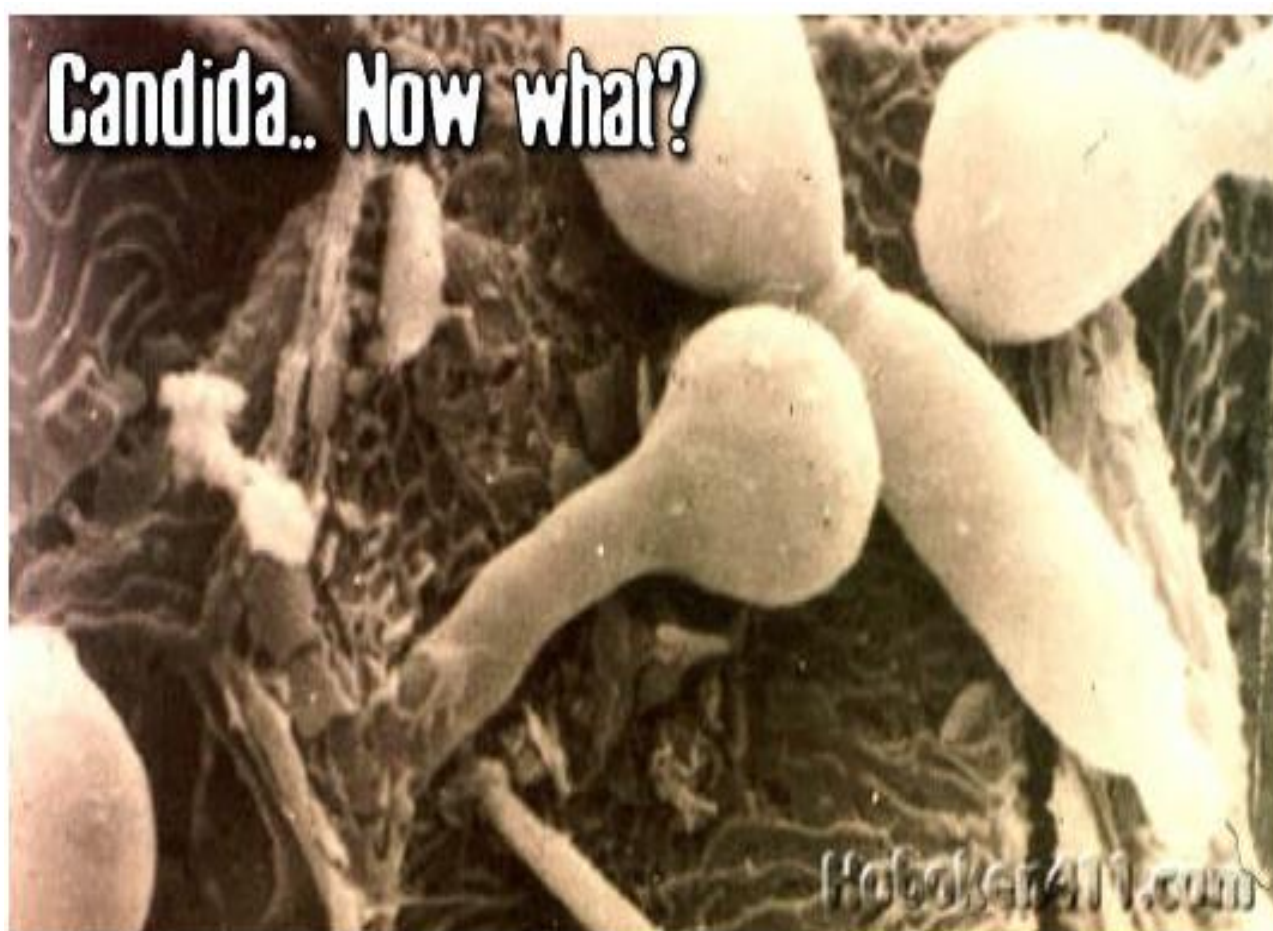


# Vaginal candidiasis - peroral versus vaginal behandling -

*Er der bedre effekt af peroral behandling frem for intravaginal behandling af dyrkningsverificeret vulvovaginal candidainfektion (VVC) målt på symptomlindring og dyrkningskontrol.*



Forskningstræningsopgave januar 2015

Udarbejdet af

Kristina Møllnitz Galsgaard

Mia Sindberg Skov-Madsen

Vejleder

Hanne Nørgaard Heje

## Baggrund

Vulvovaginal candidainfektion (VVC) er en hyppig henvendelsesårsag i almen praksis. 75 % af alle kvinder får VVC i løbet af deres levetid. Hver anden kvinde får mere end to infektioner. Recidiverende infektion opleves af op til 5 %.<sup>1</sup>

I omkring 80 % af VVC tilfældene er agens gærsvampen *Candida Albicans*. Denne findes som del af normalfloraen i vagina hos omkring 30 % af kvinder i den fertile alder. Af andre agens til VVC kan nævnes *Candida Glabrata* (12 %) og *Candida Tropicalis* (5 %).

Disponerende faktorer til VVC er bl.a. antibiotisk behandling, steroidbehandling, immundefekter, graviditet samt diabetes. Det diskuteres fortsat, om stort sukkerindtag via kosten og kvindens cyklus er selvstændige disponerende faktorer. Sidstnævnte sandsynligvis på grund af pH-ændring i vagina op til menstruationen. *Candida* trives fortrinligt ved relativ højt pH omkring 7.<sup>2</sup>

Kvinder med symptomatisk VVC henvender sig ofte med en eller flere af følgende klager: Kløe og svie i vulva og vagina, dyspareuni, dysuri, vaginal tørhed, rifter ved introitus, rødme og hvidligt, grynet udflåd. Symptomerne opstår oftest akut og udvikler sig over få dage. Klinisk findes ofte vulvovaginalt erythem, ændret vaginalsekret, vulnerable og ødematøse slimhinder.

