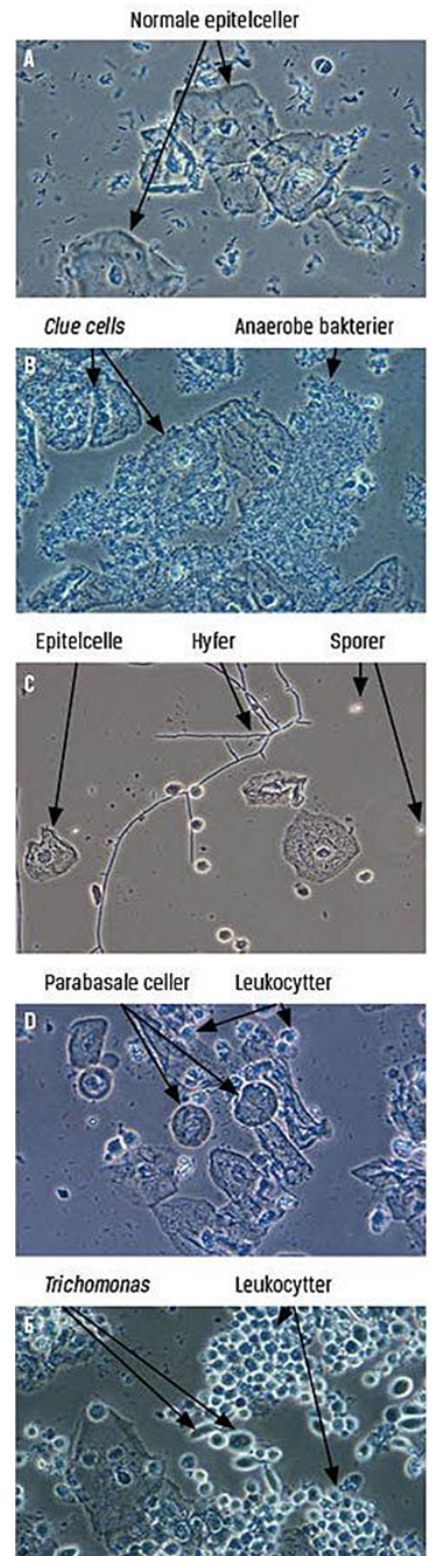


Wet Smear

Hvad er evidensen for brug af wet smear til diagnostik af vaginalt udflåd i almen praksis?



Forskningshold nr. 51

Laura Faunø Thrane, cand. med.

Kirstine Damgaard Kring, cand. med.

Vejleder: Annemette Bondo Lind, cand. psych., ph.d.

Indholdsfortegnelse

Introduktion.....	s. 3
Formål.....	s. 3
Metode.....	s. 4
Resultater.....	s. 6
Diskussion.....	s. 14
Konklusion.....	s. 16
Klinisk vejledning.....	s. 17
Referenceliste.....	s. 18
Bilag 1.....	s. 19

Introduktion

Årligt har danske praktiserende læger omkring 200.000 henvendelser fra kvinder med vulvovaginale klager i form af udflådsgener eller gener fra slimhinden (9).

Vi oplever som uddannelseslæger hos forskellige speciallæger i almen medicin en konkret problemstilling i, at der er stor diskrepans mellem hverdagens praksis i diagnostik og behandling af vulvovaginale klager og guldstandard, hvor diagnosen stilles på baggrund af symptomer, gynækologisk undersøgelse og wet smear (8,9). Det resulterer i, at der i hverdagens praksis, for ofte benyttes trial and error behandling, hvilket kan medvirke til over- og fejlbehandling samt længere tid før korrekt diagnose stilles. Med forkert diagnose og behandling, risikerer man at forværre og forlænge tiden, hvor kvinden har vaginale gener, hvilket kan medføre nedsat livskvalitet hos den enkelte patient samt ødelægge den vaginale flora og medvirke til u hensigtsmæssig antibiotika behandling og resistensudvikling (8).

Tidligere forskning har vist, at gynækologisk undersøgelse, der også inkluderer wet smear øger sandsynligheden for korrekt diagnose signifikant (4, 5, 3). Sandsynligheden for korrekt diagnose af infektioner/ubalancer er ca. 90% hvis lægen forholder sig til patientens symptomer, laver gynækologisk undersøgelse og wet smear (4). Sandsynligheden for korrekt diagnose er derimod kun 30-40%, hvis lægen kun forholder sig til symptomet vulvovaginal kløe og 60-70% hvis lægen forholder sig til patientens symptomer og laver gynækologisk undersøgelse (8).

Vi ønsker derfor at undersøge evidensen for brug af wet smear til diagnostik af vaginalt udflåd i almen praksis.

Formål

Formål: at undersøge evidensen for brug af wet smear til diagnostik af vaginal udflåd i almen praksis, med hovedfokus på vulvovaginal candida (VVC) og bakteriel vaginose (BV).

Metode

Vi har gennemført et systematisk review som forskningstræningsopgave – dog med begrænsninger i selektionen af inkluderede artikler, så antallet er tilpasset de tidsmæssige ressourcer vi har til rådighed.

25. august 2021 lavede vi en præliminær PubMed litteratursøgning for at danne et overblik over eksisterende litteratur omkring emnet. Vi lavede en frisøgning på “vaginal discharge” + “wet smear”. En supplerende litteratursøgning blev udført 2. september 2021 på PubMed med brug af Mesh ordene “Vaginal discharge” og “Vaginal smear” i kombination. Vi satte en tidsbegrænsning fra 1995 til nu (2. september 2021).

Se flowchart figur 1 side 5.

Inklusionskriterier: Undersøgelse af vaginalt udflåd, hvor wet smear var en af de undersøgte metoder.

Eksklusionskriterier: Hvis det handlede om trichomonas eller seksuelt overført infektion (SOI). Hvis wet smear ikke var en af undersøgelsesmetoderne.

