

# Uit de praktijk

## Farmacotherapeutische conferentie

### De behandeling van fluor vaginalis

Hoewel huisartsen uit diverse bronnen voldoende farmacotherapeutische informatie kunnen vergaren, ontbreekt echter praktische, op de huisartsgeneeskunde toegespitste, voorlichting. Uit dit gemis ontstond in 1975 een samenspraak tussen huisartsen, apothekers en farmacologen in het Nijmeegs Universitair Huisartsen Instituut onder leiding van Prof. Dr. F. J. A. Huygen en auteurs. Dit artikel is een neerslag van een dergelijke samenspraak.

In zijn artikel „Towards better prescribing” merkt Taylor op dat het vinden van de juiste gedragslijn bij behandeling dikwijls een zaak is van wikken en wegen. Dit geldt ook bij het voorschrijven van medicamenten. Taylor stelt dat, wil een recept verantwoord zijn, de arts zich ten aanzien van het voor te schrijven medicament een aantal vragen kan stellen. Is het medicament dat hij wil voorschrijven

1. nodig - is het waarschijnlijk dat de patiënt het best door een medicament kan worden geholpen?
2. werkzaam - is het geneesmiddel inderdaad effectief?
3. veilig - doet het geneesmiddel meer goed dan kwaad?
4. economisch verantwoord - is er een goedkoper middel dat ook effectief is?

Het is aantrekkelijk het materiaal, dat beschikbaar kwam in onze farmacotherapeutische conferentie over de behandeling van fluor vaginalis, naar deze criteria te ordenen.

### Nodig?

De vraag is of het voorschrijven van een medicament het beste antwoord is op de klacht fluor vaginalis. Deze vraag houdt in een vraag naar de oorzaak van de aandoening.

Verhoogde afscheiding van vocht uit de vagina ontstaat door plaatselijke ontsteking en door een versterkte transsudatie van vocht door de vaginawand ten gevolge van irritatie of fysiologische oorzaken; het kan ook een symptoom zijn van een aandoening van de cervix, het corpus uteri of de tubae. Nadere diagnostiek is gewenst. De presentatie van klachten over fluor is voor deze diagnostiek onvoldoende: soms zijn er vele klachten zonder pathologische

fluor en geen klachten bij onfysiologische afscheiding. Zo vond Schnell dat bij 2008 vrouwen die op cervixcarcinoom werden gescreend de incidentie van schimmelinfectie 10,9 procent was en van trichomonas 9 procent. Van de vrouwen met candidiasis onderkende slechts 33 procent dit als een aandoening.

Hoewel bij fysiologische fluor in de meeste gevallen een medicamenteuze behandeling niet de eerst aangewezen is, blijkt uit het contact met de volgende jonge vrouw

**H. A. NOLET, HUISARTS EN  
PROF. DR. J. M. VAN ROSSUM,  
FARMACOLOGOOG,  
BEIDEN TE NIJMEGEN**

dat voor deze behandeling wel een plaats kan zijn.

*Zij is 20 jaar. De menarche vindt plaats op elfjarige leeftijd en na haar dertiende jaar begint zij reeds last te krijgen van overvloedige vaginale afscheiding. Zij wordt herhaaldelijk onderzocht, maar de voorgeschreven antibiotica en vaginale medicatie geven geen verbetering. Er is sprake van een therapie-resistente fluor vaginalis, die als zeer onaangenaam wordt beleefd. De afscheiding blijkt ook de nodige repercussies in sexualibus met zich te brengen: de partner ervaart onvoldoende frictie en de ejaculatie blijft dientengevolge uit. Zij gebruikt Microgynon-50. Een duidelijke toe- respectievelijk afname met en zonder pilgebruik wordt niet ervaren.*

*De geraadpleegde arts vindt bij onderzoek met het speculum een royale wittige, zalvige fluor die niet foetide is. De portio is*

*gaaf. In het microscopisch preparaat worden zeer vele gedesquameerde vagina-epitheelcellen gezien met lactobacilli, praktisch geen leukocyten.*

*Anamnese en onderzoek maken het waarschijnlijk dat bij patiënte sprake is van een vaginale fluor door een overmatige desquamatie van het vagina-epitheel. Geprobeerd is haar uit te leggen dat het in principe gaat om een over het doel heenschietend fysiologisch proces. In plaats van Microgynon-50 krijgt zij Neocon in de hoop dat het tot wat verminderde desquamatie komt. Hoe sterker namelijk de progestagene component, hoe uitgesprokener de desquamatie.*

De ervaring leert dat bij klachten over fluor die een specifieke oorzaak heeft (candida albicans, trichomonas, gonokok) gerichte medicamenteuze therapie effectief is. Reeds bij de presentatie maakt de arts in gedachten als het ware een aantal kortsluitingen, die hem op het juiste spoor kunnen zetten.

