	-	-	-	-	74/65
Hemalatha (15)	40/74	56/71	69/94	37/83	-	-	77/86
Thulkar (14)	94/88	-	-	-	-	-	-
Mohammadazadeh (17)	-	-	-	-	-	-	91/91
Simoës (12)	83/92	93/82	90/94	83/87	89/94	90/92	97/90

Tabel 3: CC: tilstedeværelse af Clue Cells; pH: pH>4,5; KOH: KOH-test; VD: Vaginal Discharge/tyndt homogent udflåd.

DISKUSSION

Af artikeloversigten bemærkes umiddelbart en overvægt af studier fra Mellemøsten og Indien. En forklaring kan være, at idet mikroskop i netop disse områder kan udgøre en barriere for gennemførelse af Amsel ¾ diagnostik, kan forskningsspørgsmål om effekt og nødvendigheden af brugen heraf, tænkes at være mere oplagt at stille her, end i områder, hvor mikroskop er let tilgængelig.

På trods af, at flertallet af studierne er udført under forhold, der ikke er oplagt sammenlignelige med danske, ser vi ikke dette som begrænsning for perspektivering af resultaterne til Danmark. Dette med baggrund i, at vi kigger på resultater for diagnostiske tests, med kriterier, der vurderes at være universelle og uafhængige af geografi. Amsels kriterier udført i Indien eller Pakistan bør være sammenlignelige med samme udført i England, USA eller Danmark, så længe det nødvendige udstyr er tilgængeligt.

Udover forskelligartethed i geografi, er der stor variation i studiernes undersøgte populationer – f.eks. kigger Gutman (10) på alle kvinder, der fik udført GU på et bestemt hospital, Thomasson (8) på ikke-gravide kvinder, Mittal (16) på gravide kvinder med øget mængde udflåd, Hemalatha (15) på kvinder med hvidt udflåd og ryg eller mavesmerter på hospital eller sundhedsklinik. Dvs. forskelle i både settings (hospital,

ANVENDELSE AF AMSELS KRITERIER TIL DIAGNOSTIK AF BAKTERIEL VAGINOSE I ALMEN PRAKSIS

gynækologisk klinik, sundhedsklinik), i symptomer (asymptomatiske/screening, med udflåd, med/uden smerter) foruden forskel i graviditetsstatus og endda også i ægteskabelig status.

Hermed vil der kunne forventes stor differens i forhold til prævalensen af BV, men dette påvirker ikke sensitiviteten og specificiteten af de enkelte kriterier, men har kun betydning for de prædiktive værdier. Samlet vurderer vi at data fra de fremsøgte artikler for Amsel kriteriernes sensitivitet og specificitet, er af en acceptabel kvalitet, og udmærket kan overføres til danske forhold. Omend med opmærksomhed på begrænsningen i, at vores litteraturgennemgang ikke er udført som en udtømmende videnssøgning.

Som tidligere nævnt er BV ikke en helt veldefineret tilstand, og der findes derfor ikke en reel "Gold standard" til diagnosen, dvs. én test der med sikkerhed finder de "sandt syge". I de artikler vi har gennemgået, er der oftest anvendt Nugent score som "Gold standard", men Amsels kriterier (3 ud af 4) er også anvendt. Anvendelsen af sidstnævnte som "Gold standard" til vurdering af de enkelte kriterier er problematisk, idet netop enkelt kriterierne også indgår i "Gold standard". Dette medfører en falsk forhøjet sensitivitet, hvilket formentlig er forklaringen på de højere værdier for sensitivitet, der ses i resultatskemaet for Amsel (Tabel 2) i forhold til Nugent (Tabel 3).

Amsels kriterier og Nugent score er heller ikke fuldt overensstemmende og identificerer ikke altid de samme med "syge", hvilket kan ses i skemaet for Nugent (Tabel 3), hvor sensitivitet/specificitet for Amsels kriterier 3 ud af 4 ikke er 100/100 men varierer mellem 69-97/65-93.

