

Hvordan stilles diagnosen svamp (Candida albicans) i brystet hos kvinder som ammer



Lone Agentoft Eggen

Anne Skytte Kaa

FT51

Vejleder: Bo Christensen

Indhold

Introduktion/baggrund.....	3
Metode	3
Resultater	4
Diskussion.....	15
Styrker og svagheder ved vores opgave:.....	17
Klinisk vejledning til brug i almen praksis.....	18
Konklusion	19
Referencer:	20
Bilag	21
Bilag 1:	21
Bilag 2:	22

Introduktion/baggrund

Kvinder som ammer henvender sig af og til i almen praksis med stærke, brændende/kløende/sviende smerter ved og mellem amninger som kan stråle fra brystvorten ind mod brystet. Overvejelser om det er svamp som er årsagen har både kvinden og lægen. Men er der hold i mistanken og kræver det behandling?

Vores indtryk er, at diagnosticering i almen praksis beror på patientens symptomer (som varierer fra kvinde til kvinde) samt et klinisk skøn og ikke på parakliniske undersøgelser. Det kan medføre at diagnosen stilles hyppigere end den reelle forekomst af svampeinfektion. Pga. varierende og til tider diffuse symptomer kan diagnosen også overses. Men hvordan bør diagnosen stilles for at sikre optimal behandling?

Candida albicans findes i mundhulen hos omkring 50% af raske individer, men ved ændringer i værtsorganismen kan den optræde som opportunistisk patogen. (0)

Candida albicans er den hyppigste årsag til svampeinfektion i brystet hos ammende kvinder, hvorfor vi har valgt kun at undersøge denne type svamp.

Hos nyfødte viser *Candida*-overvækst sig som trøske. Ifølge Lægehåndbogen sker der spontan helbredelse efter 3-8 uger.

Der findes mange husråd og ammetuesnak om dette emne, både angående diagnose og behandling. Problemer med amning fylder meget for den ammende kvinde, barn, partner og familieliv og mange har prøvet forskellige råd inden de søger læge.

Vi ønsker at undersøge hvordan man kan stille diagnosen brystsvamp hos kvinder som ammer. Hvilke kriterier og undersøgelser bør diagnosen stilles på?

Metode

Vi har valgt at lave et litteraturstudie og søgt i databasen "PubMed". Vi brugte søgestrengen "Breast AND *Candida albicans* AND lactation" hvilket gav 41 hits.

Ud fra overskrifternes titel reducerede vi antal artikler til 13. Eksklusionskriterierne var titler der handlede om andet end symptomer ved amning, fx mælkenes indhold af antistoffer eller differentiering af brystvorteeksem.

Yderligere reduktion skete efter læsning af abstract. Eksklusion på baggrund af litteraturgennemgang, indhold fandtes ikke relevant (2 stk), omhandlende andre mikrobielle agens (1.stk), ikke adgang til tidsskrift (1 stk.). Et enkelt studie blev ekskluderet da det viste sig at være målrettet dermatologer.

Herefter havde vi 8 artikler tilbage som blev nærmere analyseret til vores opgave.

To studier, begge af Francis Morrill hhv 2004 og 2005, er baseret på samme studiepopulation, men med fokus på to forskellige formål.

Hver hovedforfatter fik ansvar for 4 artikler hver til grundig gennemgang. Herefter blev de gennemgået og analyseret i fællesskab.

Flowchart, se bilag 1

Resultater

Samlet oversigt over artikler, se bilag 2.

Kaski K and Kvist L.J. Deep breast pain during lactation: a case-control study in Sweden investigating the role of Candida albicans. International Breastfeeding Journal. 2018; 13: 21

Formål

I dette studie undersøges hypotesen om, at ammende kvinder med typiske symptomer på svamp (cases) har vækst af *Candida albicans* i mælken signifikant hyppigere end ammende kvinder uden symptomer (kontroller).

Mælken fra ammende kvinder undersøges ved dyrkning på to forskellige typer agarplader. Mælkeprøve tages med aseptisk teknik.

Kvinderne undersøges også for sværhedsgraden af deres symptomer.

Desuden sammenlignes mestringscore (Breastfeeding Self Efficacy Scale- Short Form) for amning mellem cases og kontroller. Mestringscore var uden signifikant forskel mellem cases og kontroller. Vi har valgt ikke at fokusere mere på dette, da det ikke er formålet med vores opgave.

Setting

Ammeklinik tilknyttet distrikthospital i sydlige Sverige. Cases henvendte sig enten selv til klinikken eller blev henvist fra andre sundhedsprofessionelle. Hvem disse sundhedsprofessionelle er specificeres ikke nærmere i artiklen.

Cases inkluderede raske svensktalende ammende kvinder, med symptomer i form af radierende, brændende brystmerter med/uden smerter fra brystvorten under eller efter amning. Ledsagesymptomer kunne være lyserød, skællende, tynd eller skinnende hud på areola eller papil. Hudforandringer var ikke et inklusionskriterie. Eksklusionskriterier var gener pga. ammeteknik eller mastit, samt hudforandringer der skyldtes eksem.

Kontroller (ammende uden smerter eller forandringer på brystet) blev fundet på en hospitalsafdeling, hvor postpartum undersøgelser blev foretaget, samt i sundhedsplejerskekonsultationer.

Antal

35 cases, 35 kontroller.

Design

Case-control studie. Inkluderer patienter fra marts 2014- marts 2017.

Resultater

8/35 (23%) af cases har vækst af *Candida* i brystmælk. Ingen vækst hos kontroller. Der var statistisk, signifikant forskel ($p < 0,01$).

På trods af statistisk signifikant forskel er der en stor andel af cases som trods symptomer ikke har positiv dyrkning.

Blandt patienter i casegruppen var der ikke signifikant forskel i sværhedsgrad af symptomer vurderet mellem dem med og uden vækst af Candida.

Styrker

Sammenlignelig gruppe cases og kontroller med hensyn til baggrundsvARIABLE, fraset paritet.

Optimal prøvetagning med to forskellige agarplader samt aseptisk teknik.

Svagheder

Stratificerer ikke for paritet, som i andre studier har vist at være signifikant forskel i forekomst af Candida.

Studiet forløber over en lang tidsperiode. Får man gjort det på samme måde over så lang tid? Der beskrives i studiet at klinikken drives af 4 jordemødre hvorfor det dog må forventes at alle kender proceduren.