Vi har begge været med i udvælgelsen af artikler ved:

1. screening af overskrifter
2. screening af abstracts
3. screening af den fulde tekst

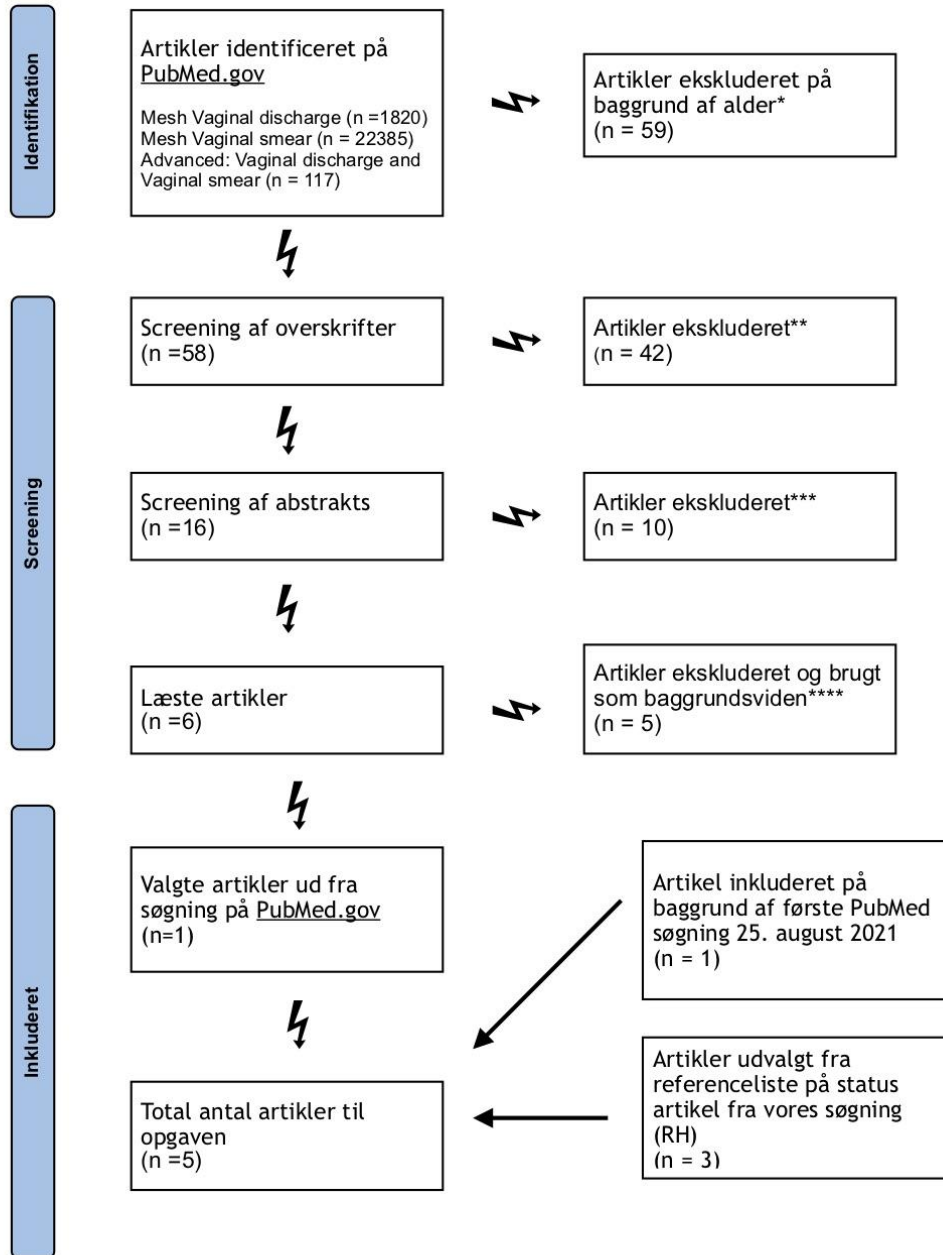
Data omhandlende evidens for diagnostik med wet smear blev indsamlet ved narrativ syntese og sammenlignet. Vi inkluderede 5 artikler til intensivt studie, mens de resterende artikler blev brugt som baggrundsviden og som del af vores diskussion.

Ingen interessekonflikter.

Den ene artikel (8), som vi valgte som baggrundsviden, var en status artikel fra Ugeskrift for læger fra 2018. Her fandt vi tre relevante artikler fra deres referenceliste. Status artiklen (8) kom på begge PubMed søgninger frem som nummer 1 artikel.

Fra vores første søgning 25. august havde vi fundet en relevant artikel, som vi valgte at inkludere.

Identifikation af artikler via database og referencer



* Artikler valgt fra hvis ældre end 1995

** Ekskluderet f.eks trichomonas eller SOI eller ikke brugt wet smear

*** Ikke relevant på grund af den teknik der er undersøgt eller studier lavet i fattige områder der ikke kan sammenlignes med Norden

**** f.eks status artikel

Resultater

Tabel 1: Overblik over inkluderet artikler

Forfatter/år	Setting	N	Design	Resultater	Styrker / Svagheder	Konklusion
Zdolsek B. et al. 1995 (1)	2 Family planning clinics og 1 Youth clinic.	956	Interventionsstudie	<p>Wet smear af vaginal sekret, sammen med kliniske objektive fund ved gynækologisk undersøgelse skal være "first-line test" i diagnostik af VVC.</p> <p>Metoderne dyrkning og wetsmear var lige sensitive i at forudse subjektive patient symptomer på VVC (35% vs. 36%).</p> <p>Wet smear var mere sensitiv i at forudsige kliniske objektive fund ved VVC. (52% vs. 34%).</p> <p>Forskellen mellem objektive kliniske fund og resultater af dyrkning og objektive kliniske fund ved wet smear var signifikant (P = 0,0001).</p>	<p>+ Stort studie</p> <p>- Kvinderne søger ikke læge grundet vulvovaginale klager, men for præventionsråd</p>	<p>Wet smear af vaginal sekret, sammen med kliniske objektive fund ved gynækologisk undersøgelse skal være "first-line test" i diagnostik af VVC.</p>