De gængse behandlingsmetoder er lokal eller systemisk behandling med et azolpræparat. Som lokalbehandling benyttes clotrimazol eller miconazol i form af creme og/eller vagitorier.<sup>3</sup> Som systemisk behandling benyttes fluconazol eller itraconazol hovedsagelig til oral brug.<sup>4</sup> Der anbefales ikke partnerbehandling, medmindre denne har symptomer på candidainfektion. Systemisk behandling frarådes til gravide.

Symptomgivende VVC er ofte til stor gene og ubehag for patienten. Tid fra behandling til første symptomlindring samt tid til total symptomophør bør derfor være en tungtvejende faktor for både patienten og behandleren, når der træffes valg om behandlingsregime. Bivirkningsprofilen bør desuden have sig i mente. Man kan endvidere overveje om samfundsomkostninger til behandling, og patientens præference skal medinddrages i valg af behandling.

Vi ønsker gennem foreliggende litteratur at belyse, om der er bedre effekt af oral behandling frem for intravaginal behandling af dyrkningsverificeret vulvovaginal candidainfektion (VVC) målt på symptomlindring, klinik og dyrkningskontrol. Efterfølgende vil vi via diskussion af artiklerne forsøge at perspektivere relevante konklusioner til brug i almen praksis.

## Materiale og metode

Denne forskningsopgave er et litteraturstudie. Artiklerne, som underbygger studiet er fundet ved søgning i den internationale medicinske database PubMed.

---

<sup>1</sup> Lægehåndbogen, <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/gynaekologi/tilstande-og-sygdomme/infektioner/candida-vaginit/>

<sup>2</sup> "Gynækologi", Bent Ottesen et. al, Munksgaard Danmark, 3. udgave, 2005.

<sup>3</sup> <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/grupper/137030>

<sup>4</sup> <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/137035>

Vi havde på forhånd valgt, at inklusionskriterierne for artiklerne var, at de sammenlignede oral og intravaginal behandling af dyrkningsverificeret vulvovaginal candidainfektion (VVC).

Vi ekskluderede artikler omhandlende gravide, ammende eller kvinder med kroniske sygdomme.

Vi valgte kun at bruge engelsk- og dansksprogede artikler.

Vi søgte artikler på PubMed ved at bruge søgeordene "vaginal candida". Derefter udvalgte vi Mesh Terms og brugte disse til at søge efter yderligere relevante artikler. Derfra søgte vi på "related citations". Vi udvalgte relevante artikler til primær gennemlæsning af begge projektdeltagere. De artikler, som begge deltagere fandt relevante, og som samtidig levede op til inklusionskriterierne, blev gennemgået nærmere. Slutteligt udvalgte vi de artikler, som sammenlignede oral med intravaginal behandling, og som højst sammenlignede 2 præparater.

## Resultater

### Artikelsøgning

Vi søgte artikler på PubMed. Vi brugte primært søgeordene "vaginal candida", som gav 117 hits. Ud fra gennemgang af disse hits blev det klart, at flere artikler i stedet brugte udtrykket "vaginal candidiasis". Vi valgte dernæst dette som primært søgeord, hvilket gav 739 hits. Ud fra disse artikler fandt vi Mesh Terms "candidiasis, vulvovaginal/drug therapy", hvilket gav 897 hits. Ved gennemlæsning af abstracts udvalgte vi de artikler, der omhandlede vores forskningsspørgsmål og søgte derefter videre på "related citations". Herfra udvalgte vi til sidst de artikler, som på bedste vis sammenlignede oral og intravaginal behandling af dyrkningsverificeret vulvovaginal candidainfektion (VVC).

De udvalgte artikler blev gennemlæst af begge forfattere, som vurderede artiklerne i forhold til inklusionskriterierne. Uenigheder om artikelinklusionen eller databehandlingen blev løst ved diskussion mellem forfatterne.

Nogle studier undersøgte flere forskellige orale og intravaginale behandlinger. Vi valgte kun at inddrage disse artikler, såfremt effekten af hvert enkelt præparat selvstændigt blev vurderet i forhold til de øvrige.

Vi ekskluderede artikler omhandlende gravide, ammende eller kvinder med kroniske sygdomme. Nogle artikler blev fravalgt pga. mangelfuld statistik.

Vi valgte kun at bruge engelsk- og dansksprogede artikler.

Vi medtog kun in vivo studier.

Vi endte op med 16 relevante artikler.

Ved yderligere gennemlæsning ekskluderede vi artikler, som sammenlignede mere end to præparater.

Data fra de 8 artikler, som scorede højest i forhold til opfyldelse af kriterierne, blev brugt som grundlag for videre analyse.

Se tabel 1, 2 og 3.

