

# **LITTERATURSTUDIE**

## **SAMMANSTÄLLNING AV STUDIER FÖR EFFEKTIVAST BEHANDLINGSSALTERNATIV VID GENITAL CANDIDAINFEKTION**

**NABILLA RASOULI**  
**HANDLEDARE: TOMMY ERIKSSON**

# LITTERATURSTUDIE

## SAMMANSTÄLLNING AV STUDIER FÖR EFFEKTIVAST BEHANDLINGSLTERNATIV VID GENITAL CANDIDAINFEKTION

NABILLA RASOULI

HANDLEDARE: TOMMY ERIKSSON

Rasouli, N. Litteraturstudie. Sammanställning av studier för effektivast behandlingsalternativ vid genital candidainfektion. *Examensarbete i farmaci 15 högskolepoäng*. Malmö Universitet: Fakulteten för hälsa och samhälle, institutionen för Biomedicinskt Laboratorievetenskap, 2019.

### ABSTRAKT

**Bakgrund:** Svampinfektion i underlivet drabbar oftast kvinnor vid fertila ålder, ungefär 75% av kvinnor får det någon gång i livet. Svampinfektioner behandlas med antimykotika framförallt receptfria läkemedel, problemet med frekvent användning av receptfria läkemedel är att svampen kommer tillbaka inom kort igen eller förorsakar att det blir svårare att bli av med svampen. Syftet med studien är att sammanfatta och värdera kvalitén av de tillgängliga randomiserade kontrollerade studier samt avgöra om oral eller lokal antimykotika behandling är effektivast vid genital candidainfektion? **Metod:** Databassökning av studier genomfördes i både Pubmed och Cochrane Library för att söka efter systematiska reviews, reviews och RCT studier. RCT studierna värderades med CONSORT-statement och bedömdes antingen med låg, medel eller hög kvalitet. Studierna sammanställdes i tabeller för att jämföra skillnaden i effektiviteten mellan oral eller lokal behandling. **Resultat:** Sökningen identifierade 190 studier varav fyra betraktades som relevanta. Bedömningen presenterade en av studierna som hög kvalitet och resten medelkvalité. Tre av fyra studier visade ingen skillnad på effektiviteten mellan oral och lokal antimykotika behandling, medan endast en studie visade signifikant skillnad som gynnade den orala behandlingen. **Slutsats:** Generellt erhöll studier som var inkluderade i denna litteraturstudie bra kvalitet vid bedömningen. Dessutom visade majoriteten av undersökningarna från både gamla och nya studier att det inte finns någon skillnad i effektivitet hos orala och intravaginala antimykotika behandling.

*Nyckelord:* vulvovaginal candidiasis, oral behandling, lokal behandling, antimykotika

# LITERATURE STUDY

## A COMPILATION OF STUDIES IN EFFECTIVE TREATMENT OPTION FOR VULVOVAGINAL CANDIDIASIS

NABILLA RASOULI

SUPERVISOR: TOMMY ERIKSSON

Rasouli, N. Literature study. A compilation of studies in effective treatment option for vulvovaginal candidiasis. *Degree project in systematic farmaci 15 högskolepoäng*. Malmö University: Faculty of Health and Society, Department of Biomedical Laboratory Science, 2019.

### ABSTRACT

**Background:** Vaginal yeast infections usually affect women at fertile age, about 75% of women get it at some point in their lives. Vaginal yeast infections are treated with antimycotics, primarily with non-prescription drugs, the issue with frequent use of non-prescription drugs is that the fungus comes back shortly again, or it becomes difficult to get rid of. The aim of the study is to summarize and evaluate the quality of available randomized controlled trials and determine if oral or local antimycotics treatment is effective in genital candidiasis? **Method:** Database search of studies was conducted in both PubMed and Cochrane Library to search for systematic reviews, reviews, and RCT studies. RCT studies were evaluated with CONSORT statement and assessed with low, medium or high quality. The studies were compiled in tables to compare the difference in efficacy between oral or local treatment. **Result:** The search identified 190 studies, of which four were considered relevant. The assessment presented one of the studies as high quality and the rest medium quality. Three out of four studies showed no difference in efficacy between oral and local antifungal therapy, while only one study showed significant difference, which favored the oral treatment. **Conclusion:** Overall, studies that were included in this literature study were of good quality when assessing. Moreover, most of the researches from both old and new studies showed that there is no difference in the efficacy of oral and intravaginal antifungal therapy.

*Keywords:* vulvovaginal candidiasis, oral treatment, local treatment, antimycotic

## **FÖRORD**

Denna litteraturstudie är ett examensarbete inom kandidatprogrammet i farmaci. Arbetet genomfördes av Nabilla Rasouli på Malmö Universitet under vårterminen 2019 med 15 högskolepoäng. Arbetet utfördes på förslag från Tommy Eriksson.

Jag vill tacka min handledare Tommy Eriksson för idén bakom projektarbetet och stöden jag har fått genom hela projektarbetets gång. Jag tackar för de lärariska diskussionerna vi har haft under våra möten samt vägledningen för hur en utförlig

## Innehållsförteckning

ABSTRAKT .....	1
ABSTRACT.....	2
FÖRORD .....	3
BAKGRUND.....	6
<b>Varför får man svamp?</b> .....	6
<b>Behandling av svamp</b> .....	6
<b>The EQUATOR-Network guidelines</b> .....	6
<b>Studietyper</b> .....	6
<b>Checklistor</b> .....	7
Cochrane .....	7
<b>Vad andra studier visar</b> .....	8
Problem.....	8
<b>Kunskapsluckor</b> .....	8
<b>Syfte</b> .....	9
<b>Mål</b> .....	9
METOD .....	9
<b>Material</b> .....	9
<b>Metod för varje mål</b> .....	9
Urvalskriterier .....	9
Etisk övervägande.....	9
<b>Systematisk sökning av vetenskapliga artiklar</b> .....	9
Databassökning.....	10
<b>Värdera</b> .....	10
<b>Sammanfattning av de vetenskapliga artiklarna</b> .....	11
RESULTAT .....	11
<b>Systematisk sökning av vetenskapliga artiklar</b> .....	11
<b>Värdera</b> .....	13
<b>Sammanfattning av de vetenskapliga artiklarna</b> .....	14
Cochrane rapport (Nurbhai 2007) .....	14
RCT rapport 1 (Li 2015) .....	14
RCT rapport 2 (Zhou 2015) .....	15
RCT rapport 3 (Fan 2015) .....	15
RCT rapport 4 (Sekhavat 2011).....	15
Jämförelser av resultat mellan oral och intravaginal behandling .....	15
Preferens .....	16
DISKUSSION.....	16
Tidigare studier Cochrane .....	16

<b>Metoddiskussion</b> .....	17
<b>Resultatdiskussion</b> .....	17
Begräsningar.....	18
SLUTSATSER.....	19
REFERENSER .....	20
APPENDIX 1.....	23
APPENDIX 2.....	24

## **BAKGRUND**

### **Varför får man svamp?**

Svampinfektion i underlivet drabbar oftast kvinnor vid fertila ålder, ungefär 3 av 4 kvinnor får det någon gång i livet. Den huvudsakliga orsaken till att man får svamp i underlivet är inte känt, men det finns olika faktorer som ökar risken för svamp i underlivet. Antibiotikabehandling kan rubba balansen i slidans normala bakterieflora så att svamp börjar bildas och kan växa till. Vid nedsatt immunförsvar, exempelvis vid infektioner eller kronisk stress kan också svamp förekomma. Det är även vanligt att få svampinfektion strax före mensens eller under graviditet på grund av hormonbalansen påverkas. Ärftliga faktorer kan också ge tillstånd till att man får lättare svampinfektioner. Skavning, små sår eller sprickor i slemhinnorna kan stimulera svampen som redan finns i slidan och orsaka svampinfektion [1]. Vid frekvent användning av receptfria läkemedel kan det orsaka att svampen kommer tillbaka inom kort igen eller förorsaka att det blir svårare att bli av med svampen [2].