Versterkte fysiologische afscheiding ontstaat bijvoorbeeld tijdens de ovulatie en kort voor en na de menstruatie. Ook gedurende zwangerschap wordt meer vocht uit de vagina afgescheiden, evenals bij seksuele activiteit. Mechanische prikkeling kan fluor veroorzaken: het corpus alienum bij kinderen, het vergeten pessarium, de achtergelaten tampon, het draadje van het spiraaltje, frequent vrijen en oxyuren.

Candidiasis is mogelijk door het gebruik van orale anticonceptiva, als superinfectie ten gevolge van antibiotica, bij het gebruik van corticosteroïden en cytostatica, als complicatie bij diabetes mellitus en bij leukemie. Verandering van pH in de vagina verhoogt de kans op een vaginitis. Ontstekingen en tumoren in de tractus genitalis kunnen zich uiten door een pathologische fluor. Verschillende seksuele relaties kunnen de frequentie van vaginitis door onder andere trichomonas verhogen.

Verdere aanwijzingen zijn dat pruritus vooral voorkomt bij candidiasis, minder of niet bij trichomoniasis. Ook balanitis bij de partner wijst op een candidiasis. Bij trichomonas ziet men nogal eens strangurie. Brengen deze overwegingen de arts al wat dichter bij de oplossing, met inspectie en speculumonderzoek en zonodig het bekijken van een microscopisch preparaat of kweken is grotere zekerheid te verwerven. Bij inspectie kunnen krabeffecten opvallen. Is het vulvaire gebied rood en oedeematus, dan kan dit wijzen op een infectie die secundair is aan een candida-infectie van de vagina. In speculo blijkt ook de vaginawand ontstoken, bedekt met witte vlokjes, die bij afstrijken oppervlakkige ul-

cera achterlaten. De fluor is een korrelige, kaasachtige massa van lichtgele tot lichtgroene kleur.

De trichomonasfluor kenmerkt zich door een portio, die het aspect kan hebben van een aardbei en door schuimende geelgroene fluor met typische geur. Geleerde afscheiding uit de cervix wijst op een cervicitis of op een aandoening hogerop in de tractus genitalis. Een echt stinkende fluor wordt vaak veroorzaakt door *Haemophilus vaginalis*.

Door op een objectglaasje een druppel fluor en hierover een druppel fysiologisch zout te doen, het geheel te bedekken met een dekglasje en dit preparaatje te bekijken onder de microscoop met een middelgrote vergroting en de condensor omlaag, zien wij in een vers preparaat de trichomonas heen en weer tollen tussen de wat kleinere leukocyten. De schimmel is microscopisch zichtbaar te maken door over wat fluor een druppel 10% KOH te doen en het preparaat even te warmen boven de vlam, zonder te laten koken (*illustratie*). Het is efficiënt de beide preparaatjes op hetzelfde objectglas te maken en het onderzoek door de assistente te laten uitvoeren. Zijn er in het microscopisch preparaat veel leukocyten zonder dat een specifieke verwekker voor de fluor wordt gevonden, of is er verdenking op gonorrhoe, dan is het verstandig materiaal op te sturen naar het bacteriologisch laboratorium voor het maken van een kweek. Hiervoor wordt door het streeklaboratorium een Stuart transportmedium verschaft. Door het veelvuldig voorkomen van allerlei bacteriën in de vagina is een methyleenblauwkleuring bij de vrouw veel moeilijker te beoordelen dan bij de man.

Om de kans op detectie zo groot mogelijk en op verspreiding naar andere organen zo klein mogelijk te maken, kan de afstrijk met dezelfde swab achtereenvolgens van de urethramond, de uitgangen van de klieren van Bartholini en de cervix worden gedaan. Door op deze wijze de klacht fluor te analyseren – en het moet benadrukt worden dat iedere huisarts dit zou moeten kunnen – kan bekeken worden of er een specifieke verwekker is en of een medicament dan het beste middel is om de patiënte van haar klachten af te helpen.

## Werkzaam?

Is het geneesmiddel inderdaad effectief? Het gaat hier dus om geneesmiddelen waarvan wordt gesteld dat zij de eerst aangewezen therapie vormen. Dat zijn medicamenten die worden gegeven bij infectie door *candida albicans*, *trichomonas genitalis*, gonokokken en eventueel andere bacteriën. Candidiasis en tri-

chomoniasis komen zelden gelijktijdig voor; in een onderzoek van *Oriel* en *anderen* bij 11 (2%) van 533 patiënten.