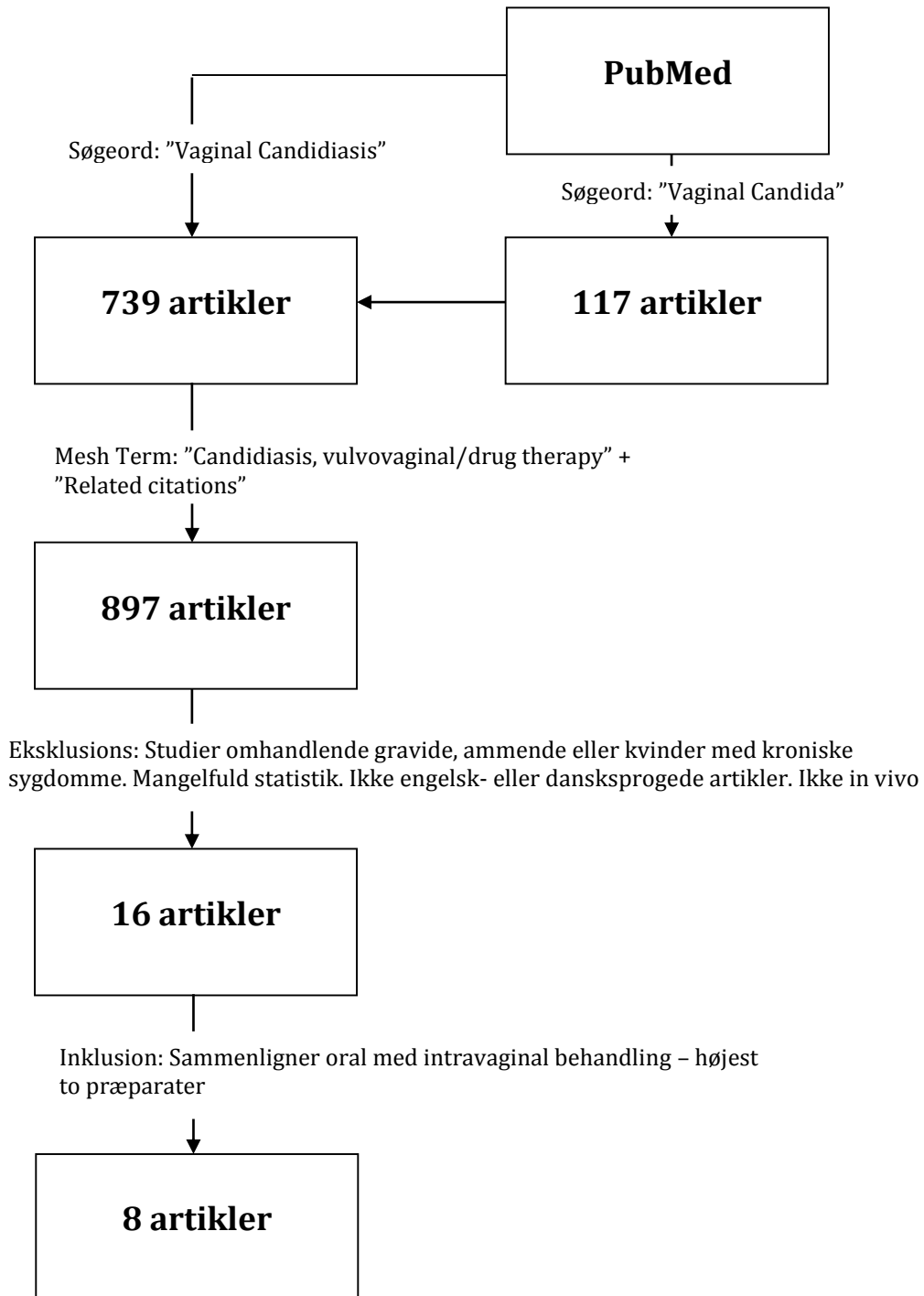
**Tabel 1**  
**- Inkluderede artikler –**

	År	Forfatter	Titel	N	Kommentarer	Resultater og konklusion
1	2007	The Cochrane Collaboration.	Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush).		Oral behandling dyrere end intravaginal – ej tilfældet I Danmark.	Ikke signifikant forskel mellem intravaginal og oral behandling. Patienterne foretrækker oral behandling. Få bivirkninger – mest alvorlige ved oral behandling.
• 2	2005	Seidman et all.	An evaluation of butoconazole nitrate 2% Site Release® vaginal cream (Gynazole-1®) compared to fluconazole 150 mg tablets (Diflucan ®) in the time to relief of symptoms in patients with vulvovaginal candidiasis.	181	Valid.	Hurtigere symptomlindring ved intravaginal end behandling. Ellers fandtes behandlingerne ligeværdige. Få bivirkninger uanset behandlingsregime.
• 3	1992	Tobin et all.	Treatment of vaginal candidosis: A comparative study of the efficacy and acceptability of itraconazole and clotrimazole.	214	Valid. Stort frafald.	Ikke signifikant forskel mellem intravaginal og oral behandling. Patienterne foretrak oral behandling.
• 4	1995	Sobel et all.	Treatment of vaginal candidosis: A comparative study of the efficacy and acceptability of itraconazole and clotrimazole.	429	Valid. Sammenligner effekt af behandling, afhængig af hvor mange tidligere infektioner man har haft.	Ikke signifikant forskel på intravaginal or oral behandling. Recidiverende VVC findes sværere at behandle end simpel VVC. Få bivirkninger uanset behandlingsregime.
• 5	1990	Van Heusden et all.	Single-dose oral fluconazole versus single-dose topical miconazole for the treatment of acute vulvovaginal candidosis.	99	Valid. Dobbelt blindet (dummy).	Ikke signifikant forskel på intravaginal og oral behandling. Få bivirkninger uanset behandlingsregime.
6	2011	Sekhvat et all.	Oral fluconazole 150 single dose versus intra-vaginal clotrimazole treatment of acute vulvovaginal candidiasis.	142	Uklar. Mangelfuld statistik.	Oral behandling signifikant bedre end intravaginal. Få bivirkninger uanset behandlingsregime.
7	2006	Coric et all.	Fluconazole versus 3-day clotrimazole in the treatment of sporadic and recurrent vulvovaginal candidiasis.	119	Valid. Eksklusionskriterierne ukendte.	Bedre kortsigtet symptomlindring ved oral behandling end ved intravaginal. Bedre effekt på simpel end recidiverende VVC. Patienterne foretrak oral behandling.
8	2012	Martins et all.	Efficiency of Fluconazole and Nystatin in the Treatment of Vaginal Candida Species.	114	Uklar. Opsøgte læge af anden årsag end VVC.	Ikke signifikant forskel på intravaginal og oral behandling. Få bivirkninger uanset behandlingsregime.