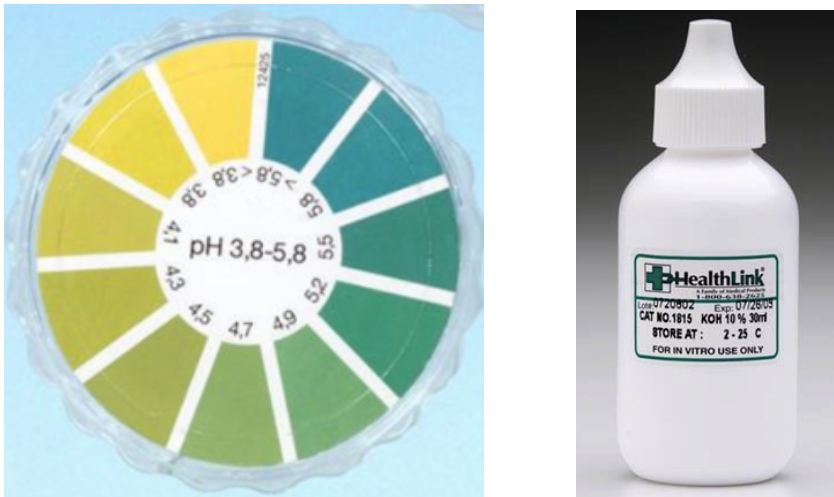
Vores resultater viser generelt et billede med stor spredning i værdierne for sensitivitet og specificitet for de enkelte af Amsels kriterier samt kombinationer heraf. Denne spredning kan skyldes en stor interobserver variabilitet i vurderingen af de enkelte kriterier. Identificering af CC ved mikroskopi afhænger af erfaring hos den der mikroskoperer, og der er også forskel på om positiv test defineres som blot tilstedeværelse af CC, som det er gjort ved Hemalatha (15), eller om CC skal udgøre over 20% af epithelcellerne, som det er gjort ved Gutman (10). Dette kan forklare resultatet med højere sensitivitet for CC hos Hemalatha (95%) i forhold til Gutman (74%). Et cutoff på 20% for CC stammer fra ældre litteratur og er ikke nævnt i Amsels kriterier (5). Der må også forventes en vis interobserver variabilitet i forhold til aflæsning af pH, vurdering af fiskelugt ved KOH-test samt ikke mindst vurdering af udflåd, hvor der forekommer en stor normalvariation i befolkningen samt cyklusvariation hos den enkelte kvinde. PH varierer også under cyklus og er foruden ved BV også øget efter bl.a. samleje samt ved infektion med *Trichomonas Vaginalis*. Dette er der ikke er korrigeret for i alle studier. KOH-test afhænger af undersøgerens lugtesans og vil være nedsat ved f.eks. forkølelse. Optimalt set burde der i alle studier også være "blinding", således at de enkelte kriterier vurderes uafhængigt af hinanden – dette har bl.a. Mittal gjort. (16) Ellers er der risiko for at undersøgeren farves af patientens anamnesticke klager og de øvrige fund.

Overordnet set tegner resultaterne dog et billede af, at CC er det bedste diagnostiske enkeltkriterie og VD det svageste. PH-kriteriet har en høj sensitivitet, men en lav specificitet. Omvendt har KOH-kriteriet en relativ høj specificitet, men lavere sensitivitet. Dvs. pH-kriteriet er god til at finde de sandt syge, men dårligere til at udelukke de raske. Dette idet pH stort set altid er forhøjet ved BV, men at et forhøjet pH også kan skyldes mange andre ting end BV som ovenfor nævnt. KOH-testen derimod er god til at finde de "sandt raske" ved en negativ test, men dårligere til at finde alle de "sandt syge", idet KOH-testen ikke altid er positiv hos de "sandt syge". Disse resultater er overensstemmende med hvad flere reviews angiver. (3) (18) (19) Ved kombination af 2 enkeltkriterier ses næsten samme sensitivitet og specificitet som ved kombination af 3 ud af 4 Amsels kriterier, og dette stort set uafhængigt af hvilke 2 kriterier, der kombineres. Ved udeladelse af mikroskopi/CC ser det dog ud til at bedste kombination af 2 kriterier er KOH+pH. Ved denne kombination