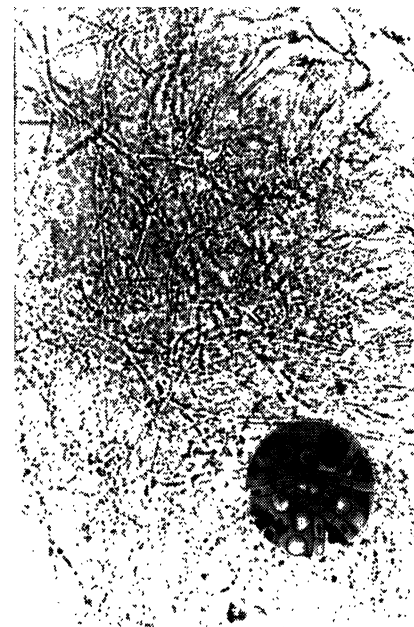
Effectieve behandeling betekent dus in feite gerichte, specifieke therapie. Mede om deze reden worden combinatiepreparaten afgewezen (Amphocycline, Teramycin vaginaaltableet, Trikolpon, Wyna). De candida-infectie wordt lokaal behandeld. Ter beschikking staan de polyeenantibiotica: amfotericine B (Fungizone), nystatine (Nystatine), en natamycine (Pimafucin) en de imidazolderivaten: miconazol (Gynodaktarin, Albistat) en clotrimazol (Canesten).

De fabrikanten geven verschillende aanbevelingen in kuur- en dagdosering voor de verschillende preparaten. De beoordeling van vergelijkend onderzoek naar de effectiviteit van de middelen wordt hierdoor bemoeilijkt. Tevens is het niet overal even duidelijk in welke vorm de medicamenten zijn gegeven. Toch is het waarschijnlijk dat de toedieningsvorm van het medicament invloed heeft op de genezingskans en het lijkt aannemelijk dat door hun betere spreiding crème en bruistabletten de voorkeur verdienen boven tabletten.

Uit de literatuur blijkt dat bij globaal 70-90 procent van de patiënten die met polyeenantibiotica worden behandeld een bevredigend resultaat wordt bereikt. Van de patiënten die met de imidazolderivaten worden behandeld, is bij 80-90 procent herstel bereikt. Het lijkt erop dat na behandeling met imidazolderivaten de kans op recidief kleiner is.

Zoals de ervaring leert blijft de kans op recidief echter aanwezig. *Miles* en *anderen* vinden in een groep van 98 vrouwen met recidiverende vaginitis 100 procent correlatie tussen de aan- en afwezigheid van *candida albicans* in faeces en in fluor vaginalis; met andere woorden, een vaginale candidiasis komt niet voor zonder gelijktijdige aanwezigheid van deze schimmel in de darm. Klaarblijkelijk vormen de darmen een reservoir voor *candida albicans* zonder dat de schimmel ziekteverschijnselen hoeft te veroorzaken. De veronderstelling is dat een kleine verandering in het milieu (zwangerschap, kuur met breedspectrumantibiotica) de verandering van commensaal in parasiet vergemakkelijkt, zich uitend in een ontsteking van de perianale streek en vulvovaginitis.

Hiermee kan het recidiverend karakter van de candida-vaginitis – ook aan de patiënten – worden verklaard. De schrijvers stellen: „Discussing the nature of the problem with the patient, eliminating contributing causes when possible, and giving her access to subsequent treatment as



she needs it, has been reassuring and comforting to her”.

Mogelijk is het zinvol voor de behandeling van recidiverende candidiasis naast lokaal ook oraal medicamenten te geven en de vrouw te instrueren over hygiënische maatregelen na defaecatie.

Voor de behandeling van trichomoniasis worden oraal gegeven: de imidazolverbindingen: metronidazol (Flagyl), nimorazol (Naxogyn) en tinidazol (Fasigyn). Ook deze middelen blijken effectief bij minstens 90 procent van de behandelde patiënten. Met tinidazol (Fasigyn) wordt dit resultaat bereikt met een eenmalige hoge dosis. Het is voor een goed succes noodzakelijk dat ook de partner wordt behandeld.

Worden in het microscopisch preparaat veel leukocyten gezien zonder dat trichomonas of *candida albicans* zijn aan te tonen en is gonorrhoe uit te sluiten, dan verdient behandeling met choorquinaldol (Gynosterosan) wegens zijn desinfecterende werking een kans.