**Tabel 2**  
- Ekskluderede artikler -

	År	Forfatter	Titel	N	Kommentar
A	1989	G.M. Andersen et all.	A comparison of single-dose oral fluconazole with 3-day intravaginal clotrimazole in the treatment of vaginal candidiasis.	369	Ældre studie, hvis opsætning er næsten identisk med nyere studier.
B	1998	Mikamo et all.	Comparative Study on the Effectiveness of Antifungal Agents in Different Regiments against Vaginal Candidiasis.	150	Sammenligner 3 behandlinger. Dårlig statistik.
C	2004	Mending et all.	A clinical multicenter study comparing efficiency and tolerability of topical combination therapy with clotrimazole (Canesten®, two formats) with oral single dose fluconazole (Diflucan ®) in vulvovaginal mycoses.	679	Sammenligner 3 behandlinger.
D	2006	Ferahbas et all.	Terbinafine Versus Itraconazole and Fluconazole in the Treatment of Vulvovaginal Candidiasis.	44	Sammenligner 3 behandlinger.
E	1995	Mikamo et all.	Comparative Study of the Effectiveness of Oral Fluconazole and Intravaginal Clotrimazole in the Treatment of Vaginal Candidiasis.	150	Sammenligner 3 behandlinger.
F	1993	Stein et all.	Placebo-Controlled Trial of Itraconazole for Treatment of Acute Vaginal Candidiasis.	95	Sammenligner 3 behandlinger.
G	1995	Wolley et all.	Comparison of Clotrimazole, Fluconazole and Itraconazole in vaginal candidiasis.	229	Sammenligner 3 behandlinger.
H	1994	Heusden et all.	A randomized, comparative study of a single oral dose of fluconazole versus a single topical dose of clotrimazole in the treatment of vaginal candidosis among general practitioners and gynaecologists.	693	Sammenligner to forskellige speciallægegrupperes behandlingsvalg.

Tabel 3  
- Artikelselektion -



## Studiegennemgang

Studierne er ikke entydige i forhold til, hvorvidt oral eller intravaginal behandling for VVC bør være førstevalg.

Af oral behandling har næsten alle studierne brugt fluconazol 150 mg som engangsdosis. Studie 8 har dog givet to doser med en uges interval. Studie 3 har som det eneste studie brugt oral itraconazol 200 mg x 2 givet samme dag.

Som intravaginal behandling blev der brugt flere forskellige præparater i forskellige behandlingsvarigheder. 4 studier brugte clotrimazol, de øvrige studier brugte henholdsvis butoconazol, miconazol og nystatin.

Studie 6 viser som det eneste studie, at oral behandling er signifikant bedre end intravaginal behandling.

Studie 5 er det eneste dobbeltblindede studie. Studiet finder ikke signifikant forskel på oral og intravaginal behandling.

Studie 7 viser signifikant bedre symptomlindring efter to uger ved oral behandling sammenlignet med intravaginal behandling. På de øvrige resultater i studie 7 findes ikke signifikant forskel mellem behandlingsregimerne.

I studie 3, 5, 6 og 7 angiver kvinderne efter endt behandling, at de fremover vil foretrække oral behandling. I ingen af studierne foretrækker kvinderne intravaginal behandling.

Studie 2 undersøger primært varigheden fra behandling til symptomlindring. Indenfor de første 48 timer er der signifikant hurtigere symptomlindring ved intravaginal behandling. Varighed til fuld remission er dog ens i begge grupper.

Studie 2 henviser samtidig til et tidligere studie, hvor 71 % af kvinderne anførte "hurtig lindring" som det vigtigste aspekt i forhold til valg af behandling. På denne baggrund hentyder forfatterne til, at intravaginal behandling formentlig foretrækkes.

I studie 3, 4 og 7 tyder resultaterne på, at recidiverende VVC tilfælde er mere behandlingsresistente end enkeltstående VVC tilfælde. Dette gælder, uanset om der behandles oralt eller intravaginalt.

Studie 8 indikerer, at oral behandling er bedre end intravaginal behandling i forhold til behandling af non-albicans VVC tilfælde.

Studierne viser generelt, at der er lav forekomst af bivirkninger til behandlingen uanset administrationsvej. Bl.a. studie 6 viser en bivirkningsforekomst på 6,9 % ved oral behandling og 4,3 % ved intravaginal behandling.

For yderlige artikelkonklusioner se bilag A-G. Vi har fravalgt at lave en sådan oversigt for artikel 1, da denne artikel i sig selv er et litteraturstudie (Cochrane).

## Diskussion

Formålet med dette studie var at gennemgå den eksisterende litteratur og afdække, om der er evidens for primært at tilråde oral fremfor intravaginal behandling af simpel VVC hos raske kvinder.

For at belyse ovenstående valgte vi at foretage et litteraturstudie. Vi fandt gennem primærsøgning i den internationale medicinske database PubMed et stort antal artikler. Vi søgte ad flere omgange på forskellige søgeord, så vi sikrede os, at alle relevante artikler blev fundet. Vi fandt på denne baggrund bl.a. et Cochrane Review fra 2007. Ved gennemlæsning af de øvrige fundne artikler noterede vi os, hvis de indgik i Cochranestudiet, hvilket også fremgår af vores artikeloversigt. På denne måde forsøgte vi at undgå bias i form af dobbeltvægtning af studierne. Vi var særlige opmærksomme på at inddrage artikler udgivet efter Cochranestudiet dog uden at gå på kompromis med kvaliteten af artiklerne.

Vores in- og eksklusionskriterier var skarpt afgrænsede, og det var derfor uproblematisk at selektere artikler ud fra disse. Vores fremgangsmåde giver ikke anledning til mistanke om selektionsbias ud fra det fremsøgte materiale. Man kan dog overveje om der foreligger publikationsbias, da studier, som ikke viser signifikant forskel på behandlingerne, måske vil have sværere ved at blive publiceret.