### **Behandling av svamp**

Svampinfektioner behandlas med antisvampmedel, även kallad antimykotika. I första hand behandlas candidavaginit (svamp i underlivet) med receptfria läkemedel, antingen vagitorier eller krämer. I andra hand används oral behandling om "lokal irritation uppstår". Vid kronisk recidiverande candidainfektion rekommenderas även peroral behandling med antimykotika [3]. Azoler är ett svampdödande medel som inhiberar tillväxten av svamp och är indelade i två olika grupper som imidazole och triazole. Både imidazole och triazole är en heterocyklisk ring som utgörs av både kol och kväve atomer. Skillnaden mellan dessa två azoler är strukturen på ringen, imidazole har ingen intilliggande kväveatom medan triazole har en intilliggande kväveatom i sin kemiska struktur. Exempel på imidazoler är econazole, ketokonazole, clotrimazole etcetera. Itraconazole, fluconazole och posaconazole är exempel på triazoler [4][5].

### **The EQUATOR-Network guidelines**

EQUATOR Network (Enhancing the Quality and Transparency Of health Research) grundad 2006 är en internationell riktlinje som tillhandahåller effektiv kvalitetskontroll i alla biomedicinska tidskrifter. Deras uppdrag är att upp nå en korrekt, fullständig och transparent rapportering av alla hälsovetenskapliga studier för att öka värdet och tillförlitlighet i medicinsk forskningslitteratur. I EQUATOR-Network webbplatsen finns det olika riktlinjer att följa för de olika studietyperna som ger specifika rekommendationer för rapportering. De är skrivna av experter inom studiedesign, epidemiologi, biostatistik och forskningsmetodik. Många av dessa riktlinjer innehåller detaljerade checklistor över objekt som kan ingå i ditt manuskript och i vissa fall ingår även ett flödesschema (diagram flow) som visar alla deltagarnas framsteg genom försöket [6][7].

### **Studietyper**

Studier kan skrivas på olika sätt beroende hur metoden utförs. Randomiserade kontrollerade studier (RCT) går helt enkelt ut på att studien är randomiserad och kontrollerad. Terapidelen av studien innebär att man jämför en ny behandling med en annan redan känd behandling eller placebo (kontrollbehandling). Poängen med studien är att kunna jämföra om den nya behandlingen är bättre, likaväl eller sämre än kontrollbehandlingen. Randomiseringen görs på slumpmässigt urval av patienter i de två olika behandlingsgrupperna och grupperna bör relativt vara likadant sammansatta när det gäller omständigheter som kön, ålder,

sjukdomstillstånd och andra viktiga faktorer. För att studien ska undvika vara bias utför man en blindning på patienter så att försökspersonerna inte vet vilken behandling de ska behandlas med. Studien kan till och med vara dubbelblind vilket innebär att både försökspersonerna och den som erbjuder behandlingen får inte veta i förväg vilken behandling som ges till vilken grupp. Forskarna kan uppleva det som en utmaning när försökspersonerna efter sin behandling inte kommer tillbaka för kontroll, men däremot är bortfall av försökspersoner vanligt i vetenskapliga undersökningar och förväntad [8].

Review är en annan studieform som beskriver, utvärderar, sammanfattar vetenskapliga artiklar objektivt inom ett visst ämnesområde. Reviews avsikt är att man får en bra översikt av hur forskningen ser ut inom ämnet [9]. Systematiska reviews eller systematisk litteraturoversikt på svenska är en litteraturoversikt som sammanställer all åtkomlig vetenskapliga studier inom ett avgränsat ämnesområde. För att utföra sökningar inför systematiska reviews ska det ha sökts i flera databaser, grå litteratur, även sökningar på internet och opublicerade studier. På evidenshierarkin placeras vanligtvis systematiska reviews högst upp på pyramiden därnäst följer RCT [10][11].

### **Checklistor**

Checklistorna används som en stödmall för de olika studietyperna för att avgöra om studien är av bra värde och dessutom vad en studie bör innehålla för att anses vara god. CONSORT-statement, eller helt enkelt CONSORT innehåller en checklista med viktiga mål som bör ingå i RCT. Checklistans frågor är konstruerade så att de ”önskvärda svaren på varje fråga är Ja” [12]. Syftet med CONSORT är att ge vägledning till skrivaren om hur man förbättrar rapporteringen av sina studier. Läsare, peer reviewers och redaktörer kan också använda CONSORT för att hjälpa dem kritiskt värdera och tolka rapporter av RCT. Däremot är inte CONSORT avsett för att användas som ett kvalitetsbedömningsinstrument, innehållet fokuserar snarare på frågorna relaterade till det interna och externa validitet av studier. Många saker som inte nämns i CONSORT bör också ingå i rapporten, till exempel information om godkännande av en etisk kommitté och erhållande av informerat samtycke från deltagarna. Dessutom ska alla andra aspekter av en studie som nämns rapporteras ordentligt, till exempel information som är relevant för kostnadseffektivitet. CONSORT innehåller frågor numrerade från 1 till 25 där frågorna är fördelade mellan olika rubriceringar i en rapport, exempelvis har metod en del antal frågor och diskussion ett annat antal frågor. Vissa frågor innehåller underrubriker, vilket gör att det egentligen är 37 frågor totalt i checklistan och det flesta underrubriker finns i metod delen av checklistan [13][14].

PRISMA är en annan checklista för studier av systematisk reviews och metaanalyser. PRISMA checklistan kan också användas på reviews men på grund av reviews mindre krav på innehållet och uppbyggnaden anses PRISMA ge väldigt låga poäng jämfört med systematiska reviews. [15][16].

### **Cochrane**

Cochrane är en stor databas, varje Cochrane review är en systematisk översikt (systematic review) som har utarbetats och kontrollerats av ett redaktionsteam kallad ”Cochrane review group”. De försöker identifiera, utvärdera och syntetisera alla faktabaserade bevis som uppfyller förutbestämda behörighets kriterier för att svara på en specifik forskningsfråga. Forskare som utför



systematiska reviews använder sig av tydlig systematiska metoder som väljs ut för att minimera bias, dessutom att producera mer tillförlitliga bevis. Därför krävs oftast ingen kvalitetsbedömning av Cochrane reviews. Cochrane reviews uppdateras och ny information tas med när det blir tillgängligt, vilket kan leda till att slutsatserna kan ändras i systematiska reviews. Därför anses Cochrane review värdefulla informationskällor för vårdpersonal och forskare [17].

### **Vad andra studier visar**

En systematisk review från Cochrane publicerad 2007 bedömer att det inte finns någon skillnad på effektivitet och nämner även att tio enskilda studier skrivna mellan åren 1990 till 2005 har visat att kvinnor föredrar oral behandling mer än intravaginal. Cochrane studien skriver även att ingen av originalstudierna tar hänsyn till de ekonomiska problemen som rör användningen av de två behandlingssätten. De studierna som ingick i Cochrane saknades utvärdering av den relativa kostnadseffektiviteten hos oral och intravaginal behandling. Dessutom skriver studien att det finns skillnader i kostnaden för orala och intravaginala antisvampmedel, vanligtvis är intravaginala antimykotika billigare än oral antimykotika [18]. I nyare studier visade sig att kvinnor föredrar lokal behandling över oral behandling, eftersom behandlingen ger få läkemedelsinteraktioner och störningar av mag-tarmkanalen [19]. Enligt en studie som gjorts 2008 står det tvärtom att kvinnor och läkare föredrar oral behandling vid genitell candidainfektion. Studien från 2008 skrevs för elva år sen och möjligt att åsikter och preferens har ändrats med åren [20].