ANVENDELSE AF AMSELS KRITERIER TIL DIAGNOSTIK AF BAKTERIEL VAGINOSE I ALMEN PRAKSIS

ses en relativt høj specificitet vurderet til omkring 90%(74-95%) og en lidt lavere sensitivitet vurderet til omkring 80%(40-94%) (Tabel 3). Ved en tilstand som BV giver det god mening at vægte en høj specificitet tungere end høj sensitivitet, velvidende at det medfører et øget antal falsk negative, og at vi dermed ikke fanger alle "syge". Hermed undgår vi for mange falsk positive og dermed overbehandling med antibiotika. Dette synes rimeligt, da BV er en ufarlig (om end generende) sygdom – medmindre man tilhører visse risikogrupper som omtalt i baggrundsafsnittet (kvinder der skal have udført gynækologiske indgreb/operationer og gravide med risiko for præterm fødsel/obstetriske infektioner).

Efter fremkomst af Amsels kriterier i 1983 (20) er der ikke siden tilkommet en bedre diagnostisk metode til anvendelse i klinisk praksis, og Amsels kriterier er derfor fortsat den hyppigst anvendte og anbefalede diagnostiske metode. Det er dog vores vurdering at kriterierne i praksis anvendes i modificeret udgave med udeladelse af et eller flere af kriterierne afhængig af præference og tilgængelighed af diagnostisk udstyr. Barrierer mod at anvende mikroskopi (mhp. identificering af CC) kan være mangel på mikroskop i praksis, manglende erfaring i mikroskopi samt at det er tidsmæssigt krævende og besværligt og ofte betyder at man må forlade konsultationslokalet og dermed patienten. Set i et økonomisk perspektiv, er det dog kun mikroskopi, der findes en tillægsydelse for.



Figur 5: pH-indikatorpapir med smalt spektrum og KOH til udførelse af KOH-test

PH papir samt KOH kan nemt rekvireres (20), er ikke dyrt og testene er forholdsvis nemme og hurtige at udføre. Dog er det vores indtryk, at især pH-papir kun sjældent anvendes i praksis, KOH-test nok lidt oftere. For det sidste kriterie VD (tyndt homogent udflåd) er der umiddelbart ingen barrierer, idet der observeres for dette ved GU, som bør foretages på alle kvinder, der klager over udflåd. Generelt spiller undersøgerens egne præferencer og erfaring med anvendelse af de enkelte kriterier markant ind, og er man vant til at udføre diagnostikken på en måde, skal der ofte meget til at ændre på denne adfærd.

Optimalt set mener vi, at der bør vurderes på alle 4 kriterier inkl. mikroskopi. Mikroskopi er ikke blot vigtig til identificering af CC, som er det bedste enkeltkriterie, men også differentialdiagnostisk, især i forhold til Candida og Trichomonas vaginit. Hvis der ved mikroskopi ses talrige laktobaciller taler dette for normale forhold og mod BV, selvom forekomst af laktobaciller ikke indgår i Amsels kriterier.

Ud fra vores resultater foreslår vi dog, at man i klinisk praksis anvender en mere pragmatisk tilgang til kvinden med vaginalt udflåd. Vi anbefaler, at man efter anamnese og GU foretager test-kombinationen af

ANVENDELSE AF AMSELS KRITERIER TIL DIAGNOSTIK AF BAKTERIEL VAGINOSE I ALMEN PRAKSIS

KOH og pH, og således initialt undlader mikroskopi. Ved positiv KOH test OG $\text{pH} > 4,5$ stilles diagnosen BV og behandling opstartes. Ved negativ KOH test OG $\text{pH} < 4,5$ kan BV med acceptabel sikkerhed udelukkes. I tvivltilfælde, når enten KOH-test er positiv ELLER $\text{pH} > 4,5$, eller ved recidiv symptomer, findes supplerende undersøgelse med mikroskopi af wet-smear indiceret. Fund af CC vil da i tillæg til positiv KOH-test eller $\text{pH} > 4,5$ give tilstrækkelig sikkerhed for diagnosen og dermed opstart af behandling. Desuden opnås differentialdiagnostiske oplysninger som ovenfor nævnt. For læger der ikke har mikroskop tilgængelig eller ikke ønsker at anvende det, vil anbefalingen i disse tilfælde være, at indsende prøve af vaginalsekret til SSI mhp. gramfarvning. (6)