Vi fandt, at det endelige artikeludvalg på tilfredsstillende vis belyste vores forskningsspørgsmål.

Studie 4 præsenterer en detaljeret opgørelse over, hvor hurtigt patienterne oplever symptomlindring og fuld remission efter iværksat behandling. De finder, at kvinder med flest symptomer hurtigst oplever lindring efter iværksat behandling. De gør opmærksom på, at uanset behandlingsregime er det sværere at behandle kvinder med recidiverende VVC vurderet ud fra kliniske og mykologiske fund ved den sene follow up.

Studie 1 diskuterer, om kvindens symptomer skyldes andet agens trods samtidig positiv dyrkning for candida, hvorfor behandlingsresponsen forringes.

Studie 8 har slet ikke spurgt ind til symptomlindring hos kvinderne.

De fleste af studierne har stor fokus på mykologisk vækst og bruger primært dette mål som end point. Vi finder den mangelfulde involvering af kvindernes vurdering problematisk i forhold til at vurdere den reelle effekt af de forskellige behandlingsregimer.

30 % af alle kvinder vil have candida som en del af deres normale vaginalflora men ingen symptomer på infektion. Når kvinder med VVC henvender sig til almen praksis, er det pga. generende symptomer i form af kløe, svie og ændret udflåd. Det vil derfor ofte være lindring af disse symptomer, som kvinden vil opfatte som succesfuld behandling. Manglende mykologisk remission vil være irrelevant, så længe hun fortsat er symptomfri.

På denne baggrund kan det derfor ikke anbefales at pode i øvrigt symptomfrie kvinder for candida.

Studie 5 er det eneste dobbeltblindede studie. Kvinderne har i dette studie fået både intravaginal og oral behandling, hvoraf kun én af behandlingerne har indeholdt virksomt medikament. Såfremt kvinden fortsat havde symptomer på VVC tre til tolv dage efter første behandling, fik hun udleveret endnu et behandlingssæt bestående af både oral og intravaginal tablet. Blindingen forblev således intakt gennem hele studiet. Resultaterne i forhold til patienternes fremtidige behandlingspræference i forhold til administrationsvej må således på baggrund af studiedesignet vurderes pålidelige. Studiet viste, at 43/99 fremover ville



foretrække oral behandling. 4/99 ville foretrække intravaginal behandling, og 46/99 havde ingen præference.

I studiet diskuteres, at man ville forvente bedst effekt af oral behandling på rektal candidainfektion med samtidig VVC pga. det systemiske behandlingsrespons. Studiet viser dog, at begge behandlingsregimer er lige effektive til behandling af den rektale candidainfektion. De konkluderer på denne baggrund, at uanset administrationsvej forebygges autoreinfektion. Det må derfor anses for obsolet at foretage rektalpodning hos kvinder med recidiverende VVC, da dyrkningssvaret ikke vil ændre behandlingsregimet.

Studie 2 konkluderer, at intravaginal behandling hurtigst giver symptomlindring. De antyder samtidig, at kvinderne vil foretrække den behandling, som hurtigst lindrer deres symptomer. Samlet set anbefaler de derfor intravaginal behandling som førstevalg til simpel VVC. De øvrige studier, som har undersøgt kvindernes fremtidige behandlingspræference, konkluderer, at oral behandling foretrækkes.

Mange behandlingsregimer med intravaginal behandling for VVC strækker sig over flere dage, mens oral behandling oftest er en engangsdosis. I studie 2 behandles med engangsdosis ved både intravaginal og oral behandling. På denne baggrund diskuteres, om det er årsag til, at kvinderne foretrækker intravaginal behandling, da denne samtidig hurtigst gav symptomlindring. Ud fra de øvrige studier, hvor kvinderne foretrækker oral behandling, forestiller vi os, at dette skyldes den noget mere omstændelige procedure ved flere dages intravaginal behandling. I Danmark er standard intravaginal behandling en enkeltdosis, som dog oftest kombineres med flere dages lokal cremebehandling. Resultaterne i studie 2 vurderes umiddelbart sammenlignelige med danske forhold netop pga. brugen af enkeltdosis intravaginal behandling.

Det kunne se ud til, at der hurtigere opleves symptomlindring ved intravaginal behandling i nogle studier endda indenfor 2 timer. Til gengæld viser andre studier, at der nok er lidt bedre langtidseffekt efter oral behandling af VVC. Man kan derfor overveje, om nogle kvinder vil have bedre både kort- og langsigtet effekt af kombineret oral og intravaginal behandling.

Studie 8 er udført blandt brasilianske kvinder. Studiet viser, at intravaginal behandling fortsat er effektiv ved VVC, særligt når det drejer sig om *Candida Albicans*. Til gengæld ser det ud til, at oral behandling er markant bedre ved VVC med non-albicans agens. Forfatterne anfører, at en mulig årsag til dette kan være årtiers brug af intravaginal behandlingsregime i U-lande og ressourcetsvage områder i I-lande, hvilket kan have medført en vis grad af resistensudvikling. Forfatterne diskuteres ikke, hvorfor resistensmønsteret ikke ses ved *Candida Albicans* VVC. Man kan dog overveje, om oral behandling skal være førstevalg til kvinder med anden etnisk baggrund end dansk. Man kan ligeledes overveje om den lette tilgængelighed (håndkøb) af intravaginal behandling, på sigt kan føre til lignende resistensudvikling i Danmark.

I forhold til overvejelser omkring behandlingsvalg og etnicitet diskuteres dette i studie 6, som er udført blandt iranske kvinder. Studiet anfører, at populationen er forskellig fra andre populationer, når det kommer til blufærdighed og tøjvalg, hvorfor oral behandling foretrækkes. Vi stiller os kritiske overfor denne konklusion.