### **Problem**

Det finns många olika hemmakurer och tips på hur man kan bli av med svampinfektionen i underlivet till exempel dricka mycket vatten eller dricka tranbärsjuice, men nu är frågan om vilken antisvampbehandling är effektivast vid genitell candidainfektion, systemisk eller lokal? Vid terapi av svamp i underlivet används mest lokal behandling och vid akut eller återkommande fall av vaginal candidiasis, då lokal behandling inte är lämplig används antimykotika vid systemiskt bruk. Varför detta skulle vara intressant att studera, är för att svamp i underlivet utsätts många kvinnor för än idag, tidigare var svampbesvär enkelt att bota, men idag ”drabbas många unga kvinnor av tätt återkommande” svampinfektioner trots vid upprepade behandlingar. Därför är viktigt att få rätt terapeutisk behandling för att bli av med besvären samt undvika att besvären kommer tillbaka [21][22].

### **Kunskapsluckor**

Det saknas aktuella systematiska reviews av bra kvalitet, vid oral vs lokal behandling av genitell candidainfektion. Det enda systematiska review som hittades med relevant innehåll var i Cochrane publicerad år 2007. Denna systematiska review behöver en uppdatering, studien skrevs för flera år sen och nytt har skrivits efter 2007. Det finns relativt många reviews gjorda efter 2007, och en del fokuserar mestadels på jämförelse mellan olika doseringar av orala behandlingar eller bara lokala behandlingar. Denna litteraturstudien kan bidra med vidare forskning av studien samt ge bevis på vilken behandlingsalternativ är bäst vid svamp i underlivet. Dessutom kan denna studien främja yrkesmässigt för både läkare och farmaceuter utav den evidensen som samlats som de kan senare använda i praktiken, dvs hälso- och sjukvården eller apoteket. Privata personer kan även ta till sig informationen via läkare eller farmaceut och ha en användning av det i sin vardag vid besvär [23].

## **Syfte**

Syftet med denna litteraturstudien är att sammanfatta och värdera kvalitén av de tillgängliga RCT studierna samt avgöra om oral eller lokal antimykotika behandling är effektivast vid genital candidainfektion?

## **Mål**

1. Databassökning och identifiera relevanta vetenskapliga studier.
2. Värdera kvalitén av de relevanta studierna.
3. Sammanfatta resultatet på de vetenskapliga studier som har gjorts.

## **METOD**

Litteraturstudien utfördes i 9 veckor mellan januari 2019 till mars 2019 på Malmö Universitet

### **Material**

PubMed och Cochrane Library

### **Metod för varje mål**

1. Databassökning och identifiera relevanta vetenskapliga studier = litteratursökningen utfördes i databasen PubMed och Cochrane Library för att söka upp relevanta RCT studier, reviews och systematiska reviews.
2. Värdera kvalitén av de relevanta studierna = CONSORT-statement användes för att värdera kvalitén av de lämpliga RCT studierna.
3. Sammanfatta resultatet på de vetenskapliga studier som har gjorts = evidensen sammanfattades i en fördefinierad tabell.

### *Urvalskriterier*

Kriterierna för denna litteraturstudien ska göras på randomiserade kontrollerade studier, kliniska studier och reviews gjorda efter år 2007. De enskilda studierna ska värderas enligt CONSORT. Innehållet fokuseras på om det finns skillnader i effektivitet mellan oral eller lokal behandling av genital candidainfektion. Prövningen ska ha gjorts på fertila kvinnor som lider av komplicerade eller okomplicerade svampinfektioner i underlivet. Åtminstone en jämförelse mellan oral och lokal behandling av triazole eller imidazole antimykotika ska finnas med i studien. Studier gjorda på patienter med olika sjukdomstillstånd, ammade kvinnor och gravida kvinnor är exkluderade. Anledningen till att gravida och ammade exkluderades är för att dessa läkemedel kan ge fosterpåverkan.

### *Etisk övervägande*

Eftersom detta är en litteraturstudie som sammanställer resultat från andra studier finns det inga deltagare som medverkar i analysen av sammanställningen.

### **Systematisk sökning av vetenskapliga artiklar**

Litteraturstudie är en studiedesign som går ut på göra en systematisk sökning av originalartiklar i internationella ämnesdatabaser med vetenskapligt innehåll samt bedöma kvalitén av de valda studierna [24]. För att hitta relevanta studier görs sökningarna oftast i flera olika ämnesdatabaser, eller sökningar i citeringsdatabaser vid behov. Innan projektet sätts igång ”bör ett förarbete ha gjorts för att kontrollera om liknande projekt är under arbete i någon annan HTA-organisation”, exempelvis Cochrane Collaboration eller om det redan finns andra

närvarande systematiska reviews. Vid val av bestämt projekt, utförs en testsökning och testsökningarna avses till att undersöka bland annat, indexering av relevanta studier, ”vilka termer förekommer i titel och abstrakt?”, om frågeställning är tillräcklig välbeskriven, behöver frågeställningen ytterligare tydliggöras och slutligen ”hur stora sökmängder kan vi förvänta oss?”. När sökstartergin är noggrant utarbetad utförs sökningen i den dataregister som valts. De viktigt att alla sökstrategier och sökresultat dokumenteras noggrant för att arbetet ska visa höga krav på autenticitet och klarhet. [24].

### *Databassökning*

Att leta information i databaser utförs genom att först identifiera tänkbara sökord. Inled med breda sökningar och använd OR eller AND för att komma fram till relevanta artiklar. Först används OR för att söka så brett som möjligt sedan används AND för att sammanföra alla sökningar. De vetenskapliga artiklarna söktes genom databasen PubMed och Cochrane Library. I Cochrane Library gjordes en databassökning för att leta efter systematiska reviews och för att reda ut om tidigare studier fanns. För att komma fram till relevanta systematiska reviews fördes sökningen vidare genom att trycka på spalten Browse by Cochrane Review Group och till sist via Sexually transmitted infections. De relevanta systematiska reviews som valdes användes som stöd för att leta efter lämpliga RCT studier.

I PubMed filtrerades sökningen för att endast visa studier som var publicerad mellan år 2006–2019, och ytterligare avgränsades sökningen genom val av att endast se randomiserade kontrollerande studier och kliniska studier. Efter databassökningen ska relevanta artiklar väljas ut för att senare jämföras med systematiska review. Först valdes det att plocka bort samma artiklar som förekommer än en gång, därefter om artiklarna ansågs innehålla irrelevanta titlar, abstrakt eller saknar fulltext sållades även dessa bort. Till sist sållades även kriterierna för exklusionen bort, exempelvis sjukdomar, gravida, ammade eller irrelevant läkemedelsjämförelse till exempel naturläkemedel och azoler. Artiklar skrivna år 2006 och 2007 sållades även bort. Sökningen gjordes också endast på studier i form av reviews i PubMed med samma sökord och tidsperiod, se Appendix 1 och 2.