Den lange tid studiet forløber over, rejser spørgsmålet hvorfor har man ikke inkluderet flere? Vi ville forvente, at der på en ammeklinik ville være flere kvinder der opfyldte inklusionskriterierne. Man kan overveje om, man ikke har inkluderet alle der kunne opfylde kriterierne og derfor fået selektionsbias.

Konklusion

Kliniske symptomer eller dyrkning kan ikke sikkert stille diagnosen Candida albicans.

23% af symptomatiske kvinder har vækst af Candida i brystmælk, signifikant forskel til asymptomatiske.

Artiklen påpeger fokus på ammeteknik i forhold til differentialdiagnoser til svampeinfektion. Muligt at moderens usikkerhed i ammesituation til en vis grad påvirker symptomer fra brysterne, dette konkluderet ud fra Breastfeeding Self Efficacy Scale -Short Form.

Vi vurderer at studiet er solidt med velbeskrevet metode. Det er et forholdsvist nyt studie der er gennemført i et land (Sverige) sammenligneligt med Danmark ift. befolkningssammensætning, socioøkonomiske forhold, sundhedsvæsen mv.

Francis-Morill J et al. Diagnostic value of signs and symptoms of mammary candidosis among lactating women. J Hum Lact. 2004; 20(3): 288-295

Formål

Evaluerer sensitivitet, specificitet, positiv prædiktiv værdi og likelihood ratio ved symptomer på Candida og fund af Candida på bryst eller i mælk hos ammende kvinder.

Setting

Spædbarnsklinik i Reno, Nevada, USA.

Besøges af patienter uden forsikring, primært med lav indkomst.

Inklusionskriterier: Raske, engelsktalende, ingen tilstand der påvirker immunsystem, planlægger amning mindst 4 uger med raske, mature børn (fødselsvægt >2000 g).

Undersøger for symptomer og tegn på Candida både 2 og 9 uger postpartum.

Symptomer/tegn der er undersøgt er skinnende eller skællende hud på areola/papil, brændende smerte, ømme brystvorter, stikkende/ikke-stikkende brystmerter.

Mikrobiologisk undersøgelse er lavet (separat) af begge bryster (pga. forskel i symptomer mellem bryster hos samme kvinde) 2 uger postpartum, hvor der er taget mikrobiologiske prøver samt interview. Opfølgning 9 uger postpartum ved telefoninterview med undersøgelse af fortsat amning, symptomer på brystsvamp eller trøske hos barn.

Antal

100 ammende kvinder.

Design

Prospektivt kohortestudie.

Resultater

Kombination af 2 eller flere symptomer gav den højeste sandsynlighed for at have positiv mikrobiologisk test (PPV>50%, LR>5). Hvis disse symptomer indeholder skinnende eller skællende hud på areola/papil sammen med brystmerter er PPV>70%, LR>10.

Styrker

Ved opfølgende interview er interviewer blindet for det mikrobiologiske resultat.

Stort antal inkluderede patienter.

Svagheder

Kun lavet mikrobiologiske test 2 uger postpartum. Kvinder med symptomer tilkommet fra 2 til 9 uger postpartum kan være blevet inficeret i mellemtiden.

Vurdering af symptomer 9 uger postpartum og evt. diagnose beror på kvindens egen fortælling.

Det virker påfaldende at de lige har ramt 100 kvinder. Det fremgår ikke af studiet at man har valgt at stoppe inklusionen, da man ramte det antal. Vi mangler styrkeberegning for antal deltagere i studiet.

Konklusion

Symptomer og tegn på brystsvamp kan være en støtte for klinikerens i den diagnostiske proces mht. at beslutte sig for behovet for mikrobiologiske prøver. Studiet giver holdepunkt for at starte behandling mens der afventes svar på disse.

Man kan overveje om mikrobiologiske tests er nødvendige ved PPV>70%. I studiet fås PPV>70% ved symptomer med skinnende eller skællende hud på areola/papil sammen med brystmerter.

Man bør være opmærksom på differentialdiagnoser til brystmerter hos ammende kvinder, bl.a. vasospasmer, bakteriel infektion eller dårlig ammeteknik.

Overordnet er studiet meget velbeskrevet og med omhyggelig datagennemgang. Studiet giver nogle holdepunkter for klassiske symptomer der kan bruges i vores kliniske hverdag til at stille diagnosen *Candida albicans*.

Carmichael AR and Dixon JM. Is lactation mastitis and shooting breast pain experienced by women during lactation caused by Candida albicans? The Breast. 2002; 11: 88-90

Formål

Undersøge om Candida er en signifikant årsag til problemer ved amning, samt om medicin mod svamp har en plads i behandlingen af smerter under amning.

Artiklens formål beskriver at ville undersøge behandling mod svamp, men dette beskrives ikke senere i artiklen.

Setting

Undersøgelse af eksisterende litteratur 1979-1998. Der beskrives ikke nærmere hvordan litteraturen er fundet.

Antal

9 studier indgår. 3 (muligvis 4) af disse er kasuistikker. Studiet med flest deltagere havde 59 patienter.

Design

Review.

Resultater

Ingen evidens for Candidas rolle ved problemer/smerter under amning.

Studiet viser at S.aureus kan være årsag til smerter.

Ikke påvist Candida ved ammende køer eller geder. Dette er dog ikke beskrevet som et formål med studiet, ej heller vist hvordan de har fundet resultatet.

Styrker

Lang periode fra 1979-1998 undersøgt for litteratur.

Svagheder

Få patienter i studierne.

Mangler metodeafsnit. Hvordan har de fundet deres studier? Kan ikke reproducere studiet.

Studierne gennemgås ikke systematisk. Det er derfor svært at danne sig et overblik over hvordan de har fundet deres resultater og lavet deres konklusioner.

Resultatet om Candida hos dyr underbygges ikke af en reference ej heller beskrivelse af hvordan det er undersøgt.

Konklusion

Manglende evidens for at Candida er årsag til smerter.

Ingen data påviser effekt af medicin mod svamp. Der er desuden mistanke om systemisk svampebehandling påvirker barnet ved krydsning af blod-mælke-barrieren.

Vi finder studiet uigennemskueligt og har svært ved at vurdere kvaliteten pga. manglende beskrivelse af metoder samt hvordan konklusionerne er lavet. Vi vil være tilbageholdende med at bruge resultaterne til at konkludere noget eller bruge dem i kliniske hverdag.