Studie 2, 3 og 4 viser, at kun ca. 50 % af kvinderne med VVC findes terapeutisk kureret vurderet mykologisk, klinisk og evt. symptomatisk ved langtids follow up. På denne baggrund diskuteres i studie 3, om procentsatsen er falsk for lav, da kvinder uden symptomer i højere grad vil være tilbøjelige til at udeblive fra sidste follow up. Studie 1 diskuteres om faldet i

mykologisk helbredelse ved langtids follow up skyldes genvækst af candidatyper, som findes i den normale vaginalflora.

Vi finder ovenstående konklusioner valide, hvorfor den reelle langtidseffekt af behandlingen sandsynligvis er bedre end de 50 %. Det må samtidig anses for obsolet at kontrolpode kvinder med VVC efter endt behandling. Ved en sådan podning risikerer man at overbehandle de kvinder, som blot har candida som en del af deres normale vaginalflora.

Studierne viser, at der generelt er lav forekomst af bivirkninger til behandlingen uanset administrationsvej. Studie 2 viser, at de hyppigste bivirkninger til intravaginal behandling er kløe, irritation, brændende fornemmelse i vulva samt hovedpine. Ved oral behandling angives bivirkninger så som hovedpine, diarre, kvalme og hudirritation.

Studie 1 angiver dog, at bivirkningerne ved oral behandling er af mere generende karakter end dem, der ses ved intravaginal behandling.

Vi finder ikke, at bivirkningerne i sig selv bør være afgørende for behandlingsvalget.

I forhold til økonomi er der uanset administrationsvej tale om relativ billige behandlinger. En enkeltdosis fluconazol koster aktuelt ca. 30 kr. En enkeltdosis clotrimazol koster aktuelt ca. 100 kr.<sup>5</sup>

For nogle patienter kan det økonomiske aspekt have stor betydning. I disse tilfælde findes det rimeligt at tilbyde den billigste behandling, som aktuelt er den orale.

## Konklusion

På baggrund af vores studie må vi konkludere, at der ikke kan påvises signifikant forskel på effekten mellem oral og intravaginal engangsbehandling af simpel VVC.

Det påhviler derfor behandleren at give grundig information om varighed til symptomlindring, eventuelle bivirkninger og pris. På denne baggrund bør det være op til den enkelte kvinde at vælge det behandlingsregime, hun måtte ønske.

## Perspektivering

I vores kliniske hverdag i almen praksis har vi ofte kendskab til patientens tidligere sygehistorie og mulighed for at indgå i en åben dialog omkring denne. Vi har mulighed for at se an, starte behandling med det samme, aftale kontrol eller på anden måde tilpasse valg af behandling til den enkelte patient. Da VVC er en generende, men i øvrigt ufarlig sygdom, og da behandlingsregimerne er ligeværdige, findes det acceptabelt i samråd med patienten at vælge netop den behandlingsform, som hun selv måtte ønske.

Når patienten henvender sig, er grundig anamnese vigtig. Særligt i forhold til tidligere infektioner, behandlingsformer og varighed. Det er vigtigt, at få afdækket præcis hvordan og med hvad kvinden tidligere er blevet behandlet. Lokalbehandling alene med Canestencreme eller mælkesyre bakterier kan således blive misforstået som et "fejlslagent" behandlingsforsøg. Desuden florerer der fortsat mange myter omkring intimhygiejne og egenbehandling af VVC, som i bedste fald er effektløse og i værste fald skadelige.

---

<sup>5</sup><http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/7443> og <http://www.webapoteket.dk/helbred/underliv/canesten-vaginaltablet-p-065332>

# Referenceliste

## Referencer til studier inkluderet i denne opgave

- 1) The Cochrane Collaboration 2007, Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M, Bond CM, Mollison JA, Ludbrook A, Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush).
- 2) Seidman LS, Skokos CK, 2005, An evaluation of butoconazole nitrate 2% Site Release® vaginal cream (Gynazole-1®) compared to fluconazole 150 mg tablets (Diflucan®) in the time to relief of symptoms in patients with vulvovaginal candidiasis.
- 3) Tobin JM, Loo P, Granger SE, 1991, Treatment of vaginal candidosis: A comparative study of the efficacy and acceptability of itraconazole and clotrimazole.
- 4) Sobel JD, Brooker D, Stein GE, Thomason JL, Wermeling DP, Bradley B, Weinstein L, 1995, Treatment of vaginal candidosis: A comparative study of the efficacy and acceptability of itraconazole and clotrimazole.
- 5) Van Heusden AN, Merkus HMWM, Corbeij RSACM, Oosterbaan HP, Stoot JEGM, Ubachs HMM, Verhoeff A, 1990, Single-dose oral fluconazole versus single-dose topical miconazole for the treatment of acute vulvovaginal candidosis.
- 6) Sekhvat L, Tabatabaai A, Tezerjani FZ, 2011, Oral fluconazole 150 single dose versus intra-vaginal clotrimazole treatment of acute vulvovaginal candidiasis.
- 7) Coric M, Barisic D, Lovric H, 2006, Fluconazole versus 3-day clotrimazole in the treatment of sporadic and recurrent vulvovaginal candidiasis.
- 8) Martins HPR, Da Silva MC, Paiva LCF, Svedzinski TIE, Consolaro MEL, 2012, Efficacy of Fluconazole and Nystatin in the Treatment of Vaginal Candida Species.