### **Värdera**

För att värdera RCT studierna användes checklisten CONSORT-statement. Innan själva värdering, lästes artikel först för att få ett grepp om ungefär vad som står i artikeln. Titel och abstract delen innehöll två frågor vilken var ganska enkel att hitta och svara på. Om svaret finns i artikel svarar man med ett ”ja” precis bredvid där frågan är formad, om inte då blir svaret ”nej”. På detta sättet läses frågan först sedan letas innehållet i artikel. Varje svar för ”ja” får ett poäng och varje svar för nej får noll poäng. Summan av poängen räknas sedan ihop för att avgöra om studien är låg, medel eller hög kvalitet. Om studien visar 0–15 poäng får studien låg kvalitet, 16–24 poäng medelkvalité och 25–37 hög kvalitet. Som tidigare nämnt är inte CONSORT ett kvalitetsbedömningsinstrument och dessutom står det inget i andra studier om hur de har validerat sina RCT studier, därför kan gränserna väljas ut själv och bestämma vilket värde artikel ska erhålla. Om en fråga ej är begriplig finns det ett dokument CONSORT 2010 Explanation and Elaboration som förklarar och ger ett exempel på hur svaret ska se ut från en tidigare studie [25]. För att säkerställa att svaret som har tolkas är rätt, kontrollerades och läses checklistan och alla de relevanta artiklarna en gång till.

## Sammanfattning av de vetenskapliga artiklarna

Tabellerna från systematiska reviews och RCT studier sammanställdes för att avgöra om lokal eller oral antimykotika behandling är effektivast vid genital candidainfektion. Det totala resultatet av enskilda studierna från systematiska review var redan sammanställd i tabeller som var fördelade i grupper. Grupperna som valdes att fokusera på i denna studie var durationen av uppföljningsbesök (långsiktiga) med kliniska och mykologiska utfall. Durationen av uppföljningsbesöket varierade mellan studierna, uppföljningsbesök mellan fem till 15 dagar anses vara kortsiktiga och mellan två till 12 veckor långsiktiga. Långsiktiga uppföljningsbesöket menas med andra och sista besöket som gjordes dag 30–35 för kontroll. Kliniska och mykologiska utfall användes även i resultatet, där kliniska diagnosen visar att patienten uppnår symtomfrihet och den mykologiska diagnosen, att patienten anses vara fri från olika candida arter. Resultatet av antal friska från både orala och intravaginala behandlingen från systematiska review och RCT skrevs in i en tabell tillsammans med andra viktiga värden som förklarar om det fanns signifikant skillnad mellan behandlingarna. Data samlades ihop och sammanställdes i tabeller med kliniska och mykologiska resultat [26].

## RESULTAT

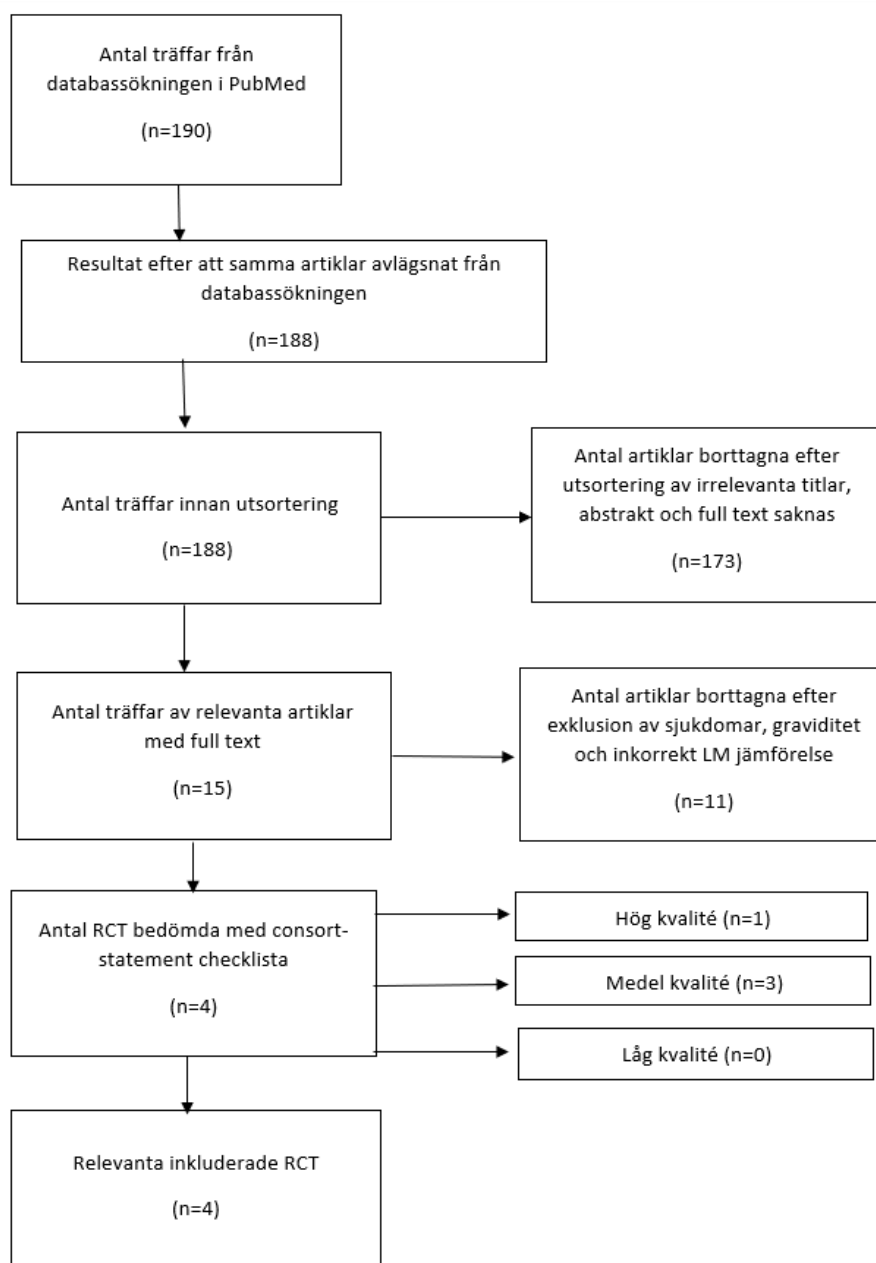
### Systematisk sökning av vetenskapliga artiklar

Endast en systematisk review identifierades i dataregistret som ansågs relevant. *Tabell 1* visar en systematisk sökning av RCT artiklarna och antal träffar de fick. Dessutom visar *tabell 1* vilka sökord som användes i studien. Det sista raden av tabellen är den fullständiga sökningen med 190 antal träffar. De 190 identifierande studierna användes sedan i ett flödesdiagram se *figur 1*, för att sortera bort artiklar som inte passar in i studien samt hur många artiklar som slutligen blev inkluderade.

*Tabell 1:* Databassökning i PubMed och dess sökord och antal träffar.

1. vulvovaginal candidiasis	3768
2. vaginal yeast infection*	58
3. vulvovaginal candidiasis or vaginal yeast infection*	3798
4. candida albicans	38477
5. candida auris	67 134
6. candida glabrata	5346
7. candida parasilosis	3856
8. candida tropicalis	4756
9. candida endocarditis	786
10. candida albicans or candida auris or candida glabrata or candida parasilosis or candida tropicalis or candida endocarditis	68 993
11. 3 or 10	69 049
12. oral treatment*	7645
13. oral therapy	534127
14. local treatment*	7409
15. local therapy	345354
16. oral versus local treatment	1352
17. oral treatment* or oral therapy or local treatment* or local therapy or oral versus local	856865
18. antifungal*	74432

19. antimycotic*	2526
20. antifungal agent*	178837
21. antifungal drug*	5263
22. imidazole*	61800
23. triazole*	27979
24. antifungal* or antimycotic* or antifungal agent* or antifungal drug* or imidazole* or triazole*	273593
25. 17 or 24	1111029
26. 11 and 25	25204
27. begränsningar av sökningen (endast RCT och publicerad mellan år 2006–2019)	190



Figur 1: Flödesschema över RCT artiklar och dess steg för steg sällning och orsaken till utsortering

## Värdera

Tabell 2 visar ett schema med frågor utformade av riktlinjen CONSORT-statement. De identifierade relevanta artiklarna är skrivna som rct.1, rct.2, rct.3 och rct.4. Under dessa rubriker har varje fråga antingen siffra 1 eller 0, där summan av talet avgör om artikel är hög, medel eller låg kvalitet.