Lascar RM et al 2008 (2)	2 gynækologiske klinikker i London	349	Audit	Klinisk diagnose (inklusive pH) af bakteriel vaginose havde en sensitivitet mellem 82-88%, imens 100% findes ved wet smear.	+ kan sammenlignes med DK - set af gynækologer og ikke almen praktiserende læger - lille studiepopulation	Mikroskopi sikrer bedre diagnostik end klinisk diagnose alene hos kvinder med vaginale udflåds gener. Dog anslår de at det er sikkert og mere cost effektivt at begrænse brugen af wet smear til en subgruppe af kvinder der præsenterer med vaginalt udflåd.
Melville C. et al. 2005 (3)	Center med urogynækolog (UG) og family planning setting (FP), Scotland	200	Randomiseret, kontrolleret, crossover design	Dag 1: FP fejl-diagnosticerer 73 patienter og UG 32 patienter. signifikant forskel Dag 7: FP fejl-diagnosticerer 17 patienter og UG 32 patienter signifikant forskel, men nu byttet om.	+ lav forekomst af gonore og derfor sammenligneligt med DK. + at begge grupper ses af begge - det er ikke en læge der mikroskopere	Mikroskopi er overlegen klinisk diagnose ved 1.dags diagnose Laboratorietest medfører endnu mere præcis diagnose på dag 7 end mikroskopi alene
Eckert LO. et al 1998 (4)	Sexually transmitted disease (STD) klinik i USA.	774	Tværsnitsundersøgelse	Blandt 545 kvinder med symptomer på enten øget vaginal udflåd eller kløe eller brændende fornemmelse havde kun 155 (28%) positive C. albicans dyrkninger, mens bakteriel vaginose eller andre seksuelt overførte sygdomme blev fundet hos 288 (53%).	+ Stort randomiseret studie. + Detaljeret studie med standardiserede interview og nøje beskrevet objektiv undersøgelse med defineret af fund, samt systematisk udførelse af wet smear. - Samme person der interviewede og undersøgte hele studiepopulationen, dette kan også betragtes som en styrke. - Da studiegruppen består af kvinder der opsøger en STD klinik, kan der være en højere prævalens af andre STD end i andre populationer.	En klinisk algoritme baseret på symptomer, objektive fund brug af wet smear og selektive dyrkninger vil kunne sikre en hurtigere diagnostisk afklaring og behandling til 150 af 167 (90%) af kvinderne med VVC, imens det vil minimere antallet af foretagne dyrkninger.

Landers DV et al. 2004 (5)	3 klinikker i USA	598	Prospektivt studie	Laboratorie diagnoser (gold standard) påviste BV ved 46%, VVC ved 29% og ingen infektion ved 21% Sammenlignet med gold standard er sensitiviteten for BV ved klinisk diagnose 92% Sensitiviteten for VVC ved wet smear KOH kombineret med vaginal kløe er kun 22%	- Manglende beskrivelse af metoden. - Udføres ikke af læger - 32% med trichomonas, 20 % med gonore. Ikke sammenligneligt med DK. - Hvad fejler dem uden påvist infektion og hvilke symptomer har de oftest? + mange inkluderet 598	Symptomer kan ikke alene forudsige diagnose. Kliniske symptomer og undersøgelser i klinikken inklusiv wet smear øger sandsynligheden for korrekt diagnose. Den mest korrekte diagnose inkluderer laboratorietest.

Zdolsek B. et al. Culture and wet smear microscopy in the diagnosis of low-symptomatic vulvovaginal candidosis (1)

Formål: At sammenligne klinisk nytteværdi af podning og wetsmear mikroskopi hos kvinder med vulvovaginal candida. Mere specifikt hvordan kliniske objektive fund ved gynækologisk undersøgelse og symptomer er associeret til diagnostiske test som dyrkning og wetsmear. Det er vigtigt at undersøge sammenhængen, eftersom alle kvinder med fund af candida i skeden ikke skal behandles.

Setting: Data blev indsamlet mellem november 1989 og januar 1991, hvor 3-4 kvinder dagligt blev rekrutteret til studiet i to family planning clinics og én Youth clinic. Undersøgelses land fremgår ikke af artiklen. Forfatterne er fra Sverige, hvorfor settingen antages at være i Sverige.

Design: Interventionsstudie, hvor man tester nytteværdi af hhv. dyrkning og wetsmear.

Studiepopulationen består af kvinder, der søger læge for præventionsvejledning. Kvinderne blev spurgt til følgende subjektive symptomer: kløe, smerter ved samleje, brændende og sviende fornemmelse. Ved gynækologisk undersøgelse blev objektive fund noteret såsom rødme, hævelse, abnormt udflåd, fissurer og ekskorationer. Studiepopulationen blev screenet for vaginal svamp med dyrkning og wet smear.

Antal patienter: 1077 kvinder tilbydes deltagelse i projektet. 1011 (93%) ønsker at deltage. Dyrkning foretages hos 983 (97,2%) kvinder og wet smear analyseres fra 956 (94,6%). De 956 kvinder udgør studiegruppen.

Resultater: Positiv dyrkning blev fundet hos 130 (13,2%) af de 983 kvinder undersøgt. Positiv wet smear blev fundet hos 133 (13,9%). I 40 (30%), af disse kvinder var der både positiv dyrkning og wet smear.

Metoderne dyrkning og wet smear var lige sensitive i forhold til at forudsige subjektive patient symptomer på VVC, såsom kløe, svie og brændende fornemmelse (35% vs. 36%).

Wet smear var mere sensitiv i forhold til at forudsige kliniske objektive fund på VVC, såsom rødme og ikke normalt udflåd i forhold til dyrkning (52% vs. 34%).