## Referencer til studier ekskluderet fra denne opgave

- A) Andersen GM, Barrat J, Bergan T, Brammer KW, Cohen J, Dellenbach P, 1989, A comparison of single-dose oral fluconazole with 3-day intravaginal clotrimazole in the treatment of vaginal candidiasis.
- B) Mikamo H, Kawazoe K, Sato Y, Hayasaki Y, Tamaya T, 1998, Comparative Study on the Effectiveness of Antifungal Agents in Different Regimens against Vaginal Candidiasis.
- C) Mendling W, Krauss C, Fladung B, 2003, A clinical multicenter study comparing efficacy and tolerability of topical combination therapy with clotrimazole (Canesten®, two formats) with oral single dose fluconazole (Diflucan®) in vulvovaginal mycoses.
- D) Ferahbas A, Koc AN, Uksal U, Aygen E, Mistik S, Yildiz S, 2006, Terbinafine Versus Itraconazole and Fluconazole in the Treatment of Vulvovaginal Candidiasis.
- E) Mikamo H, Izumi K, Ito K, Tamaya T, 1995, Comparative Study of the Effectiveness of Oral Fluconazole and Intravaginal Clotrimazole in the Treatment of Vaginal Candidiasis.
- F) Stein GE, Mummaw N, 1993, Placebo-Controlled Trial of Itraconazole for Treatment of Acute Vaginal Candidiasis.
- G) Wolley PD, Higgins SP, 1995, Comparison of Clotrimazole, Fluconazole and Itraconazole in vaginal candidiasis.
- H) Van Heusden AM, Merkus HMWM, Euser R, Verhoeff A, 1994, A randomized, comparative study of a single oral dose of fluconazole versus a single topical dose of clotrimazole in the treatment of vaginal candidosis among general practitioners and gynaecologists.

## Øvrige referencer

[www.pro.medicin.dk](http://www.pro.medicin.dk)

<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/>

"Gynækologi", Bent Ottesen et al, Munksgaard Danmark, 3. udgave, 2005.

## Bilag A

### Karakteristika ved studie 2

#### Seidman 2005

Metode	Åbent, parallelstudie. Randomiseret.
Deltagere	181 kvinder. Gennemsnitsalder: - 38,8 (+/- 13,8) år i Butoconazolegruppen. - 37,0 (+/- 12,2) år i Fluconazolegruppen. Diagnose: symptomatisk og dyrkningsverificeret VVC. Eksklusionskriterier: Under 18 år, gravid (eller med ønske om snarlig graviditet), recidiverende VVC (4 eller flere infektioner indenfor de sidste 12 mdr.), viral eller bakteriel vaginal infektion, nylig brug af antimykotisk behandling, menstruerende, nylig brug af intravaginale produkter, nylig behandling for anden lidelse, kendt allergi overfor præparaterne, eller vurderet uegnet af undersøgeren.
Intervention	Gruppe A: Enkeldosis af vaginalcreme butoconazol 2 % (Gynazole-1®), 5 g. Gruppe B: Enkeldosis af oral kapsel fluconazol (Diflucan®), 150 mg.  Lægelig behandlingsvurdering: Tid fra behandling til symptomlindring, andre tilstande, behov for supplerende behandling eller reinfektion indenfor 30 dage. Patientens behandlingsvurdering: Symptombog over vaginal kløe, brændende fornemmelse, samt irritation. Registrering af andre tilstande, supplerende behandling eller reinfektion indenfor 30 dage. Dyrkning:
Resultater	Tid til fuld remission ens i begge grupper: - 64 timer for gruppe A (butoconazol). - 73 timer for gruppe B (fluconazol). Hurtigere symptomlindring indenfor 48 timer i gruppe A, se figur 1. Bivirkninger: Få. Lidt flere i gruppe B end A, se tabel III. Patientpræference: Henviser til tidl. studier, som viste, at 71 % af kvinderne anførte "hurtig lindring" som det vigtigste aspekt af behandlingen.
Noter	
Vurdering	Valid.

## Bilag B

### Karakteristika ved studie 3

#### **Tobin 1991**

Metode	Single blinded, randomiseret. 17 hospitaler deltog. Fik udleveret ens medicinpakke uafhængig af, om de skulle have vaginal eller oral behandling.
Deltagere	214 kvinder (262 medregnet de dyrkningsnegative). Diagnose: symptomatisk og dyrkningsverificeret VVC. Eksklusionskriterier: Under 18 år. Gravide. Ammende. Ikke candida-vaginitis. Kvinder i fødedygtig alder som ikke tog prævention. Ustabile diabetikere. Nedsat leverfunktion. Ved indtag af forskellige medikamenter. Taget antifungal medicin indenfor de sidste 14 dage.
Intervention	Gruppe 1: 2 x 100 mg itraconazole oralt i et døgn. Gruppe 2: 500 mg clotrimazole intravaginalt engangsdosis. Lægelig behandlingsvurdering: Vurdering af sygdomsgrad. Patientens behandlingsvurdering: Vurdering af sygdomsgrad samt tilfredshed med behandlingens administrationsvej. Dyrkning: Mykologisk undersøgelse på dag 1, 7 og 35.
Resultater	Ingen signifikant forskel mellem behandlingsmetodernes effektivitet. Signifikant flere foretrak oral behandling sammenlignet med tidligere behandling.
Noter	Ikke adspurgt om tidligere VVC-infektioner derfor uvist om de her recidiverende sygdom. Stort frafald af patienter ved opfølgningerne.
Vurdering	Valid.