Tabell 2: CONSORT checklistans frågeuppställning och vilka frågeställningar som finns med i de fyra relevanta RCT artiklarna.

Kriterium	rct.1	rct.2	rct.3	rct.4
<b>Title and abstract</b>				
1a Identification as a randomised trial in the title	1	1	0	0
1b Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions	1	1	1	1
<b>Introduction</b>				
2a Scientific background and explanation of rationale	1	1	1	1
2b Specific objectives or hypotheses	1	1	1	1
<b>Methods</b>				
3a Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	1	1	1	1
3b Important changes to methods after trial commencement, with reasons	1	0	0	0
4a Eligibility criteria for participants	0	1	1	1
4b Settings and locations where the data were collected	1	1	1	1
5 The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	1	1	1	1
6a Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	1	1	0	1
6b Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	0	0	0	0
7a How sample size was determined	1	1	1	0
7b When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	0	0	0	0
8a Method used to generate the random allocation sequence	0	0	0	0
8b Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	0	0	0	1
9 Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	0	0	0	0
10 Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	0	0	1	0
11a If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	0	0	0	0
11b If relevant, description of the similarity of interventions	0	0	0	0
12a Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	1	1	1	1
12b Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	1	0	1	1
<b>Results</b>				
13a For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	1	1	1	0
13b For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	1	1	1	1
14a Dates defining the periods of recruitment and follow-up	1	1	1	1
14b Why the trial ended or was stopped	0	0	0	0

15 A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	1	1	1	1
16 For each group, number of participants included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	1	0	1	1
17a For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	1	1	1	1
17b For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	1	1	1	1
18 Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	1	1	1	1
19 All-important harms or unintended effects in each group	1	1	1	1
<b>Discussion</b>				
20 Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	1	1	0	0
21 Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	0	0	0	0
22 Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	1	1	1	1
<b>Other information</b>				
23 Registration number and name of trial registry	1	1	0	0
24 Where the full trial protocol can be accessed, if available	0	0	0	0
25 Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	1	1	1	1
Summa poäng	25	23	22	21
Kvalité	Hög	Medel	Medel	Medel

### Sammanfattning av de vetenskapliga artiklarna

Härnäst beskrivs en kort sammanfattning av de studier som är inkluderade i denna litteraturstudien och samt få en inblick om vad studierna handlar om. Först kommer en kort översikt av den systematiska review dvs Cochrane studien, därefter beskrivs kort de fyra RCT studierna.

#### *Cochrane rapport (Nurbhai 2007)*

Cochrane studien är en systematisk review skriven 2007 som sammanställer alla befintliga RCT studier publicerade på vilket språk som helst. Det huvudsakliga målet med Cochrane studien var att bedöma relativa effektiviteten hos orala kontra intravaginala antimykotika för behandling av okomplicerad candidavaginit. Det andra målet med denna review var att bedöma kostnadseffektiviteten, säkerhet och patientpreferens hos orala vs intravaginala antisvampmedel. Nitton studier blev inkluderade i rapporten och 22 jämförelser mellan oral och intravaginal har angivits. Dessa 22 jämförelser följs sedan under olika kategorier beroende studiens metodik [27].

#### *RCT rapport 1 (Li 2015)*

Syftet med denna studien var att jämföra effekten och säkerheten av en 6 dagars behandling av 80 mg terconazole vaginalt suppositorium med två doser av 150 mg fluconazole oralt. Denna studien omfattas av 140 patienter med svår vulvovaginal candidiasis inskrivna i institutionen Obstetrics and Gynecology of Peking University Shenzhen Hospital. Patienterna blev slumpmässigt tilldelade i de två olika behandlingsgrupperna, patienterna hade uppföljningsbesök dag 7–14 och dag 30–35 efter den sista dosen av behandlingen. Både kliniska och mykologiska resultat visades i studien [28].

### *RCT rapport 2 (Zhou 2015)*

Detta arbete jämför effekten och säkerheten av två doser av 500 mg clotrimazole vaginaltablett med två doser av oral fluconazole 150 mg vid behandling av svår vulvovaginal candidiasis. Rapporten studerade 240 patienter vid institutionen Obstetrics and Gynecology of Peking University Shenzhen Hospital mellan juni 2014 och september 2015. Kvalificerade patienter var 18–50 år gamla generellt friska kvinnor med svår vulvovaginal candidiasis. Patienterna följdes upp efter 14 (7–14) dagar och 35 (30–35) dagar. Studien presenterade både kliniska och mykologiska resultat av de två behandlingsgrupperna [29].

### *RCT rapport 3 (Fan 2015)*

Studiens syfte var att utvärdera effekten och säkerheten hos 1200 mg miconazole nitrate vaginaltablett och 150 mg fluconazole vid behandling av svår vulvovaginal candidiasis. I studien ingick 577 patienter som studerades på Gynecological of Peking University Shenzhen Hospital. Patienterna följdes upp i 7–14 och 30–35 dagar med kliniska och mykologiska resultat [30].

### *RCT rapport 4 (Sekhavat 2011)*

Syftet med studien var att jämföra säkerheten och effekten av singeldos fluconazole 150 mg och intravaginal clotrimazole 200 mg per dag under 6 dagar i följd för behandling av vulvovaginal candidiasis. I studien deltog 142 patienter, 70 patienter ingick i clotrimazole gruppen och 72 patienter ingick i fluconazole gruppen. Uppföljningen gjordes 7 dagar och en månad efter behandlingen och både det kliniska och mykologiska resultatet utvärderades [31].

### *Jämförelser av resultat mellan oral och intravaginal behandling*

Tabellerna nedan visar resultatet från både Cochrane studien och de enskilda RCT studierna. Tabellerna anger antalet procent friska från behandlingen i orala och intravaginala gruppen för både kliniska och mykologiska försök. Oddskvoten illustrerar vilket behandlingsalternativ som är främst gynnad i studien, exempelvis om oddskvoten är över 1 gynnar studien mer den orala behandlingen om oddskvoten är under 1, då gynnar studien den intravaginal behandlingen.

Ingen signifikant skillnad visades mellan oral och lokal behandling, men däremot visar både det kliniska och mykologiska resultatet från rct 4 studien (Sekhavat 2011) att det fanns en statistisk signifikant skillnad som gynnade den orala behandlingen. Det mykologiska resultatet från studien Nurbhai 2007 uppvisade även en signifikant skillnad i behandlingen som också gynnade det orala behandlingen. Dessutom visade det kliniska resultatet mer friska patienter vid behandling av antimykotika än det mykologiska.

*Tabell 3: Jämförelse mellan oral vs lokal antimykotika behandling av genital candidainfektion av studier som visar resultatet av den kliniska prognosen.*

Studier (långsiktig uppf.)	Oral n/N (%)	Intravaginal n/N (%)	OR (95% CI)
Nurbhai 2007	467/585 (79.8)	553/723 (76.5)	1,03 (0,75–1,41)
Li 2015 (rct.1)	37/66 (56.1)	35/58 (60.3)	1,193 (0,583–2,441)
Zhou 2015 (rct.2)	85/109 (78.0)	82/114 (71.9)	1,382 (0,751–2,544)
Fan 2015 (rct.3)	240/287 (83.6)	235/290 (81.0)	(0,778–1,835)



Sekhavat 2011 (rct.4)	53/72 (73.6)	41/70 (58.6)	1.9 (1,1–9,3)
-----------------------	--------------	--------------	---------------

Notering: CI=konfidensintervall; OR=oddskvot

Tabell 4: Jämförelse mellan oral vs lokal antimykotika behandling av genital candidainfektion av studier som visar resultatet av den mykologiska prognosen.