Den højeste sensitivitet (andelen af sandt positive) blev opnået, når begge metoder var positive (60% for symptomer og 75% for kliniske objektive fund). Associationen mellem symptomer og/eller objektive fund var højere for wet smear end dyrkning.

Forskellen mellem objektive kliniske fund og resultater af dyrkning og objektive kliniske fund og wet smear var signifikant ($P = 0,0001$).

Studiet viser at brug af wet smear i diagnosen VVC, i kombination med objektive fund har højere sensitivitet end ved alene brug af dyrkning.

Konklusion: Wet smear af vaginal sekret, sammen med kliniske objektive fund ved gynækologisk undersøgelse skal være guldstandard i diagnostik af VVC.

Lascar RM et al. Is vaginal microscopy an essential tool for the management of women presenting with vaginal discharge (2)

Formål: at vurdere nytteværdien af wet smear vs. klinisk diagnose alene hos kvinder med ukomplicerede nedre vaginal infektioner med bakteriel vaginose (BV) og vulvovaginal candida (VVC).

Setting: 2 "Genitourinary medicine" klinikker i London, England (clinic 1 og clinic 2). Over 3 måneder blev alle kvinder, der opsøgte klinikkerne med ukompliceret vaginalt udflåd tilbudt deltagelse i studiet. Den kliniske protokol bestod af undersøgelse i relation til inkluderende mikroskopi af vaginalsekret, gram farvning og wet smear mikroskopi, pH måling, dyrkning for Candida typer og Trichomonas vaginalis (TV).

Undersøgelserne blev udført af enten en læge eller specialsygeplejerske.

'Best judgement' klinisk diagnose blev stillet på baggrund af anamnese, gynækologisk undersøgelse og pH måling, inden de modtog wet smear resultater.

For BV blev gold standard defineret ved tilstedeværelse af 3 ud af 4 Amsel kriterier (homogent tyndt udflåd, pH >4,5, positiv amin test og clue cells ved wet smear), imens 'best judgement' klinisk diagnose blev stillet ved abornt vaginal udflåd og pH >4,5.

For VVC blev wet smear med fund af hyfer eller svampesporer defineret som guldstandard, og 'best judgement' klinisk diagnose ved tilstedeværelsen af tykt hvidt udflåd og vulvovaginitis.

Data blev brugt til at udregne sensitivitet (andel af sande positive) og specificiteten (andelen af sande negative) af klinisk diagnose alene vs. wet smear for henholdsvis BV og VVC.

Design: Prospektivt audit

N: 391 patienter der søger klinikken grundet vaginalt udflåd (280 klinik 1 og 111 klinik 2). Efter eksklusion af patienter, hvor der ikke var foretaget pH måling, var der 349 (89%).

Resultater: Prævalensen af BV ved guldstandard var 21% (50/241) i klinik 1 og 16% (17/108) i klinik 2. For bakteriel vaginose var sensitiviteten i (andelen af sande positive) ved klinisk diagnose vs. gold standard mellem 82-88%. Hvilket vil sige, at mellem 82-88 % af kvinderne der har BV identificeres ved klinisk diagnose, imens 100% findes ved wetsmear. Specificiteten (andelen af sande negative) var mellem 85-89%.

Prævalensen af VVC var 15% (41/280) i klinik 1 og 13% (14/111) i klinik 2.

For Candida var sensitiviteten for klinisk diagnose vs. wet smear mellem 71-79%. Specificiteten mellem var 68-89%.

Konklusion: Resultaterne antyder, at mikroskopi sikrer bedre diagnostik end klinisk diagnose alene hos kvinder med vaginale udflåds gener.

I studiet angives, at der findes evidens for, at pH er det mest sensitive enkelt kriterium i diagnostikken af BV, og andre studier har vist, at brug af 2 kliniske kriterier (pH og amin test) ikke medfører tab af sensitivitet og specificitet for BV.

I Danmark bruges der sjældent pH måling til diagnostik af vaginalt udflåd i almen praksis, hvorfor man må forvente, at studiets resultater ville have vist en endnu større nytteværdi af wetsmear, hvis pH ikke havde været en del af den kliniske diagnose i studiet.

Melville C. et al. A comparative study of clinical management strategies for vaginal discharge in family planning and genitourinary medicine setting (3)

Formål: Melville C ønsker at sammenligne de strategier der bliver brugt til diagnostik, ved henholdsvis urogynækolog (UG) og på en familieplanlægnings klinik (FPK), som er en klinik, hvor man kan få hjælp til prævention, familieplanlægning mm.

Setting: Center med både urogynækolog og family planning setting beliggende i Skotland.

Design: Randomiseret, kontrolleret, crossover design. Studiepopulationen bliver delt i to grupper og begge grupper ses på begge klinikker, dvs. både hos UG og på FPK. De får på dag 1 en diagnose fra hver klinik. FPK giver en klinisk diagnose og UG giver en mikroskopi diagnose. De har samme tilgang til patienten med anamnese, tidligere gynækologisk anamnese, gynækologisk undersøgelse, vaginal pH, samt dyrkning for clamydia, men UG udfører in-office mikroskopi (udført af en laboratorie ansat). Prøver fra FPK sendes til laboratorier, hvor svaret kommer på dag 7. De beskriver, at de ingen gold standard har, men laboratoriesvar bliver alligevel brugt som endelig diagnose.

Målet med studiet er, at måle antallet af ikke korrekte diagnoser på dag 1 og 7.

Studiepopulation: 200 kvinder. Kvinderne kontakter læge på grund af vaginale klager. Eksklusionskriterier for studiet var graviditet, antibiotika indenfor de sidste 4 uger, systemisk sygdom, genitale sår eller kendt eksponering for seksuelt overført infektion.

Resultater: På dag 1 har FPK fejldiagnosticeret 73 og UG 32 patienter. Dvs. FPK fejldiagnosticerer signifikant flere end UG. På dag 7 er det dog omvendt, her har FPK 17 fejldiagnosticeret patienter og UG 32 fejldiagnosticeret patienter. Ligeledes fandt man her signifikant forskel.