Hale TW et al. The absence of *Candida albicans* in milk samples of women with clinical symptoms of ductal candidiasis. *Breastfeeding Medicine*. 2009; 4(2): 57-61

Formål

1. Undersøge om *Candida* eller andre svampe er til stede i mælken hos kvinder med smerter i bryst eller brystvorte.
2. Bestemme niveau af (1->3)beta-D-glucan i mælken fra ovenstående kvinder.
3. Vækst og udvikling af ren stamme *C.albicans* (fra laboratorium) i mælk med/uden jern tilsat.

Setting

Patienter med smertefuld amning der henvendte sig til enten egen læge eller til certificerede ammekonsulenter. Det fremgår ikke hvor det foregår, men studiet er godkendt i Texas, USA.

(1->3)beta-D-glucan er en del af cellevæggen i svampe og formodes at kunne bruges som indikator for svampeinfektion.

Cases var symptomatiske ammende kvinder med mistanke om brystsvamp. Inklusionskriterier var ømme, inflammerede, skadede brystvorter. Intens stikkende eller brændende smerte der strålende til aksillen, ofte vedvarende efter amning. Samt smertefuld amning uden alternativ diagnose.

Kontroller var raske, asymptomatiske, ammende kvinder. Det beskrives ikke i studiet hvor kontrollerne er fundet.

Antal

Cases: 16.

Kontroller: 18.

Design

Tværsnitsundersøgelse.

Resultater

1. *Candida* hos 3,1% (1/32) af symptomatiske cases.
Ingen *Candida* påvist hos asymptomatiske kontroller.
2. Med den nye metode (1->3)beta-D-glucan fandt man *Candida* hos 12,5% (4/32) hos kvinder med symptomer.
Blandt kontroller detekterede man *Candida* hos 25%
Altså højere forekomst hos asymptomatiske end kvinder med symptomer, dog ikke signifikant forskel (t-test uden forskel mellem case og control)
3. Human mælk er godt vækstmedie for *C.albicans*. Tilsat jern øger væksten.

Styrker

Omhyggelig aseptisk teknik med afvask af mamma for at undgå kontaminering fra barnets spyt og mikrobiota fra barnets mund.

Der er brugt to modaliteter til at undersøge forekomst af Candida, både komponent fra cellevæg af svamp samt et nyt vækstmedium. Studiet har ikke undersøgt om dem med positiv (1->3)beta-D-glucan også har positiv dyrkning. Dette kunne have været interessant at undersøge, idet det ville kunne have belyst risikoen for overdiagnostik.

Svagheder

Få deltagere i studiet.

Symptomer som del i inklusionskriterier meget individuelle og subjektive.

Konklusion

Studiet har ikke kunnet påvise Candida trods symptomer.

Mælk hæmmer ikke vækst af Candida. Jern kan tilsættes for at øge væksthastighed.

Vi synes studiet er grundigt og fremstår validt, men er overraskede over resultatet med højere forekomst af vækst af Candida hos asymptomatiske kontroller. Candida kan måske ses som naturligt forekommende hos ammende kvinder, men hvorfor nogle får symptomer og andre ikke må undersøges nærmere.

Med så få deltagere skal der ikke mange positive dyrkninger til for at påvirke resultatet. Spændende med undersøgelse af nye mikrobiologiske metoder.

Francis-Morill J et al. Risk factors for mammary candidosis among lactating women. JOGNN. 2005; 34: 37-45

Formål

Finde forekomsten af kolonisering med Candida hos ammende kvinder med eller uden symptomer. Identificere risikofaktorer for kolonisering med Candida samt sammenhæng mellem kolonisering og amning 9 uger postpartum.

Setting

Reno, Nevada, USA. Cases findes to uger postpartum i en spædbarnsklinik. Kontroller i klinik for kvindesygdomme. Begge klinikker er private, men med aftale med det offentlige, med særligt tilbud til patienter med lav indkomst og/eller uden sundhedsforsikring.

Der laves hudpodninger fra alle deltageres areola/brystvorte og under mamma (uden afvaskning), samt mælkeprøver fra alle ammende kvinder. Podning fra børnenes mundhule. Alle mælkeprøver dyrkes mhp Candida albicans med og uden tilsat jern. Alle deltagere ringes op 9 uger post partum af en blindet undersøger, angående amning, brystmerter, trøske eller om de har fået diagnosticeret brystsvamp hos egen læge.

Definition af brystsvamp (mammary candidosis) i dette studie: Positiv dyrkning med Candida samt mindst et af fem symptomer.

Design

Prospektivt kohorte studie.

Antal

Cases: 100 ammende kvinder samt deres børn.

Kontroller: 40 ikke gravide og ikke ammende kvinder.

Resultater

Der var ingen positive dyrkninger med Candida i kontrolgruppen.

Hos 23/100 (23%) i casegruppen dyrkes Candida fra areola og/eller mælk.

Ud af disse 23, har 20 (87%) symptomer på svamp mellem uge 2 og 9 post partum.

Hos 15 kvinder (65%) med Candida findes også Candida hos barnet.

Risikofaktorer for kolonisering af moder: Brug af flaske de første to uger post partum: Justeret OR: 6,4, samt gestationsalder 40 uger eller mere, med justeret OR 4,9.

Risikofaktorer for kolonisering af barnet: Brug af flaske de første to uger post partum, med justeret OR 9,7, samt det at have søskende med justeret OR 7,4.

Amning 9 uger postpartum: 10/23 (43%) af kvinderne med fund af Candida ammede ni uger postpartum. For de resterende 77 kvinder der ammede, men hvor der ikke fandtes Candida, ammede 53 af disse, svt. 69%. $p=0,27$, der er en statistisk signifikant forskel mellem tidligt ammestop og fund af Candida.

Styrker

Der blev podet fra alle cases og kontroller. Mælkeprøver fra alle cases.

Casegruppen er relativt stor med 100 deltagere.

Både den der aflæser agarplader og den der ringer kvinderne op efter ni uger er blindede.

Svagheder

Alle deltagere er rekrutteret i klinikker for lavindkomst indbyggere. Forskelle i socioøkonomiske og kulturelle data kan gøre resultater mindre overførbare til almen praksis i Danmark.

Kontrolgruppen bestående af ikke-ammende kvinder kan være svære at bruge til sammenligning med cases, da der ikke kan laves mælkeprøver og jf. øvrige artikler ofte er Candida naturligt forekommende hos ammende kvinder modsat ikke-ammende.