Studier (långsiktig uppf.)	Oral n/N (%)	Intravaginal n/N (%)	OR (95% CI)
Nurbhai 2007	634/880 (72.0)	517/781 (66,1)	1,29 (1,05–1,60)
Li 2015 (rct.1)	35/66 (53.0)	36/58 (62.1)	1,449 (0,707–2,971)
Zhou 2015 (rct.2)	61/109 (56.0)	62/114 (54.4)	1,033 (0,788–1,355)
Fan 2015 (rct.3)	200/287 (69.7)	188/290 (64.8)	(0,880–1,767)
Sekhavat 2011 (rct.4)	60/72 (83.3)	49/70 (70.0)	2,3 (1,5–6,7)

Notering: CI=konfidensintervall; OR=oddskvot

### Preferens

Cochrane studien analyserade även preferensen av de enskilda studierna som visade att kvinnor prefererade orala behandlingen. De nya studierna visar däremot att patienter nu för tiden väljer att bli behandlade med intravaginala antimykotika. Se tabell 5.

Tabell 5: RCT studierna och dess preferens av behandlingsalternativ

Studier	Preferens
Li 2015 (rct.1)	Intravaginal
Zhou 2015 (rct.2)	Intravaginal
Fan 2015 (rct.3)	Intravaginal
Sekhavat 2011 (rct.4)	Intravaginal

## DISKUSSION

Syftet med denna litteraturstudien var att sammanfatta, värdera kvalitén av RCT studierna samt avgöra om lokal eller oral behandling är effektivast vid genital candidainfektion. Databassökningen lyckades identifiera 190 studier varav fyra ansågs relevanta för att jämföras med den systematiska review (Nurbhai 2007). Kvalitetsbedömningen av studierna gav rct.1 hög kvalitet och rct.2, 3 och 4 medel kvalitet. Studierna visade ingen signifikant skillnad mellan oral och intravaginal antimykotika behandling, förutom rct.4 (Sekhavat 2011). Samt ansågs de kliniska värden visa bättre resultat än det mykologiska.

### Tidigare studier Cochrane

Den systematiska review från Cochrane (Nurbhai 2007) visade heller ingen signifikant skillnad mellan oral och intravaginal antimykotika behandling bortsett från den mykologiska diagnosen. Sökstrategin var definitivt bredare och mycket bättre utformad än denna litteraturstudien. Den systematiska review inkluderade även studier från andra länder och totalt fick med 19 studier i sin review. I denna studien skrevs det i urvalskriterierna att all form av vulvovaginal candidiasis är inkluderad, däremot valde Cochrane studien endast fokusera på behandling av okomplicerad vulvovaginal candidiasis, men konstigt nog inkluderat studier som gjort undersökningar på svår komplicerat vulvovaginal candidiasis. Vid

litteratursökningen hittades tyvärr inga studier på mer än en jämförelse av azoler, medan Cochrane lyckades få med studier med flera antimykotika jämförelser, än bara ett. [32].

### **Metoddiskussion**

Sökstrategin och valda ord ändrades flera gånger av den orsaken att sökningen kändes bristfälligt, men tillslut användes en väl genomförd systematisk sökstrategin för både reviews och RCT studier, så att sökningen kan upprepas. Vid användning av för många ord ledde till antal träffar i sökningen reducerades därför var det bra testa sig fram tills att träffarna kändes lagom. Vid sökningen av reviews identifierades 1439 studier, vilket är alldeles för mycket att granska, därför användes mesh med ordet "vulvovaginal candidiasis" som hjälp för att avrunda ner sökningen till en lämplig mängd med rätt innehåll, se appendix 1.

Värdering av studierna med CONSORT kändes från början ganska svårt att genomföra, men med lite mer läsning, granskning samt hjälp av elabortion och explanation dokumentet, begreps frågorna mer och dessutom lättare att hitta i texten. Alla fyra studier hade nästan samma struktur och metodik, dessutom hade ingen av studierna genomfört blinding vilket var en av frågorna i CONSORT. I det här fallet är det kanske svårt att genomföra blinding eftersom medicinen tas antingen oralt eller intravaginalt, men enligt en studie från Cochrane (Van Heusden 1990) har de utfört en studiedesign, vilket blindar försökspersonerna, nämligen double blind, double dummy [33]. Double dummy innebär att hålla försökspersonen blind vid administrering av läkemedel via olika vägar i kliniska prövningar. Försökspersonerna tar två uppsättningar av behandlingen antingen A (aktiv) och B (placebo) eller A (placebo) och B (aktiv). Denna studiedesignen är ganska komplicerad dessutom måste studien ha tillräckligt med kontrollpatienter för båda behandlingarna [34].

Det var ganska invecklad att kunna sammanföra tabellerna från systematiska review och RCT studierna för det fanns väldigt många tabeller och värden i alla studier. Eftersom både Cochrane studien och RCT studierna inkluderade kliniska och mykologiska resultat kändes det rätt räkna in både diagnoserna.

### **Resultatdiskussion**

Av 190 sökta studier valdes fyra artiklar som ansågs vara relevanta. Mycket av det berodde just på urvalskriterierna. Eftersom Cochrane valde att exkludera vissa patienter, verka det rimligt att följa samma exempel. Enligt kriterierna skulle artiklar väljas efter år 2007 eftersom Cochrane skrevs 2007, trots det valdes en bredare sökning, där artiklarna från 2006 och 2007 var även inkluderad från början, men som i efterhand sållades bort. Vid databassökningen i PubMed förekom även samma Cochrane studie (Nurbhai 2007) vid separat sökning av reviews eller RCT. Därför valdes det att inte göra en databassöknings tabell på Cochrane Library.

De fyra studierna fick bra poäng av CONSORT, till och med ansågs en av studie innehålla hög kvalitet, tre av studierna fick medelkvalité och inga studier hade låg kvalitet. Nytt med denna studien är, kvalitetsbedömning av de fyra relevanta studierna. Beslutet om att sätta gränser för kvalitet fick åtgärdas själv i denna studien eftersom det inte finns andra studier eller referenser att följa som har genomfört en noggrann kvalitetsbedömning. Cochrane studien har dessutom inte

bedömt sina RCT studier vilket kanske borde finnas med i kommande tid vid eventuellt uppdatering av studien (Nurbhai 2007).

Resultatet var lite varierande, rct studie 1, 2 och 3 visade ingen signifikant skillnad mellan oral och intravaginal antimykotika behandling för kliniska och mykologiska utfall, men däremot rct 4 hade signifikant skillnad som gynnade orala behandlingen i både den kliniska och mykologiska diagnosen. Eftersom rct 4 gav avvikande resultat än förväntad, borde man fundera på om det ändrar hela resultatet, i och med att den var skriven fyra år tidigare än de tre RCT studierna och samt fick lägst poäng i bedömningen.

Oddsquoten för både *tabell 3 och 4* demonstrerar att nästan alla studier gynnades för den orala behandlingen. Av de fyra RCT studierna hade rct 3 störst deltagare med hela 577 patienter och erhöll måttlig kvalitet i bedömningen. Tyvärr så sakade studien (Fan 2015) oddskvot, vilket gör det svårt att avgöra hur många procent som gynnades i antingen orala gruppen eller intravaginala gruppen. Studierna visade även att totalt friska från behandlingen var större i det kliniska resultatet än det mykologiska.