Svagthed/styrker: Det vurderes som en styrke, at samme undersøger laver alle konsultationer og undersøgelser, og at alle bliver set på begge klinikker. Det er dog ikke en læge der mikroskoperer, men en laboratorie ansat, hvor der ikke er angivet erfaringsgrundlag.

Konklusion: Deres hovedpointer er, at patienter med vaginalt udflåd kan blive behandlet effektivt på offentlige klinikker som f.eks familieplanlægnings klinik eller hos egen læge. Forsinket korrekt diagnose kan accepteres i områder med lav prævalens af gonore. Mikroskopi er mere præcis end bedste kliniske diagnose. Ved yderligere podning og undersøgelse på laboratorie bliver diagnosen endnu mere korrekt sammenlignet med mikroskopi alene.

Eckert LO. et al. Vulvovaginal Candidiasis: Clinical Manifestations, Risk Factors, Management Algorithm (4)

Formål: at undersøge sammenhængen mellem symptomer, objektive fund og risikofaktorer, med positive wet smears og dyrkninger for candida albicans hos en stor tilfældigt udvalgt studiepopulation, der blev undersøgt grundigt for andre potentielle årsager til deres symptomer og objektive fund, med henblik på at udvikle en algoritme til at diagnosticere VVC.

Setting: Tilfældigt udvalgte kvinder fra én Sexually transmitted disease (STD) klinik i USA.

Design: Tværsnitsundersøgelse af 774 tilfældigt udvalgte kvinder, der søgte lægelig vurdering fra én STD klinik. Kvinderne blev undersøgt for symptomer, objektive fund og risikofaktorer associeret med candida albicans påvist ved wet smear og dyrkning.

1080 blev tilfældigt udvalgt. 247 blev ekskluderet grundet eksklusionskriterier (alder > 50 år eller <16 år, brug af oral antibiotika eller vaginal medicin inden for 14 dage, hysterektomerede, graviditet, ikke engelsk talende eller med alvorlige mentale eller psykiske handicap). Af de 833 ønskede 779 (94%) at deltage i studiet. 5 kvinder havde ikke fået foretaget wet smear eller dyrkning, hvorfor studiepopulationen består af 774 kvinder.

Samme erfarne person (CES praktitioner) undersøgte alle kvinderne ved standardiseret interview, objektiv undersøgelse og laboratorieundersøgelse med udførsel af wet smear og dyrkning.

Der blev brugt en standardiseret blanket til interview samt udført standardiseret objektiv undersøgelse nedskrevet på blanketter med gennemgang af specifikke punkter som udseende på vulva (rødme, hævelse, fissurer), vagina (rødme, tilstedeværelse af udflåd med fokus på mængde, farve og viskositet) og cervix (rødme, sprødhed og farve på cervikal slim). Desuden blev pH målt. Derefter blev wet smear mikroskopi udført. Der blev foretaget dyrkning for svamp, trichomonas vaginalis samt undersøgt for mycoplasma, chlamydia og gonore. Undersøgelse for bakteriel vaginose blev undersøgt klinisk og ved gram farvning.

Studiepopulation: 774

Resultater: Blandt 545 kvinder med symptomer på enten øget vaginal udflåd eller kløe eller brændende fornemmelse havde kun 155 (28%) positive C. albicans dyrkninger, mens bakteriel vaginose eller andre seksuelt overførte sygdomme blev fundet hos 288 (53%).

På baggrund af studiet konkluderes det, at en klinisk algoritme, bestående af symptomer, objektive fund, wet smear og selektiv brug af dyrkninger, vil kunne sikre en hurtigere diagnostisk og behandling til 150 af 167 (90%) af kvinderne med VVC.

Studiets forskere finder, at bestemte symptomer og objektive fund er associeret med c. albicans. Blandt studiets 12 separate symptomer og objektive fund relateret signifikant til C.albicans, var ingen af dem med høj sensitive eller høj specificitet. Kløe var det mest sensitive, men mindst

specifikke symptom for *C. albicans*. Tykt, surt udflåd var meget specifikt med positiv prædiktiv værdi på 84% for *C. albicans*, men med lav sensitivitet (18%). Øget udflåd blev fundet hos >40%, men symptomet var ikke relateret signifikant til *C. albicans*.

Konklusion: Studiets data og fund understøtter hypotesen om, at hvis en kvinde selv behandler med håndkøbsmedicin mod svamp, eller får udskrevet medicin mod svamp fra egen læge alene på baggrund af hendes symptomer, kan diagnosen med stor sandsynlighed være ukorrekt. Ud af 545 kvinder med sådanne symptomer havde kun 155 (28%) positive *C. albicans* dyrkninger. Andre seksuelt overførte infektioner som bakteriel vaginose, trichomonas, gonorre eller klamydia blev fundet i 288 af de 545 (53%) kvinder.

Studiet viser, at behandling alene baseret på symptomer vil resultere i betydelig overbehandling, men også fejldiagnostik grundet de andre patogener, der også er associeret med samme symptomer.

Studiets forskere konkluderer, at diagnostik af symptomatisk VVC skal ske med undersøgelse med wet smear af de kvinder, der har symptomer eller objektive fund på VVC.

Landers DV et al. Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women (5)

Formål: Landers DV og medforfattere arbejder ud fra hypotesen, at diagnose ud fra subjektive og objektive symptomer samt wet smear er utilstrækkelig uden podning. De nævner blandt andet et studie der viser, at tendensen til at udskrive antibiotika over en telefonkonsultation stiger. De skriver, at der med det antal kvinder, der søger hjælp grundet vaginale klager, (over 10% i USA i deres ambulante klinikker), skulle man tro, at der var bedre evidensbaseret tilgang og effektiv behandling.