Nævnte anbefalinger er illustreret i vejledende flowchart for diagnostik af udflåd, vedlagt som Bilag 2.

KONKLUSION

Vi mener, at Amsels 3 ud af 4 kriterier kan simplificeres til 2 kriterier uden væsentligt tab af sensitivitet og specificitet, og at mikroskopi kan udelades ved initial udredning af udflåd og reserveres til uklart billede eller ved tilbagevendende/vedvarende klager.

ANVENDELSE AF AMSELS KRITERIER TIL DIAGNOSTIK AF BAKTERIEL VAGINOSE I ALMEN PRAKSIS

REFERENCER

1. **Grinsted P, Poulsen EF.** <https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi>. [Online] Maj 2006. https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedsbldet/2006/maanedsbld_nr_5_maj_2006/behandling_af_gynaekologiske_infektioner.
2. **Løkkegaard E, Hansen BL, Nielsen HS.** Lægehåndbogen.dk. [Online] Aug 2016. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/gynaekologi/tilstande-og-sygdomme/infektioner/bakteriel-vaginose/>.
3. **Hainer BL, Gibson MV.** Vaginitis. *Am Fam Physician*. Apr 2011, Årg. 1;83, 7, s. 807-15.
4. **Bor P, Datcu R, Haahr T, Hansen MJ, Heide MG, Helmig RB, Henriksen P, Iversen ML, Jensen JS, Jensen ZN, Johannsen E, Juhl CS, Kristensen MN, Krug A, Lund NS, Meinert M, Perin TL, Sørensen CB, Wolf HT.** Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. www.dsog.dk. [Online] 11. Feb 2016. <https://static1.squarespace.com/static/5467abcc4b056d72594db79/t/5762ce99e58c622e7eed58b4/1466093225350/rev+Gynækologiske+Infektioner.+11.02.16.pdf>.
5. **Forsum U, Hallén A, Larsson PG.** Bacterial vaginosis--a laboratory and clinical diagnostics enigma. *APMIS*. Mar 2005, Årg. 113, 3, s. 153-61.
6. **Statens Serum Institut.** www.ssi.dk. *Vaginalt udflåd (mikroskopi)*. [Online] 11. Jan 2017. <https://www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/0-99/040.aspx>.
7. **Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK.** Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med*. Jan 1983, Årg. 74, 1, s. 14-22.
8. **Thomason JL, Gelbart SM, Anderson RJ, Walt AK, Osypowski PJ, Broekhuizen FF.** Statistical evaluation of diagnostic criteria for bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. Jan 1990, Årg. 162, 1, s. 155-60.
9. **Luni Y, Munim S, Qureshi R, Tareen AL.** Frequency and diagnosis of bacterial vaginosis. *J Coll Physicians Surg Pak*. May 2005, Årg. 15, 5, s. 270-2.
10. **Gutman RE, Peipert JF, Weitzen S, Blume J.** Evaluation of clinical methods for diagnosing bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*. Mar 2005, Årg. 105, 3, s. 551-6.
11. **Posner SF, Kerimova J, Aliyeva F, Duerr A.** Strategies for diagnosis of bacterial vaginosis in a resource-poor setting. *Int J STD AIDS*. Jan 2005, Årg. 16, 1, s. 52-5.
12. **Simoes JA, Discacciati MG, Brolazo EM, Portugal PM, Dini DV, Dantas MC.** Clinical diagnosis of bacterial vaginosis. *Int J Gynaecol Obstet*. Jul 2006, Årg. 94, 1, s. 28-32.
13. **Lascar RM, Devakumar H, Jungmann E, Copas A, Arthur G, Mercey D.** Is vaginal microscopy an essential tool for the management of women presenting with vaginal discharge? *Int J STD AIDS*. Dec 2008, Årg. 19, 12, s. 859-60.