Ni-ugers opfølgning er kun per telefon, og diagnostik beror på den enkelte kvindes fortælling om symptomer på svamp.

Det er muligt at de positive podninger fra brysterne, kan skyldes kontaminering fra det diende barn, da spædbørn ofte har Candida som en del af deres mundflora.

Konklusion

Studiet peger mod, at der hos ikke ammende kvinder ikke forekommer svamp på brystet.

Kolonisering med Candida 2 uger post partum giver større risiko for symptomer på svamp 9 uger post partum.

Der ser ud til at være en sammenhæng mellem tidlig brug af flaske og forekomst af svamp på bryst og i brystmælk. I studiet mistænker man selve modermælkserstatningen for at være vækstmedium for Candida, for på denne måde kolonisere mor og barn.

Det tyder på, at kvinder der er koloniseret med Candida stopper med at amme tidligere end kvinder uden fund af Candida.

Vi synes studiet er veldokumenteret og grundigt. Der er dog meget fokus på resultatet vedrørende flaske, da det er her de finder en positiv sammenhæng. Den videre forklaring på dette fremstår ikke begrundet.

Andrews JI et al. The yeast connection: is Candida linked to breastfeeding associated pain? Am J Obstet Gynecol. 2007; 197: 424.e1-424.e4.

Formål

Bestemme om isolation af Candida fra ammende kvinder er associeret med selvrapporteret smerte.

Design

Prospektivt kohorte studie.

Antal

98 ammende kvinder, hvoraf 20 har symptomer (cases) og 78 er asymptomatiske (kontroller).

Setting

Maj 2004- juni 2006 i Iowa, USA.

Alle kvinder rekrutteres via en postpartum klinik.

Ved inklusion laves podning fra areola (uden afvaskning), podning fra barnets mundhule, samt manuel udmalkning af mælk. Alle prøver dyrkes herefter. Der tilsættes jern til mælken.

Cases inkluderes med symptomerne skarp, skydende smerte i et/begge bryster.

Resultater

Der findes Candida i podning og/eller mælk hos 6/20 (30%) af de med symptomer og hos 6/78 (8%) hos de uden symptomer. $p=0,015$.

Relativ risiko for fund af Candida hos symptomatiske vs. asymptomatiske beregnes til 3,9 (95% CI: 1,4-10,8) Der er en signifikant øget risiko for fund af Candida ved symptomer.

Hos 70% af kvinderne med symptomer var der ikke fund af Candida.

Hos alle kvinder med positiv dyrkning fandt man også Candida i barnets podning fra mundhulen.

S. Aureus fandtes hos 25% med symptomer og hos 20% uden symptomer. Der er ingen signifikant forskel mellem grupperne.

Styrker

Man har dyrket mælken både med og uden jern. De kvinder der havde brugt antimykotika de seneste to uger, blev ekskluderet.

Svagheder

Der oplyses ikke om de positive dyrkninger er fra mælk eller hudpodning. Dette gør det sværere at benytte resultaterne ift. diagnostik i praksis. Hvis alle positive dyrkninger er fra hudpodning, kunne det pege i retning af at undersøgelse af mælken er unødvendig.

Idet der ikke afvaskes eller tages andre forholdsregler ift. podning fra areola, er der også i dette studie en relativt stor risiko for kontaminering fra barnets mundflora.

Studiet er forholdsvis lille, med kun 20 personer i casegruppen, hvilket gør resultaterne mere usikre.

Konklusion

Artiklen viser, at der kan være en association mellem kolonisering med Candida og smerter relateret til amning.

Der ses øget risiko for fund af Candida hvis kvinden har symptomer i forbindelse med amning. Hos langt de fleste kvinder med symptomer findes dog ingen Candida.

På grund af den lille case-gruppe samt uigennemsigthed ift. positiv prøve fra hud kontra mælk, finder vi artiklen med nogle problemstillinger, men resultaterne er signifikante.

Amir LH et al. Candida albicans: is it associated with nipple pain in lactating women? Gynecol Obstet Invest. 1996; 41: 30-34

Formål

Bestemme om Candida albicans har en patogen rolle hos ammende kvinder med vedvarende brystmerter.

Design

Prospektivt kohortestudie.

Antal

Deltagerne fordeles i tre grupper:

1. 61 ammende kvinder mindst to uger post partum, med symptomer fra mindst et bryst i mindst en uge. Kvinderne rekrutteres via en ammeklinik.
2. 65 ammende kvinder uden brystmerter. (37 fra Ammende mødres forening, 21 fra kvindesundhedscenter og 7 fra postpartum undersøgelse).
3. 31 ikke ammende kvinder, bestående af ammevejledere og andre ansatte i ammeklinik.

Setting

Fra sept 1992- oktober 1993. Australien.

En case-deltager ekskluderes hvis mor eller barn er behandlet med antimykotika (ukendt tidshorisont), eller hvis der er eksem på et bryst. Kvinder med smerter man mente skyldtes et mekanisk ammeproblem, blev også ekskluderet.

Alle kvinder podes fra areola efter afvask. Mælken håndudmalkes. Den første mælk kasseres ikke. Der podes fra barnets mundhule.

Der tilsættes ikke jern til mælken.

Resultater

11 (19%) ammende kvinder med symptomer har positiv dyrkning med Candida. Således blev der ikke fundet Candida hos 81% af de symptomatiske kvinder.

To (3%) ammende kvinder uden symptomer havde en positiv dyrkning med Candida. Der er en statistisk signifikant forskel i forekomsten af Candida mellem de to grupper. ($p < 0,01$)

Der fandtes Candida hos barnet hos 10 af 11 kvinder med Candida.

Ingen vækst af Candida hos de ikke ammende kvinder.

Positiv podning af *S. aureus* fra hud eller mælk hos 25 (42%) med symptomer, mod 3 (5%) uden symptomer. Der var signifikant association mellem vækst af *S. aureus* og det at have en fissur på areola/brystvorte.

Alle ammende kvinder med symptomer (også de uden positiv dyrkning for Candida), blev behandlet med topikal miconazol gel til bryst, samt peroralt nystatin. Deres børn blev behandlet med miconazol gel til mundhulen. Til opfølgning en uge efter behandling var smerternes sværhedsgrad faldet signifikant.

Styrker

Der er ikke-ammende kvinder med. Dette kan belyse forekomsten af Candida hos ikke-ammende kvinder.

Stort antal deltagere i studiet.