## Bilag C

### Karakteristika ved studie 4

#### Sobel 1995

Metode	Randomiseret, single blinded.
Deltagere	429 kvinder. 56 kvinder blev ekskluderet. Diagnose: Symptomatisk og dyrkningsverificeret VVC. Eksklusionskriterier: Konkurrerende vaginal infektion indenfor 12 mdr. Vaginal pH>4,5. Taget oral eller vaginal antifungal medicin indenfor hhv. 4 uger og 1 uge. Mild vaginit. Diabetikere. HiV-smittede. Immundefekte. Gravide. Ammende. 25% havde recidiverende sygdom.
Intervention	Gruppe 1: Oral fluconazol 150 mg engangsdosis. Gruppe 2: Intravaginal clotrimazole 100 mg i 7 dage. klinisk og mykologisk undersøgelse på dag 1, 14 og 35. Lægelig behandlingsvurdering: Sværhedsgrad. Kureret, forbedret, ingen effekt Patientens behandlingsvurdering: Angivelse af symptomlindring Dyrkning: Dag 1, 14 og 35 Bivirkninger graderet milde, moderate eller svære
Resultater	Ingen signifikant forskel mellem de to grupper i klinisk, mykologisk eller terapeutisk (klinisk og mykologisk) respons. Se tabel III. Tyder på at recidiverende sygdom er sværere at behandle. Bivirkninger: Få og milde bivirkninger til begge præparater. Patientpræference: Ikke undersøgt.
Noter	Sammenligner bl.a. behandlingsrespons afhængig af hvor mange episoder af VVC pt'en har haft inden for det sidste år. Lægens kliniske vurdering og pt'ens symptomer lægges sammen til en fælles score, som sammenlignes grupperne imellem.
Vurdering	Valid.

## Bilag D

Karakteristika ved studie 5

### Van Heusden 1990

Metode	Dobbeltblindet, dobbelt-dummy. Randomiseret.
Deltagere	99 kvinder. Alder: 18-65 år. Diagnose: symptomatisk og dyrkningsverificeret VVC. Eksklusionskriterier: Gravid, ammende, anden vaginal infektion. recidiverende VVC, for nyligt brugt antimykotisk behandling, lever- eller hjertesygdom eller allergi overfor præparaterne.
Intervention	Gruppe 1: Oral fluconazol 150 mg som engangsdosis og intravaginal dummy. Gruppe 2: Vaginal miconazol 1200 mg som engangsdosis og oral dummy. Patienter med dårligt respons efter 3-12 dage fik endnu en dosis.  Lægelig behandlingsvurdering: Kureret, forbedret, ingen effekt. Patientens behandlingsvurdering: Fantastisk, god, mindre god, ingen effekt. Dyrkning: Mykologisk undersøgelse fra svælg, vagina og rectum (kureret, recidiv, persistent, sen helbredelse) ved alle tre besøg.
Resultater	Se tabel II og III. Ikke signifikant forskel i patientvurdering, behandlervurdering eller dyrkning mellem grupperne. Bivirkninger: Få. Patientpræference: Svært at vurdere, da de fik begge typer behandling, men efterfølgende vil flest ønske oral behandling.
Noter	
Vurdering	Valid.

## Bilag E

Karakteristika ved studie 6

### **SEKHAVAT 2011**

Metode

Deltagere

142 (156) kvinder.

Alder: > 15 år.

Diagnose: Symptomatisk og dyrkningsverificeret VVC.

Eksklusionskriterier: Gravide, kendt diabetes, i behandling med hormoner (substitution eller p-piller), patienter i immunsupprimerende behandling eller immunkompromitterede patienter.

Intervention

Gruppe 1: Oral fluconazol 150 mg engangsdosis.

Gruppe 2: Intravaginal clotrimazole 200 mg x 1 i 7 dage.

Lægelig behandlingsvurdering:

Patientens behandlingsvurdering: Symptomer efter 1, 7 og 30 dage.

Dyrkning: Efter 1, 7 og 30 dage.

Resultater

Fluconazol har signifikant bedre effekt end clotrimazol.

Bivirkninger: Gruppe 1: Hovedpine. Gruppe 2: Bækkensmerter.

Patientpræference: 97 % af patienterne foretrak oral behandling.

Noter

Mangelfuld statistik.

Vurdering

Uklar.



## Bilag F

Karakteristika ved studie 7

### Coric 2006

Metode	Randomiseret.
Deltagere	119 kvinder. Alder: Ukendt. Diagnose: Symptomatisk og dyrkningsverificeret VVC. Eksklusionskriterier: Ukendt.
Intervention	Gruppe 1: Engangsdosis af oral fluconazol, 150 mg. Gruppe 2: Intravaginal clotrimazol, 200 mg i tre dage.  Lægelig behandlingsvurdering: Patientens behandlingsvurdering: Symptomlindring efter 24 timer. Dyrkning: Dyrkning efter to uger.
Resultater	Bedre symptomlindring i gruppe 1, se figur 1. Efter 14 dage fandtes 75 % neg. dyrkninger i gruppe 1, 69 % i gruppe 2. Uanset behandlingsregime fandtes generelt bedre effekt på sporadisk VVC end recidiverende. Bivirkninger: Ukendt. Patientpræference: Se fig. 2. Tre ud af 4 deltagere foretrak oral behandling.
Noter	
Vurdering	Valid.

## Bilag G

### Karakteristika ved studie 8

#### **Martins et al. 2012**

Metode	Deltagere i screeningsprogram for cervixcancer fik foretaget vaginalpodning for candida. Ved positiv test blev de randomiseret til behandling.
Deltagere	60 kvinder. Alder: 15-83 år. Diagnose: Dyrkningsverificeret VVC Eksklusionskriterier: Gravide, kendte immundefekter inkl. AIDS.
Intervention	Gruppe 1: Oral fluconazol, 150 mg. x 1 ugentlig i to uger. Gruppe 2: Vaginalcreme Nystatin 25.000 IU/g, 60 g., 7 ml. applikator x 1 dagligt i en uge.  Lægelig behandlingsvurdering: Vurderet helbredt ved neg. dyrkning efter endt behandling. Patientens behandlingsvurdering: Ikke vurderet. Dyrkning: Foretaget efter endt behandling.
Resultater	Ingen forskel mellem oral og vaginal behandling. Se evt. tabel 1: behandlinger og candidatyper. Bivirkninger: Gruppe 1: kvalme, mavesmerter, diarre, flatulens, udslæt og hovedpine. Gruppe 2: Vulvovaginal irritation og kløe. Patientpræference:
Noter	Opsøgt læge af anden årsag end symptomer på VVC.
Vurdering	Uklar.