ANVENDELSE AF AMSELS KRITERIER TIL DIAGNOSTIK AF BAKTERIEL VAGINOSE I ALMEN PRAKSIS

14. **Thulkar J, Kriplani A, Agarwal N.** Utility of pH test & Whiff test in syndromic approach of abnormal vaginal discharge. *Indian J Med Res.* Mar 2010, Årg. 131, s. 445-8.
15. **Hemalatha R, Ramalaxmi BA, Swetha E, Balakrishna N, Mastromarino P.** Evaluation of vaginal pH for detection of bacterial vaginosis. *Indian J Med Res.* Sep 2013, Årg. 138, 3, s. 354-9.
16. **Mittal V, Jain A, Pradeep Y.** Development of modified diagnostic criteria for bacterial vaginosis at peripheral health centres in developing countries. *J Infect Dev Ctries.* May 2012, Årg. 14;6, 5, s. 373-7.
17. **Mohammadzadeh F, Dolatian M, Jorjani M, Majd HA.** Diagnostic Value of Amsel's Clinical Criteria for Diagnosis of Bacterial Vaginosis. *Global Journal of Health Science.* 2014 Oct 28; 7(3): 8-14. 28. Oct 2014, Årg. 7, 3, s. 8-14.
18. **Donders, GG.** Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Jun 2007, Årg. 21, 3, s. 355-73.
19. **Mylonas I, Bergauer F.** Diagnosis of vaginal discharge by wet mount microscopy: a simple and underrated method. *Obstet Gynecol Surv.* Jun 2011, Årg. 66, 6, s. 359-68.
20. **Johnson Test Papers.** [Online] http://www.johnsonstestpapers.com/products/ph-tests/ph-paper/BCG-Comparator-Paper_pH-4.0-5.6.

BILAG 1

PROTOKOL

TITEL

Anvendelse af Amsels kriterier til diagnostisk af bakteriel vaginose i Almen Praksis.

UNDERTITEL

Er mikroskopi nødvendig?

IDE eller FORSKNINGSSPØRGSMÅL

Hvad er den meste relevante og praktisk tilgængelige måde at stille diagnosen: Bakteriel Vaginose.

BAGGRUND

Udflåd som symptom hos kvinder i den fertile alder er en hyppig kontaktårsag i almen praksis. Den hyppigste årsag hertil er bakteriel vaginose, BV. Diagnosen kan være vanskelig at stille, idet BV ikke er en helt veldefineret lidelse med delvist ukendt patogenese. På baggrund heraf anvendes en kriteriebaseret tilgang til at stille diagnosen

Amsels kriterier beskrives som den anbefalede diagnostiske metode. I klinisk praksis anvendes kriterierne dog med varierende modifikationer, med udeladelser af et eller flere kriterier, afhængig af præferencer og tilgængelighed af diagnostisk udstyr.

FORMÅL

Hvad er sensitiviteten og specificiteten for de enkelte undersøgelsesmodaliteter i Amsels kriterier og kombinationer heraf?

Kan Amsels kriterier simplificeres?

Er mikroskopi nødvendig?

MATERIALE OG METODE

At afsøge relevant litteratur for diagnose af BV og Amsels kriterier herfor.

Vi vil afsøge litteraturlæsebasen PubMed via relevante søgeord, og ud fra mest specifikke artikler anvende "snowball" effekt, for at finde de meste relevante og specifikke undersøgelser.

TIDSPLAN, AFTALER, OPGAVER OG PROJEKTGRUPPE

Vi forventer at være fælles om litteratursøgning og skriveprocessen, men med opgave fordeling/ansvarshavende for enkelte underafsnit.

BILAG 2