Setting: 3 forskellige klinikker i USA inkluderes. Klinikker ligger hhv. på et universitet, en by klinik og en offentlig klinik beliggende i et lavindkomst område.

Design: Prospektivt studie. Alle skulle besvare et spørgeskema, have foretaget en gynækologisk undersøgelse (GU), undersøgelse af udflåd herunder duft før og efter KOH, pH test, gram farvning af vaginalt udflåd, trichomonas og candida dyrkning samt podning for klamydia og gonore. Laboratorie diagnose er deres gold standard, som de ønsker sammenlignet med diagnose stillet på baggrund af symptomer og klinisk diagnose.

Studiepopulation: 598, ikke gravide, mellem 18 og 45 år med en eller flere genitale klager, kunne indgå i protokollen.

Resultater: De hyppigste klager var vaginalt udflåd (64%), ændring i vaginalt udflåd (53%), ændring i lugt (48%), og kløe (32%). De finder ved laboratorie diagnoser at 46% har BV, 29 %

CVV og 21 % ingen påvist infektion. Resultater opsættes i figur for at påvise sensitiviteten. Her finder de, at at den kliniske diagnose af BV var den mest sensitive på 92%, men havde kun en specificitet på 77%. Ligeledes finder de en sensitivitet for CVV på 22% og en specificitet på 92%.

Styrker/svagheder: Manglende beskrivelse af deres metode. Det er ikke gennemskueligt ift. hvem der udfører undersøgelserne, og hvor undersøgelserne foregår. 32% af de undersøgte patienter har trichomonas og 20% gonore, hvilket ikke er sammenligneligt med den danske population. Det havde været interessant, hvis de beskrev hvad de fejlede, dem uden påvist infektion, og hvilke symptomer de oftest havde.

Antal inkluderet patienter på 598 ses som en styrke.

Konklusion: Symptomer kan ikke alene forudsige diagnose. Kliniske symptomer og undersøgelser i klinikken inklusiv wet smear øger sandsynligheden for korrekt diagnose. Den mest korrekte diagnose inkluderer laboratorietest.

Diskussion

Formålet med vores forskningsopgave var at undersøge evidensen for brug af wet smear i almen praksis. Der er blandt læger i almen praksis forskellig tilgang til brug af wet smear i diagnostik af vaginalt udflåd. Nogen finder ikke wet smear nødvendig for at stille en diagnose og at trial and error behandling er acceptabelt for denne patientgruppe, mens andre ser wet smear som en naturlig del af diagnostikken hos patienter med vaginale udflådsgener.

De inkluderede artikler i vores litteraturstudie, bekræfter hypotesen om, at supplere anamnese og gynækologisk undersøgelse med wet smear i diagnostik af vaginalt udflåd for at øge sandsynligheden for korrekt diagnose. Sandsynligheden for korrekt diagnose af infektioner/ubalancer er ca. 90% hvis lægen forholder sig til patientens symptomer, laver gynækologisk undersøgelse og wet smear (4). Sandsynligheden for korrekt diagnose er derimod kun 30-40%, hvis lægen kun forholder sig til symptomet vulvovaginal kløe, og 60-70% hvis lægen forholder sig til patientens symptomer og laver gynækologisk undersøgelse (8).

I forbindelse med dette litteraturstudie er det kommet frem, at der i Danmark er interregionale forskelle på den diagnostiske tilgang til denne patientgruppe.

I Region Midtjylland får man ikke svar hvis man sender en vaginal podning til undersøgelse medmindre man ringer til klinisk mikrobiologisk afdeling med en god begrundelse. I Region Nordjylland benyttes wet smear i almen praksis sjældent. I stedet sendes podning til wet smear mikroskopi oftest med svar samme dag. Der kan også sendes vaginale podninger til dyrkning for fx. svamp. I en statusartikel fra ugeskriftet (8) mener man ikke at podning har nogen plads i den

initiale diagnostik af vaginalt udflåd, da et podesvar med vækst af f.eks. *C. albicans* eller gruppe B-streptokokker ikke er ensbetydende med behov for behandling.

Zdolsek et al. (1) viser at brugen af wet smear i diagnostik af VVC i kombination med objektive fund har højere sensitivitet sammenholdt med dyrkning alene.

Eckert LO et al. (4) understøtter hypotesen om, at kvinder der selv behandler for vaginal svamp eller får recept fra egen læge alene på baggrund af symptomer, med stor sandsynlighed ikke behandles korrekt. Studiet belyser en betydelig overbehandling og fejldiagnosticering grundet andre patogener med lignende symptombillede.

Landers DV et al. (5) skriver, at med det antal af kvinder der søger læge på grund af gener fra underlivet, skulle man forvente at der lå mere evidensbaserede resultater og mere ensrettede retningslinjer for diagnostik af disse kvinder.

Der indgik ingen studier med danske data i denne litteraturgennemgang. Til forskel fra udlandet, eksempelvis England og USA, hvor man kan kontakte en speciallæge i urogynækologi ved udflådsgener, bliver man i Danmark set af sin praktiserende læge.

Jf. lægehåndbogens (6) anbefalinger forventes det, at danske læger i mødet med patienten med vaginale udflådsgener stiller diagnosen ud fra anamnese, subjektive symptomer, gynækologisk undersøgelse og undersøgelser der kan foretages i klinikken (pH og wet smear). En forudsætning for ovenstående algoritme er, at vi arbejder med en population, hvor forekomsten af gonore og trichomonas infektion er lav. Det er derfor ikke nemt at sammenligne med alle studierne, da gonore og trichomonas infektion er hyppigere de steder, hvor studierne er lavet.

Ser man på Melville C. et al (3) er 1.dags korrekt diagnose, det vi har brug for som praktiserende læger, da vi som udgangspunkt ikke poder. Man kan grundet den lave forekomst af SOI godt tillade sig at vente på en diagnose, men som almen praktiserende læge ønsker man at stille den korrekte diagnose på dag 1. Derfor er det forventeligt at urogynækologen har signifikant flere rigtige diagnoser på dag 1, hvor der foretages wet smear sammenholdt med familieplanlægning klinikken som giver en klinisk diagnose på baggrund af anamnese og gynækologisk undersøgelse. Studiet bekræfter således værdien af wet smear ved første kontakt.