Jämförelse mellan fluconazole oral och clotrimazole intravaginal undersöktes i två studier nämligen rct.2 och 4 men gav olika resultat. Doseringen och administreringsperioden var annorlunda för de två studierna, vilket kanske har bidragit till att studierna fick så olika resultat. Både rct.2 och 4 fick medelkvalité i bedömningen men som sagt fick rct.4 lägst poäng. Högst poäng i bedömningen fick rct.1 vilket var den enda studien som jämförde två triazolier med varandra. Rct.1 hade dessutom lägst försökspersoner i studien.

Cochrane studien är gammal och behöver en uppdatering speciellt när det gäller preferens av de två administreringsalternativen och inklusive de nya rct studierna. Ett av Cochranes mål var att bedöma kostnadseffektiviteten hos orala och intravaginala antimykotika, dessvärre saknas innehållet i både studierna från Cochrane och RCT studierna, vilket betyder att inget nytt kan tillföras när det gäller kostnadseffektivitet till studien. Det är ändå lite oklart om Cochrane studien borde räkna in rct 4, eftersom frågan är om det bidrar något till studien.

### *Begränsningar*

Denna litteraturstudien begränsade sig till randomiserade kontrollerad studie publicerade mellan år 2008–2019. Studier var begränsade till engelska språk, vilket innebär att potentiella studier publicerade i icke engelska journaler kan gå miste i denna studie. Eftersom detta är ett examenarbete som görs på 9–10 veckor är det omöjligt för oss studenter att göra en fördjupad sökning och söka alla befintliga vetenskapliga artiklar genom olika databaser samt sökning i grå litteratur. Många av 190 identifierade studierna saknade fulltext och dessutom var det inte heller möjligt att få tillgång till alla enskilda studier från Cochrane. Eftersom denna studie genomfördes av en student som inte har lika stora kunskaper och kompetens som en forskare, dessutom inte jobbat med detta innan, kan värderingen av studie inte anses 100% trovärdig. Det är möjligt att vissa brister kan förekomma i bedömningen av RCT studierna eller felaktig tolkning av svaren i artikeln. Bedömningen kan anses bias eftersom studierna blev granskad av en person och kanske behövt en person till för värdering. Bias av interventionen förekom i RCT studierna eftersom försökspersonerna visste vilken behandling de skulle få. Som tidigare nämnt fanns en studie från Cochrane (Van

Heusden 1990) som genomförde blinding i sin studie med double blind double dummy vilket inte är helt omöjligt att genomföra.

## **SLUTSATSER**

Genom litteratursökningen hittades relevanta studier som mätte skillnaden på effektivitet mellan oral och intravaginal antimykotika behandling. Med hjälp av kvalitetsbedömningen hittades måttliga och högkvalitativa randomiserade kontrollerande studier. Dessutom erhöles relevant data och information från RCT studierna. Jämförelser av behandlingsgrupperna sammanställdes i två tabeller med både kliniska och mykologiska resultat. I helhet visar denna studien att det inte finns skillnader mellan oral och intravaginal behandling av genital candidainfektion och samt att preferensen av behandlingsalternativ har ändrats.

## REFERENSER

- [1] Rylander, E., 2015. *Netdoktor*.  
[https://www.netdoktor.se/kvinnlig-halsa/svamp-i-  
underlivet/sjukdomar/svampinfektion-i-underlivet/](https://www.netdoktor.se/kvinnlig-halsa/svamp-i-underlivet/sjukdomar/svampinfektion-i-underlivet/) (Hämtad 19 Januari 2019).
- [2] 1177 vårdguiden, 2017. *Svamp i underlivet*.  
[https://www.1177.se/Skane/Fakta-och-rad/Sjukdomar/Svampinfektion-i-  
underlivet/](https://www.1177.se/Skane/Fakta-och-rad/Sjukdomar/Svampinfektion-i-underlivet/) (Hämtad 19 Januari 2019).
- [3] Bixo, M., 2018. *Candidavaginit*.  
<https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=3372> (Hämtad 19 Februari 2019).
- [4] Drugs.com, 2019. *Azole antifungals*.  
<https://www.drugs.com/drug-class/azole-antifungals.html> (Hämtad 19 februari 2019).
- [5] Madhu, 2018. *Difference Between Imidazole and Triazole*.  
<https://www.differencebetween.com/difference-between-imidazole-and-triazole/>  
(Hämtad 19 Februari 2019).
- [6] Equator network, 2019. *Search for reporting guidelines*.  
<https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/> (Hämtad 19 Februari 2019).
- [7] MacRae, D. A., 2015. *The EQUATOR Network and Research Reporting Guidelines: What does it mean for authors?*.  
[https://wkauthorservices.editage.com/resources/author-resource-review/Sept-  
2015.html](https://wkauthorservices.editage.com/resources/author-resource-review/Sept-2015.html) (Hämtad 19 Februari 2019).
- [8] Halldin, M., 2013. *Randomiserade, kontrollerade studier – en gyllene standard*. [https://www.netdoktor.se/patientrattigheter/sjukdomar/randomiserade-  
kontrollerade-studier-en-gyllene-standard/](https://www.netdoktor.se/patientrattigheter/sjukdomar/randomiserade-kontrollerade-studier-en-gyllene-standard/) (Hämtad 21 Februari 2019).
- [9] Springer, 2019. *Reviewing review articles*.  
[https://www.springer.com/gp/authors-  
editors/authorandreviewertutorials/howtopeerreview/reviewing-review-  
articles/10286414](https://www.springer.com/gp/authors-editors/authorandreviewertutorials/howtopeerreview/reviewing-review-articles/10286414) (Hämtad 21 Februari 2019).
- [10] Karolinska Institutet, 2015. *Jag ska göra en systematisk litteraturoversikt!*.  
<https://kib.ki.se/whatsup/blog/jag-ska-gora-en-systematisk-litteraturoversikt>  
(Hämtad 21 Februari 2019).
- [11] Karolinska institutet, 2015. *Systematiska översikter*.  
<https://kib.ki.se/soka-vardera/systematiska-oversikter> (Hämtad 21 Februari 2019).
- [12] SBU:S HANDBOK, 2017. *Kvalitetsgranskning av studier*.  
[https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/sbushandbok\\_kapitel06.pdf](https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/sbushandbok_kapitel06.pdf)  
(Hämtad 20 Februari 2019).
- [13] CONSORT Transparent Reporting of Trials , 2019. *The CONSORT Statement*. <http://www.consort-statement.org/> (Hämtad 19 Februari 2019).