Svagheder

Et lidt ældre studie, som formentlig er grunden til at de dyrkningsmedier der er brugt, ikke er set benyttet i andre studier, muligvis fordi der er tilkommet bedre medier siden studiet blev lavet.

Der tilsættes ikke jern til mælken.

Som i andre artikler kan det dreje sig om kontaminering med Candida fra barnets mund til moderens bryst. Mange spædbørn har trøske.

Man har forsøgt at ekskludere de kvinder med symptomer, hvor man mente smerterne var på baggrund af et mekanisk problem. Andre studier (5) peger på at de fleste tilfælde med brystmerter skyldes et mekanisk ammeproblem. Det er derfor ikke sikkert at man har kunnet ekskludere alle de rigtige inden studiets opstart.

Der findes oftere *S. aureus* hos kvinder med en fissur. Dette er også genfundet i andre studier (1).

Konklusion

Der er en signifikant association mellem brystmerter og fund af Candida. Dog findes der ikke Candida hos de fleste ammende kvinder med brystmerter.

Der er i andre artikler (5) beskrevet at antimykotika har en antiinflammatorisk og antibakteriel effekt, hvilket kunne forklare den behandlingseffekt man ser i dette studie.

Vi synes studiet svaghed er at der er kommet nye undersøgelsesmetoder siden. Udover dette finder vi studiet veludført og med grundig diskussion og samtidig undersøgt effekt af behandling.

Betts RC et al. It's not yeast: Retrospective cohort study of lactating women with persistent nipple and breast pain. Breastfeeding medicine. 2021; 16(4): 318-324

Formål

Undersøge erfaringer fra en ammeklinik som modtog henvisninger på patienter med behandlingssvigt efter antimykotisk behandling.

Design

Retrospektiv journalgennemgang.

Antal

25 ammende kvinder.

Setting

Ammeklinik i USA, med inklusion af deltagere fra juli 2016-august 2019.

Alle deltagere havde været i behandling med antimykotika uden effekt og henvist fra ammevejleder, gynækolog eller som selvhenvender.

25 ammende kvinder blev inkluderet i studiet efter gennemgang af deres journalmateriale.

Endelig diagnose beroede på anamnese, objektiv undersøgelse, samt dyrkning af mælk (fra fire kvinder). Desuden stansebiopsi fra en og finnålsbiopsi fra en anden kvinde.

Symptomer der havde ført til antimykotisk behandling i første omgang, var brystvorte/brystsmerter, hvidlig læsion på brystvorte og/eller vedvarende rødme af huden. Der var behandlet både med topikal og/eller systemisk antimykotika.

Resultater

Ingen af kvinderne blev diagnosticeret med Candida. (Baseret på negative dyrkninger og objektiv undersøgelse).

Følgende diagnoser blev foreslået:

1. Subakut mastit (dybe smerter i brystet, evt mælkekner og ømhed): 8 kvinder.
Behandling: Makrolid antibiotikum i fire-seks uger.
2. Multifokal- eller brystvorteblæne: 6 kvinder.
Behandling: Glukokortikoid creme i to uger.
3. Dermatit/eksem: 6 kvinder.
Behandling: Glukokortikoid creme i to uger.
4. Karspasm: 2 kvinder.
5. Mælkeskorpe: 1 kvinde.
6. Hyperlaktation: 1 kvinde.
7. Postpartum depression: 1 kvinde.

Alle kvinder oplevede bedring eller helbredelse på behandling inden 42 dage.

Svagheder

Retrospektivt studie, journalgennemgang og ingen mulighed for intervention. Teksten er skrevet på en måde, hvor det kan være svært at gennemskue at det er en journalgennemgang. Det fremgår dog tydeligt af metodeafsnittet.

Patientgruppen med 25 deltagere er ikke stor.

I artiklen argumenteres der for at antimykotika er vist at have en udtalt antiinflammatorisk og antibakteriel effekt, hvilken kan forklare at mange kvinder oplever kortvarig effekt af disse lægemidler, selv om de som udgangspunkt ikke havde en svampeinfektion.

Styrke

En grundig gennemgang af mulige differentialdiagnoser ved bryst smerter i forbindelse med amning.

Konklusion

Man skal være opmærksom på at smerter og ubehag i forbindelse med amning kan have mange andre årsager end Candidainfektion.

Der peges på at der ofte er et mekanisk ammeproblem der giver smerterne.

Særligt ved brug af brystpumpe skal man være opmærksom på muligheden for at udvikle eksem. Dette gælder også ift. ammeindlæg og diverse cremer der bliver smurt på brysterne.

Det ville være interessant at vide, hvor mange af dem der initialt behandles for Candida, der får behandlingssvigt. Dette er dog ikke denne artikels formål.

Vi finder artiklen interessant ift. differentialdiagnostik ved symptomer hos ammende kvinder. Ift. diagnose af Candida, som vores opgaver handler om, omhandler den ikke dette emne.

Diskussion

De fleste studier vi har gennemgået, har fundet en sammenhæng mellem symptomer fra brysterne hos ammende kvinder og Candida i mælk/hud. Resultaterne er statistiske signifikante, men ikke overbevisende.

Nogle studier har også fundet Candida hos asymptomatiske ammende kvinder. Amir et al (6) samt Francis-Morrill (8) undersøger Candidaforekomst hos ikke-ammende kvinder, hvor man ikke finder vækst af Candida. Man kan derfor tænke at Candidakolonisering kun forekommer hos ammende kvinder, muligvis pga. smitte fra barnets mund. Studierne fra Amir et al(6), Andrews et al(7) og Francis-Morrill et al(8) undersøger og finder overbevisende (65% til 100% af børn fra kvinder med Candida har positiv dyrkning oralt) association mellem Candida hos barn og mor.

Candida kan derfor antages at ses som en del af normalflora hos ammende kvinder, og i specielle tilfælde medføre infektion. Opblussen med symptomer kunne fx ses ved fissurer opstået ved forkert ammeteknik eller antibiotika som ændrer den oprindelige flora.

Mange af de studier vi har gennemgået, definerer hvad de forstår ved symptomer på Candida. Det eneste studie der undersøger statistisk sammenhæng mellem symptomer og positiv dyrkning er Francis-Morill et al (3). De konkluderer at to eller flere symptomer giver høj sandsynlighed for positiv dyrkning. Disse symptomer kan være varierende symptomer fra brystvorten (ømhed, smerte, brændende fornemmelse), stikkende smerter i brystet, skinnende og/eller skællende hud på areolae. Symptomer med størst positiv prædiktiv værdi er skinnende og/eller skællende hud samt bryst smerter. Artiklen argumenterer for at positiv prædiktiv værdi for sidstnævnte symptomer er så høj, at mikrobiologisk tests kan undlades.