Der er stor forskel på, hvor mange wet smear den enkelte læge laver. Diagnostik i almen praksis beror på et samlet billede. Der er risiko for bias ved wet smear undersøgelsen, når den bliver udført efter anamnese og gynækologisk undersøgelse. Andre steder udføres wet smear af trænet klinikpersonale, som derved har mulighed for et større volumen af wet smear og er blindet fra de øvrige kliniske oplysninger.

Lascar RM et al (2) finder evidens for, at pH er det mest sensitive enkelte kriterium i diagnostikken af BV. pH bliver ikke brugt rutinemæssigt i almen praksis i Danmark. Ved

rundspørge blandt 15 kollegaer på forskningstræningskursus (i forskellige praksis) inklusiv to kliniske lektorer bruger ingen pH måling af vaginalt udflåd i forbindelse med diagnostik af vaginalt udflåd. pH måling er en standardundersøgelse i forbindelse med diagnostik af vaginalt udflåd hos praktiserende gynækologiske speciallæger i Danmark. pH måling er et billigt og hurtigt diagnostisk værktøj, som vi fremover vil anbefale benyttet i diagnostikken også i almen praksis.

Taget det store antal af kvinder der henvender sig med udflådsgener i almen praksis i betragtning, undres vi over at der ikke er bedre international evidens, større studier og ens retningslinjer tilgængelige.

Vi undres også over den store diskrepans og de interkollegiale forskelle i, hvordan vi i almen praksis i Danmark håndterer patienter med vaginalt udflåd og, at flere ikke følger anbefalingerne fra lægehåndbogen, der anbefaler brug af både pH og wet smear i diagnostikken af vaginalt udflåd.

Ved utilstrækkelig diagnostik risikeres overbehandling, overforbrug af antibiotika med risiko for resistens, forværring af kvindens symptomer og et protraheret forløb.

Svagheder ved vores opgave er først og fremmest den begrænset litteratursøgning, som skyldes begrænset tid og ressourcer. Derudover er der tale om studier fra populationer, hvor ikke alle kan sammenlignes med Danmark, som nævnt tidligere både på grund af population, men også den store forskellighed i vores sundhedssystemer og adgangen hertil. Datasyntesen er foretaget af begge forfattere på baggrund af konsensus, men der er ikke anvendt objektive kvalitets vurderingsværktøj.

Styrkerne ved vores studie er, at vi har anvendt en systematisk tilgang til litteratursøgning.

Konklusion

Litteraturen er sparsom og af lav evidensgrad. Det kan konkluderes, at kvinder der henvender sig på grund af udflåd gener ikke bør få stillet en diagnose på baggrund af symptomer alene.

Der er evidens for rutinemæssig brug af wet smear som diagnostisk redskab i almen praksis, for at undgå trial and error behandling.

Guldstandard i almen praksis er gennemgang af symptomer, gynækologisk undersøgelse og wet smear mikroskopi fra vagina.

Podning kan man supplere med ved mistanke om seksuelt overført infektion eller uforklaret protraheret forløb.

Hvis kvinden er undersøgt jf. ovenstående anbefaling, og der ikke findes en patologisk forklaring på symptomerne, bør vi som læger føle os mere sikre i, at der er tale om en ubalance i skeden fremfor at forsøge med trial and error behandling.

Der er behov for at kortlægge aktuelle praksis af diagnostik og behandling på landsplan. Det kunne være interessant med en undersøgelse på tværs af regionerne, for at se hvilke patienter der får den bedste behandling.

Herudover mener vi, at man bør overveje at genindføre brugen af pH måling til diagnostik af vaginalt udflåd i almen praksis, da dette er en relativ nem og billig metode(2) .

Klinisk vejledning

På baggrund af vores forskningsopgave og gennemgang af relevante retningslinjer har vi lavet en instruks til brug i almen praksis til diagnostik af generende vaginalt udflåd. Referencer brugt til udarbejdelse af instruks: medibox, lægehåndbogen (vaginalt udflåd), mikroskopi.dk, Bocher S. et al. Diagnostik af vaginalt udflåd. Ugeskr Læger 2018; 180: 2-7, billede af wet smear mikroskopier lånt herfra.

Den kliniske vejledning er vedlagt som bilag 1.

Referenceliste

1. Zdolsek B. et al. Culture and wet smear microscopy in the diagnosis of low-symptomatic vulvovaginal candidosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1995; 58:47-51
 2. Lascar RM et al. Is vaginal microscopy an essential tool for the management of women presenting with vaginal discharge. *International Journal of STD & AIDS* 2008; 19: 859-60
 3. Melville C. et al. A comparative study of clinical management strategies for vaginal discharge in family planning and genitourinary medicine setting. *J Fam Plann Health Care* 2005; 31:26-30
 4. Eckert LO. et al. Vulvovaginal Candidiasis: Clinical Manifestations, Risk Factors, Management Algorithm. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 757-65
 5. Landers DV et al. Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004; 190: 1004-10
- Baggrundsartikler og baggrundsviden
6. Vaginalt udflåd, *Lægehåndbogen*, Sundhed.dk
 7. Dansk selskab for gynækologi, *DSOG.dk*, Gynækologiske infektioner s.3-7
 8. Bocher S. et al. Diagnostik af vaginalt udflåd. *Ugeskr Læger* 2018; 180: 2-7
 9. Bro F. et al. Flour vaginalis – diagnose og behandling i almen praksis. *Ugeskr Læger* 2002; 164: 5245-9
 10. Mylonas I et al. Diagnosis of vaginal Discharge by Wet Mount Microscopy: A Simple and Underrated Method. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2011; 66: 359-368
 11. Sherrard J. et al. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011. *International Journal of STD & AIDS* 2011; 22: 421-429