- [14] CONSORT-statement, 2010. *Research methods & Reporting*.  
<http://www.consort-statement.org/Media/Default/Downloads/CONSORT%202010%20Explanation%20and%20Elaboration%20Document-BMJ.pdf> (Hämtad 21 Februari 2019).
- [15] Liberati, A., 2009. *The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration*.  
<https://www.bmj.com/content/339/bmj.b2700> (Hämtad 20 Februari 2019).
- [16] PRISMA, 2015. *Welcome to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) website!*.  
<http://www.prisma-statement.org/> (Hämtad 20 Februari 2019).
- [17] Cochrane Library, 2019. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/about-cdsr?fbclid=IwAR0WtwuV4jP6Vm7SuAngVp-4VpniMhd2ewADamXUvCoyAB8anV7johCgm0>  
(Hämtad 16 Mars 2019).
- [18] Nurbhai, M., 2007. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush) (Review). *Cochrane Library*, 1-55. DOI: 10.1002/14651858.CD002845.pub2.\*
- [19] Palmeira-de-oliveira, R., 2015. New strategies for local treatment of vaginal infection. *ELSEVIER*, 105-122.
- [20] Neves, J. d., 2008. Local Treatment of Vulvovaginal Candidosis General and Practical Considerations. *THERAPY IN PRACTICE*, 68(13), 1787-1802.
- [21] 1177 vårdguiden, 2017. *Svamp i underlivet*.  
<https://www.1177.se/Skane/Fakta-och-rad/Sjukdomar/Svampinfektion-i-underlivet/> (Hämtad 19 Januari 2019).
- [22] Rylander, E., 2015. *Netdoktor*.  
<https://www.netdoktor.se/kvinnlig-halsa/svamp-i-underlivet/sjukdomar/svampinfektion-i-underlivet/> (Hämtad 19 Januari 2019).
- [23] Nurbhai, M., 2007. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush) (Review). *Cochrane Library*, 1-55. DOI: 10.1002/14651858.CD002845.pub2.\*
- [24] SBU:S HANDBOK, 2017. *Utvärdering av metoder i*.  
<https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/sbushandbok.pdf> (Hämtad 21 Februari 2019).
- [25] CONSORT-statement, 2010. *Research methods & Reporting*.  
<http://www.consort-statement.org/Media/Default/Downloads/CONSORT%202010%20Explanation%20and%20Elaboration%20Document-BMJ.pdf> (Hämtad 21 Februari 2019).

- [26] [27] Nurbhai, M., 2007. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush) (Review). *Cochrane Library*, 1-55. DOI: 10.1002/14651858.CD002845.pub2\*
- [28] Li, T. et.al., 2015. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of terconazole vaginal suppository versus oral fluconazole for treating severe vulvovaginal candidiasis. *ISHAM*, 455-461. doi:10.1093/mmy/myv017.\*
- [29] Zhou, X. et.al., 2015. The efficacy and safety of clotrimazole vaginal tablet vs. oral fluconazole in treating severe vulvovaginal candidiasis. *Mycoses*, 419-428. doi:10.1111/myc.12485.\*
- [30] Fan, S., 2015. Miconazole Nitrate Vaginal Suppository 1,200 mg versus Oral Fluconazole 150 mg in Treating Severe Vulvovaginal Candidiasis. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 113-118. DOI: 10.1159/000371759.\*
- [31] Sekhavat, L., 2011. Oral fluconazole 150 mg single dose versus intra-vaginal clotrimazole treatment of acute vulvovaginal candidiasis. *ELSEVIER*, 195-199. doi:10.1016/j.jiph.2011.05.006.\*
- [32] Nurbhai, M., 2007. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush) (Review). *Cochrane Library*, 1-55. DOI: 10.1002/14651858.CD002845.pub2.\*
- [33] Van Heusden, 1990. Single-Dose Oral Fluconazole Versus Single-Dose Topical Miconazole for the Treatment of Acute Vulvovaginal Candidosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 69: 417-422. doi.org/10.3109/00016349009013305.\*
- [34] Deng, D., 2009. *On Biostatistics and Clinical Trials*. <http://onbiostatistics.blogspot.com/2009/06/double-dummy-technique.html> (Hämtad 14 Mars 2019).

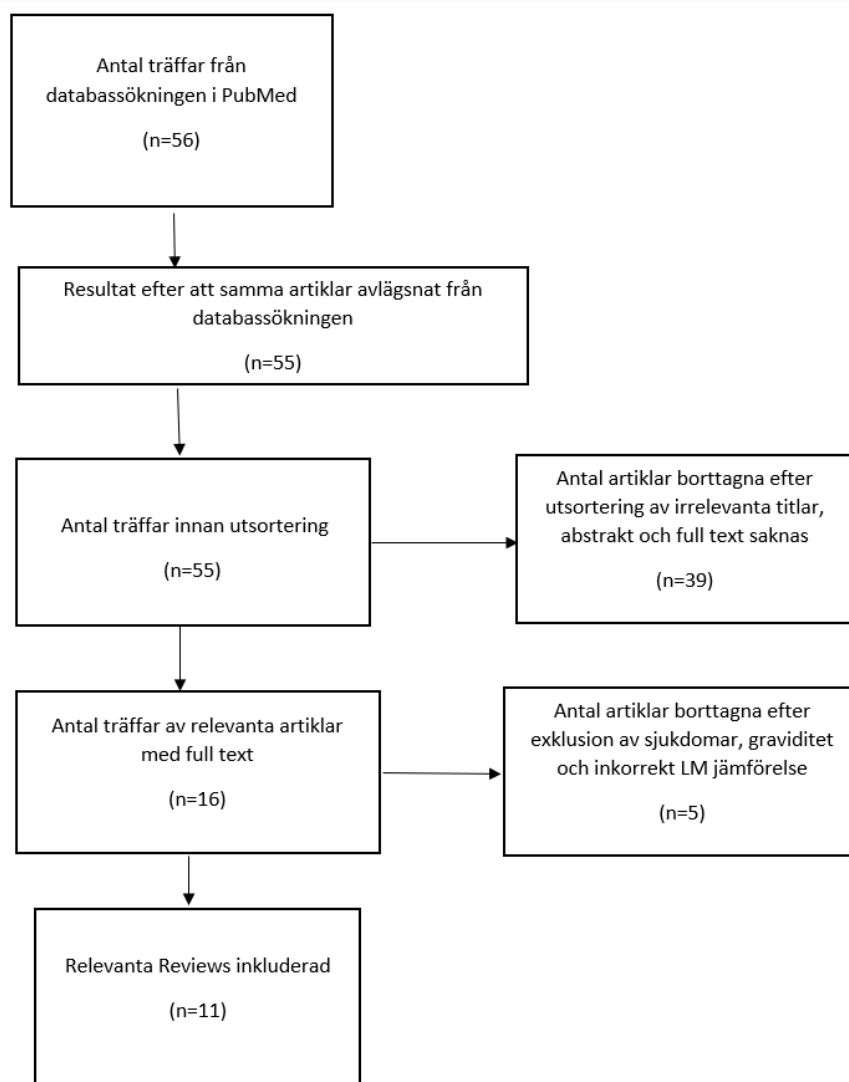
## APPENDIX 1

Tabell 7: Databassökning i PubMed, sökning av reviews och dess sökord och antal träffar.

1. vulvovaginal candidiasis	3768
2. vaginal yeast infection*	58
3. vulvovaginal candidiasis or vaginal yeast infection*	3798
4. candida albicans	38477
5. candida auris	67 134
6. candida glabrata	5346
7. candida parasilosis	3856
8. candida tropicalis	4756
9. candida endocarditis	786
10. candida albicans or candida auris or candida glabrata or candida parasilosis or candida tropicalis or candida endocarditis	68 993
11. 3 or 10	69 049
12. oral treatment*	7645
13. oral therapy	534127
14. local treatment*	7409
15. local therapy	345354
16. oral versus local treatment	1352
17. oral treatment* or oral therapy or local treatment* or local therapy or oral versus local	856865
18. antifungal*	74432
19. antimycotic*	2526
20. antifungal agent*	178837
21. antifungal drug*	5263
22. imidazole*	61800
23. triazole*	27979
24. antifungal* or antimycotic* or antifungal agent* or antifungal drug* or imidazole* or triazole*	273593
25. 17 or 24	1111029
26. 11 and 25	25204
27. begränsningar av sökningen (endast Review och publicerad mellan år 2006–2019)	1439
28. 27 and” Candidiasis, Vulvovaginal” [Mesh]	56



## APPENDIX 2



*Figur 2:* Diagram Flow över Reviews. Visar gradvis sällning av studierna och skälet till utsällningen.