Mikrobiologisk undersøgelse af forekomsten af Candida hos ammende kvinder med symptomer er omstændelig med grundig afvask af mammae, håndudmalkning hvor første mælk kasseres, opbevaring på køl samt hurtig transport til en mikrobiologisk afdeling. Dette kan være svært at se muligt i vores hverdag i almen praksis.

Vi har kontaktet mikrobiologisk vagthavende AUH per telefon og undersøgt mulighed for diagnosticering af Candida. Gærsvampe kan undersøges med hudpodning sendt som ESwab til dyrkning. Resistens undersøges kun hvis det specifikt ønskes. Mælk kan ikke indsendes fra almen praksis til mikrobiologisk undersøgelse, men kun fra sygehusregi. Vi har ligeledes adspurgt en jordemoder fra ammeklinikken AUH om hvorvidt de poder eller undersøger mælk ved mistanke om brystsvamp hos ammende kvinder. Dette gøres kun ved mistanke om bakteriel mastit, samt prøver fra abscesser i mammae.

På grund af den sparsomme styrke i evidensen for forekomst af Candida hos ammende kvinder med symptomer, må man i praksis grundigt overveje differentialdiagnostik. Mange af de studier (2, 3, 5, 6, 7) vi har gennemgået konkluderer trods signifikant evidens, at andre årsager end Candida kan give symptomer som ligner Candidainfektion. Her skal specielt overvejes infektion med *S. aureus* (6, 7) og særligt problemer med ammeteknik. Øvrige differentialdiagnoser kunne være eksem, bakteriel mastit, brystvorteblæner, karspasmer/Raynaud. Sjældnere årsager kunne være mælkeskorpe, hyperlaktation, postpartum depression. (5)

Da problemer med ammeteknik ofte er årsag til symptomer hos ammende kvinder, bør en del af behandlingen bestå af undervisning i god ammeteknik, fx gennem sundhedsplejen.

Diagnosticering af brystsvamp beror i almen praksis på anamnese og objektive makroskopiske fund. Der behandles derfor ofte med topikal antimykotika uden mikrobiologisk sikker diagnose. I studiet af Amir et al (6) behandles alle med symptomer uanset dyrkningsfund. Alle oplever bedring i symptomer. Om dette skyldes effekt af medicinsk behandling eller naturens gang er ikke til at sige. Betts et al (5) beskriver at *S.aureus* er vist at være påvirkelig af antimykotika, samt at antimykotika har en antiinflammatorisk effekt. Ifølge www.pro.medicin.dk angives Miconazol at virke antibakterielt mod visse grampositive stave og kokker.

Ovenstående kan derfor være grunden til, at mange patienter oplever effekt af topikal behandling med Miconazol, selv om der ikke er tale om infektion med Candida. Grundet resistensproblematik (omfanget er uklart) bør der ikke behandles med antimykotika uden mistanke om svamp, men mange patienter efterspørger en hurtig løsning på ammeproblemer, og har svært ved at overskue og gennemføre den lange proces ammevejledning er. Man kan derfor overveje kontakt til ammevejleder samtidig med opstart af Miconazol. Sundhedsstyrelsen anbefaler at mor og barn behandles samtidigt, samt at ammeindlæg skiftes hyppigt, vask af sengetøj, undertøj og håndklæder, samt kogning af sutter, suttebrikker, sutteflasker mv (9).

Ved behandlingssvigt ved brug af Miconazol skal der være fokus på ammeteknik og differentialdiagnoser skal overvejes (se ovenfor). Systemisk behandling af brystsvamp bør overvejes nøje grundet risiko for bivirkninger hos både mor og barn. Der er stor udskillelse af fluconazol i modermælk og dette skal kun gives efter nøje overvejelse. (www.pro.medicin.dk). Desuden risiko for resistensudvikling og interaktioner (0).

Både instruks fra Region Sjælland samt e-Dok Horsens vedrørende brystsvamp beskriver behandling med danskvand (pH 4,8) hos både mor og baby. Teorien er at det gør miljøet surt og derved hæmmer vækst af Candida. Vi har ikke undersøgt den nærmere evidens for dette.

Lægehåndbogen har ingen artikler der omhandler brystsvamp hos ammende kvinder, men en artikel om svampeinfektion i munden.

Styrker og svagheder ved vores opgave:

Under udvælgelse af artikler skete første sortering på baggrund af overskrifter. I den forbindelse kan relevante artikler være frasorteret såfremt artiklens overskrift ikke har været repræsentativ for indholdet.

Ift. søgning af litteratur valgte vi at søge på "Candida albicans" fremfor "Candida". Dette pga. Candida albicans er den hyppigste årsag til brystsvamp, samt at vi ellers ville få mange irrelevante hits.

Klinisk vejledning til brug i almen praksis

Mistanke om brystsvamp hos kvinder som ammer

Amning, særligt indtil 3 mdr. efter fødsel.

- Symptomer: smerter, skinnende og/eller skællende hud på areolae.

Objektiv undersøgelse

- Hud inkl. sårddannelser, skinnende og/eller skællende hud på areolae, eksemforandringer, Raynaud, mælkeskorper, rødme, varme mv.
- Mammavæv: obs mastit, obs mælkekner.
- Almen tilstand inkl. temperatur, evt. crp.
- Undersøg baby for trøske.

Behandling

1. Sikre korrekt ammeteknik. Aftal gerne ved første konsultation kontakt til sundhedsplejerske eller ammevejleder. Støtte til fortsat amning.
2. Paracetamol til mor.
3. Dansk vand duppes på både papil/areolae, samt oralt til baby. Omdiskuteret evidens.
4. Medicinsk behandling kun indiceret ved både smerter samt skinnende og/eller skællende hud på areolae. Lokal behandling med Miconazol fx Brentan til både mor og baby. 4 gange dagligt, minimum 14 dage og gerne 1-2 uger efter symptomfrihed.
 - a. Obs baby < 4 mdr.: Nystatin til baby, men azol til mor grundet antiinflammatorisk og antibakteriel effekt.
5. Instruktion i hyppigt skift af ammeindlæg, vask af sengetøj, undertøj og håndklæder ved 60 gr, samt kogning af sutter, suttebrikker, sutteflasker mv.
- 5.6. Asymptomatisk trøske hos baby, uden symptomer hos mor er ikke behandlingskrævende for baby.

formaterede: Skrifttype: (Standard) Times New Roman

Behandlingssvigt

- Korrekt ammeteknik?
- Differentialdiagnostik.
- Podning fra areolae. ESwab, påføres ønske om resistensbestemmelse på WebReq.
- Systemisk behandling med Fluconazol fx 150-200mg ego, eller 150mg dag 1 og 100mg dag 2 og 3. Uenighed om behandlingsdosis og varighed.