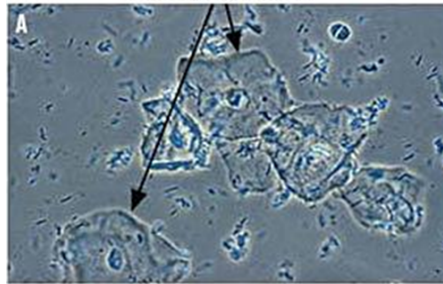
Flowchart til diagnostik af generende vaginalt udflåd

Ydelse 7116: Fasekonstrastmikroskopi af biologisk material, eksklusiv urin

Patient med øget vaginalt udflåd, lidelugt, vulvovaginal kløe og irritation		
Anamnese: Udflåds karakter (mængde, farve, tyndt/thykt, efter samleje, cyklusbestemt), Partner symptomer? Kontaktblødning? Smerter ved samleje? ? Graviditet? Risiko for seksuelt overført infektion? Komorbiditet (fx diabetes)? Ikke infektiøse årsager? Den vaginale flora kan også ændres som følge af hormonelle påvirkninger, seksuel aktivitet, menstruation, brug af antibiotika eller anden medicin, prævention, vaginalhygiejniske produkter, allergi, dermatologiske sygdomme.		
Gynækologisk undersøgelse (inspektion og eksploration): Udflådet udseende, lugt og mængde. Slimhindens udseende. Cervix udseende. Vulva området.		
Cervikalt mukopurulent udflåd/kontaktblødning eller risiko for SOI?		
<p>▼ JA</p> <p>→ NEJ</p>		
<p>Podning for klamydia, gonorre og mycoplasma genitalium. Hvis ikke risiko for SOI: overvej anden mikrobiologisk diagnostik evt. empirisk behandling, hvis klinisk underlivsbetændelse</p>		
<p>Wet smear mikroskopi af vaginalsekret:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vatpind fugtes med fysiologisk saltvand • Dypes i vaginalt sekret • Prøven afsættes på 2 objektglas med hhv. 1 dråbe saltvand og 1 dråbe KOH (10-30%) • Dækglas påsættes • Mikroskopi i fasekontrast (400x) – se billede 1. 		
<p>Amin test: fiskelugt når en dråbe KOH dryppes på wet smear</p>		
<p>pH af skedesekret (indikatorpapir på finger, trykkes mod vaginal slimhinden):</p> <ul style="list-style-type: none"> • pH ≤ 4,5 = normal <p>Obs. på at menstruation og samleje inden for det sidste døgn kan øge pH</p>		
<p>Bakteriel vaginose</p> <p>Oftest asymptomatisk, men indelugtende tyndt grå-hvidligt udflåd</p> <p>Amsel's kriterier til diagnostik (mindst 3 ud af 4):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Homogent tynnet udflåd 2. pH>4,5 3. Pos. Amintest 4. Clue-cells ved mikroskopi <p>Wet smear: få lactobaciller, mange kokkoide bakterier, > 20% epitelceller er clue cells, få leukocytter.</p> <p>Behandling: T. Metronidazol oralt 2g, dag 1 og 3</p>	<p>Candida-vulvovaginitis</p> <p>Kløe/svie, hvidligt, klumpet udflåd</p> <p>pH ≤ 4,5 = normal</p> <p>Wet smear: Candida-hyfer og/eller -sporer, få lactobaciller, mange leukocytter.</p> <p>Behandling:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Valg: Lokalbehandling med Canesten crème eller vagitorier 2. Valg: Flukonazol tabl. 150 mg x 1 	<p>Aerob vaginit</p> <p>Ofte dyspareuri, svie/kløe, kontaktblødning, rådden lugt, gulligt puslignende udflåd.</p> <p>pH >4,5-6</p> <p>Wet smear: Paraceller, mange leukocytter, få lactobaciller mange kokkoide bakterier.</p> <p>Behandling: T. clindamycin 300mg x 2 i 7 dage</p>
<p>Trichomonas</p> <p>Grøngulligt udflåd, tyndt homogent udflåd med rådden lugt.</p> <p>Brændende fornemmelse, post-coitalblødning, dyspareuni.</p> <p>pH > 4,5</p> <p>Wet smear: Bevægelige trichomonader, mange leukocytter.</p> <p>Behandling: T. Metronidazol 2 g peroralt som engangsdosis. Husk partnerbehandling</p>		
<p>Normal udflåd: 1-4 ml, dagligt, afhænger af cyklus; Hvidligt, uden lugt; pH ≤ 4,5</p> <p>Wet smear: Lactobaciller, normale epitelceller, få leukocytter</p> <p>Ved normalt wet smear og gynækologisk undersøgelse: Overvej andre årsager til symptomer, hormonet, irritativt, allergisk, dermatologisk.</p>		

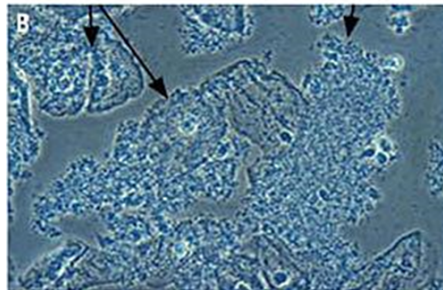
Bilag 1 - Billede 1

Normale epitelceller



Clue cells

Anaerobe bakterier



Epitelcelle

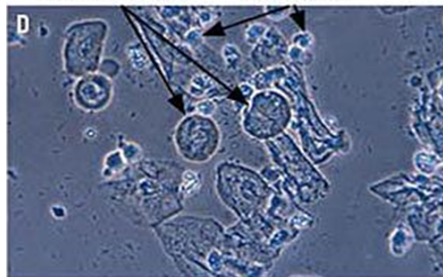
Hyfer

Sporer



Parabasale celler

Leukocytter



Trichomonas

Leukocytter