Konklusion

De fleste studier vi har gennemgået, har fundet en sammenhæng mellem symptomer fra brysterne hos ammende kvinder og Candida i mælk/hud. Undersøgelser finder en statistisk signifikant sammenhæng, men den kliniske betydning er ikke overbevisende. Nogle studier har også fundet Candida hos asymptomatiske ammende kvinder.

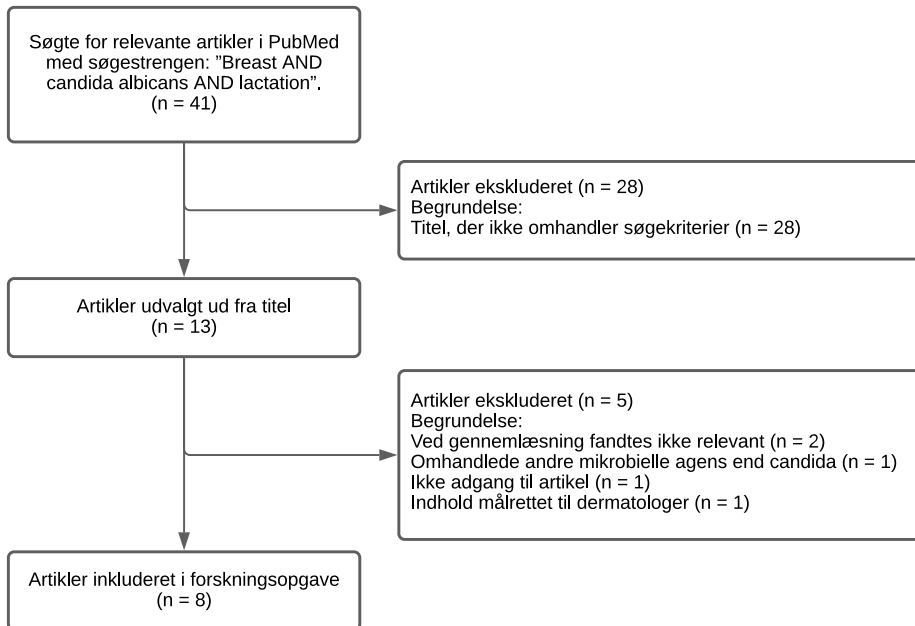
Det er vigtigt, hos ammende kvinder med symptomer, at overveje differentialdiagnostik og råd om ammeteknik etc.

Referencer:

0. [Candidiasis \(ssi.dk\)](#)
1. Carmichael AR and Dixon JM. Is lactation mastitis and shooting breast pain experienced by women during lactation caused by *Candida albicans*? *The Breast*. 2002; 11: 88-90
2. Kaski K and Kvist LJ. Deep breast pain during lactation: a case-control study in Sweden investigating the role of *Candida albicans*. *International Breastfeeding Journal*. 2018; 13: 21
3. Francis-Morill J et al. Diagnostic value of signs and symptoms of mammary candidosis among lactating women. *J Hum Lact*. 2004; 20(3): 288-295
4. Hale TW et al. The absence of *Candida albicans* in milk samples of women with clinical symptoms of ductal candidiasis. *Breastfeeding Medicine*. 2009; 4(2): 57-61
5. Betts RC et al. It's not yeast: Retrospective cohort study of lactating women with persistent nipple and breast pain. *Breastfeeding medicine*. 2021; 16(4): 318-324
6. Amir LH et al. *Candida albicans*: is it associated with nipple pain in lactating women? *Gynecol Obstet Invest*. 1996; 41: 30-34
7. Andrews JI et al. The yeast connection: is *Candida* linked to breastfeeding associated pain? *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197: 424.e1-424.e4.
8. Francis-Morill J et al. Risk factors for mammary candidosis among lactating women. *JOGNN*. 2005; 34: 37-45
9. [Amning – en håndbog for sundhedspersonale \(sst.dk\)](#) s. 170

Bilag

Bilag 1:



Bilag 2:

Forfatter, år	Setting	N	Design/formål	Resultater	Styrker/svagheder	Konklusion(-er)
Hale TW et al 2009	Certificerede ammekonsulenter og egen læge. Texas, USA	16 cases 18 kontroller	Tværsnitsundersøgelse. 4. Tilstedeværelse af Candida ved symptomatiske og asymptomatiske ammende kvinder. 5. Ny metode til at detektere Candida (1->3)beta-D-glucan 6. Vækst og udvikling af ren stamme c.albicans (fra laboratorium) i mælk med/uden jern tilsat.	4. Candida hos 3,1% (1/32) af symptomatiske cases. Ingen Candida påvist hos asymptomatiske kontroller. 5. Med den nye metode (1->3)beta-D-glucan fandt man Candida hos 12,5% (4/32) hos kvinder med symptomer. Blandt kontroller detekterede man Candida hos 25%. 6. Human mælk er godt vækstmedie for c.albicans. Tilsat jern øger væksten.	Aseptisk teknik. To modaliteter til at undersøge forekomst af Candida. Få deltagere i studiet. Symptomer som del i inklusionskriterier meget individuelle og subjektive.	Studiet har ikke kunnet påvise Candida trods symptomer. Mælk hæmmer ikke vækst af Candida. Jern øger væksthastighed af Candida albicans.
Carmichael AR and Dixon JM 2002	Litteraturgennemgang	9 studier indgår	Undersøge om Candida er en signifikant årsag til problemer med amning samt om medicin mod svamp har en plads i behandlingen af smerter under amning.	Ingen evidens for Candidas rolle ved problemer/smerter under amning. Studiet viser s.aureus kan være årsag til smerter.	Lang studieperiode. Få patienter i studierne. Mangler metodeafsnit. Studierne gennemgås ikke systematisk.	Manglende evidens for at Candida er årsag til smerter.

Kaski K and Kvist LJ 2018	Ammeklinik ved distrikthospital i Sydsverige	35 cases (ammende med symptomer) 35 kontroller (ammende uden symptomer)	Case-control-studie. Tester hypotesen om, at ammende kvinder med typiske symptomer på svamp (cases) har vækst af Candida albicans i mælken signifikant hyppigere end ammende kvinder uden symptomer (kontroller).	8/35 (23%) af cases har vækst af Candida i brystmælk. Ingen vækst hos kontroller. $p < 0,01$. På trods af statistisk signifikant forskel er der en stor andel af cases som trods symptomer ikke har positiv dyrkning. Blandt patienter i casegruppen var der ikke signifikant forskel i sværhedsgrad af symptomer vurderet mellem dem med og uden vækst af Candida.	Sammenlignelige cases og kontroller. Optimal prøvetagning. Selektionbias?	Kliniske symptomer eller dyrkning kan ikke sikkert stille diagnosen Candida albicans. 23% af symptomatiske kvinder har vækst af Candida i brystmælk, signifikant forskel til asymptomatiske.
Francis-Morrill et al. 2004	Spædbarnsklinik, Reno, Nevada, USA	100 ammende kvinder	Prospektivt kohortestudie. Evaluerer sensitivitet, specificitet, positiv prædiktiv værdi og likelihood ratio ved symptomer på Candida og fund af Candida på bryst eller i mælk hos ammende kvinder.	2 eller flere symptomer har højst sandsynlighed for at have positiv mikrobiologisk test ($PPV > 50\%$, $LR > 5$). Hvis disse symptomer indeholder skinnende eller skællende hud på areola/papil sammen med brystmerter er $PPV > 70\%$, $LR > 10$.	Blindet interviewer. Mange inkluderede. 9 ugers opfølgning kun telefonisk uden undersøgelse eller mikrobiologisk us. Selektionsbias og manglende styrkeberegning.	Symptomer og tegn på brystsvamp kan være en hjælp for klinikerne til at beslutte sig for behovet for mikrobiologiske prøver. $AQPPV > 70\%$ ved symptomer med skinnende eller skællende hud på areola/papil sammen med brystmerter.
Francis-Morrill J et al 2005	Spædbarnsklinik, Reno, Nevada, USA	Cases: 100 ammende kvinder. Kontroller: 40 ikke-gravide og ikke-ammende kvinder.	Prospektivt kohortestudie. Finde forekomsten af kolonisering med Candida hos ammende kvinder med eller uden symptomer. Identificere risikofaktorer for kolonisering med Candida samt sammenhæng mellem kolonisering og amning 9 uger post partum.	Ingen positive dyrkninger med Candida i kontrolgruppen. 23% i casegruppen dyrkes Candida. Ud af disse 23%, har 20 (87%) symptomer på svamp	Stor casegruppe. Podning fra alle cases og kontroller. Studiepopulation ikke sammenlignelig med danske forhold.	Candidakolonisering giver øget risiko for symptomer. Hos ikke ammende kvinder forekommer ikke svamp på brystet. Kvinder der er koloniseret med

				<p>mellem uge 2 og 9 post partum.</p> <p>Hos 65% kvinder med Candida findes også Candida hos barnet.</p> <p>Risikofaktorer for kolonisering af mater: Brug af flaske de første to uger post partum.</p> <p>Statistisk signifikant forskel mellem tidligt ammestop og fund af Candida.</p>	<p>Opfølgning pr telefon uden mikrobiologisk us.</p>	<p>Candida stopper med at amme tidligere end kvinder uden fund af Candida.</p>
<p>Andrews JI et al. 2007</p>	<p>Postpartumklinik, Iowa, USA</p>	<p>20 cases (symptomatiske)</p> <p>78 kontroller (asymptomatiske)</p>	<p>Prospektivt kohortestudie.</p> <p>Bestemme om isolation af Candida fra ammende kvinder er associeret med selvrapporeret smerte.</p>	<p>Candida hos 6/20 (30%) af de med symptomer og hos 6/78 (8%) hos de uden symptomer. $p=0,015$.</p> <p>Signifikant øget risiko for fund af Candida ved symptomer.</p> <p>Alle kvinder med positiv dyrkning fandt man også Candida i barnets podning fra mundhulen.</p> <p>S. Aureus fandtes hos 25% med symptomer og hos 20% uden symptomer. Der er ingen signifikant forskel</p>	<p>Mælk dyrket både med og uden jern. De kvinder der havde brugt antimykotika de seneste to uger, blev ekskluderet.</p> <p>Stor risiko for kontaminering fra barn.</p> <p>Lille studiepopulation</p>	<p>Mulig association mellem kolonisering med Candida og smerter relateret til amning.</p> <p>Hos langt de fleste kvinder med symptomer findes dog ingen Candida.</p>

Amir LH et al. 1996	Ammeklinik, Australien	61 cases (ammende, symptomer) 65 kontroller (ammende, asymptomatiske) 31 kontroller (ikke-ammende)	Prospektivt kohortestudie. Bestemme om Candida albicans har en patogen rolle hos ammende kvinder med vedvarende brystmerter.	19% ammende kvinder med symptomer har positiv dyrkning med Candida. Signifikant forskel $p < 0,01$ ift. asymptomatiske, ammende kvinder. Candida hos barnet hos 10 af 11 kvinder med Candida. Ingen vækst af Candida hos de ikke ammende kvinder. Positiv podning af S. aureus fra hud eller mælk hos 25 (42%) med symptomer, mod 3 (5%) uden symptomer. Signifikant fald i smerteværhedsgrad efter antimykotisk behandling uanset dyrkningssvar.	Mange deltagere. Ældre studie. Tilsættes ikke jern under dyrkning. Mulig kontaminering fra barnets mund pga. manglende afvask inden prøvetagning. Eksklusionsbias.	Signifikant association mellem brystmerter og fund af Candida. Dog findes der ikke Candida hos de fleste ammende kvinder med brystmerter.
Betts RC et al. 2021	Ammeklinik, USA	25 ammende kvinder, antimykotika uden effekt.	Retrospektiv journalgennemgang. Undersøge erfaringer fra en ammeklinik som modtog henvisninger fra patienter med behandlingssvigt efter antimykotisk behandling.	Ingen af kvinderne blev diagnosticeret med Candida. 7 andre differentialdiagnoser.	Grundig gennemgang af mulige differentialdiagnoser. Retrospektivt studie. Lille studiegruppe.	Opmærksomhed på differentialdiagnostik.