Bij de niet specifieke vaginitis wordt in een hoog percentage van de gevallen *Haemophilus vaginalis* gekweekt. Verrassend is de uitslag van een onderzoek van *Pheifer* en *anderen*: klinische verbetering en eliminatie van *Haemophilus vaginalis* treedt op bij één van de zeven patiënten die lokaal een sulfazalf krijgen; in tegenstelling met de verwachting slechts bij twee van de 15 die oraal doxycycline (Vibramycin) en bij negen van de 27 die oraal ampicilline krijgen; en, opvallend, bij 80 van de 81 die oraal metronidazol (Flagyl) krijgen in een dosering van tweemaal daags 500 mg gedurende zeven dagen. Omdat de *Haemophilus vaginalis* bij vele partners uit de urethra wordt gekweekt,

Tabel. Aanbevelingen van de Formularium-Commissie Nijmegen betreffende de behandeling van patiënten met fluor vaginalis.

<b>Candidiasis (monilliasis)</b>			
NYSTATINE (nystatine)	Vaginaal crème tube 80 g, 25.000 E/g	1-2 x per dag diep inbrengen met behulp van applicator	
<b>Trichomoniasis</b>			
FLAGYL (metronidazol)	tabl. 250 mg vaginaal tabl. 500 mg	2 x per dag 1 tabl. oraal gedurende 10 dagen eventueel plus 1 vaginaal tabl. voor de nacht gedurende 10 dagen	Niet in eerste 3 maanden van graviditeit. Partner mee- behandelen. Niet combineren met alcohol.
FASIGYN (tinidazol)	tabl. 500 mg	4 tabl. in een keer in te nemen met melk	
<b>Gonorrhoe</b>			
BICILLINE	flacon 1,2 miljoen E procaïnebenzyl- penicilline 900.000 E + benzyl- penicilline 300.000 E	in elke bil i.m. 2,4 miljoen E (dus totaal 4,8 miljoen E) 1/2 uur na 1 gram probenicid oraal	1 tabl. Benemid bevat 500 mg probenicid.
<b>Banale bacteriële fluor</b>			
GYNOSTEROSAN (chloorquinaldol)	tabl. 200 mg	2 x per dag 1 tabl. vaginaal inbrengen gedurende 12 dagen	

adviseren de schrijvers seksuele onthouding gedurende zes weken of dezelfde orale therapie voor de partner.

## Veilig?

Doet het geneesmiddel meer goed dan kwaad? Dit is een vraag die in het algemeen dringender is, naarmate ziekte onschuldiger blijkt; overleg met de gebruiker is meestal gewenst. Gelukkig blijken de polyeenantibiotica en de imidazolderivaten die bij candidiasis gegeven kunnen worden geen ernstige contra-indicaties te kennen. De fabrikant van Canesten waarschuwt als enige tegen het gebruik van dit middel gedurende de eerste drie maanden van de zwangerschap, omdat ervaringen met dit preparaat over deze periode nagevoelbaar ontbreken.

Met het voorschrijven van imidazolverbindingen tegen onder andere trichomoniasis moet de arts meer op zijn hoede zijn. Aan zwangere en zogende vrouwen moeten zij niet worden gegeven, omdat zij in de

foetale circulatie en in de moedermelk komen en het niet bekend is of zij schadelijk kunnen zijn voor de vrucht of de zuigeling. Omdat tijdens het gebruik in sommige gevallen een leukopenie is geconstateerd, is het verstandig deze medicamenten niet voor te schrijven aan patiënten met ernstige afwijkingen van het bloedbeeld in de anamnese. Als bijwerkingen van deze middelen moeten braken en misselijkheid worden genoemd. Deze symptomen worden versterkt door alcohol. Wil de arts een patiënt met gonorrhoe behandelen met pencilline G., dan moet hij overgevoelbaarheid voor pencilline proberen uit te sluiten.

## Economisch verantwoord?

Is er een goedkoper middel dat ook effectief is? Raadplegen wij het boekje „Voorlichting prijzen geneesmiddelen” van de commissie met dezelfde naam, dan blijkt dat bij candidiasis in het algemeen de kuurprijs met polyeenantibiotica lager is dan met imidazolderivaten. Binnen de

eerste groep blijken de nystatinetabletten het goedkoopst. Willen wij de aandoening met crème behandelen, dan blijkt ook nystatinecrème proportioneel te kunnen wedijveren met andere bekende crèmes. Het blijft een vraag of de door de fabrikant gegeven hoeveelheid per tube gelijk is aan een kuurdosis (ter vergelijking: Canesten-crème 20 gram en Gynodaktarin-crème 78 gram).

De kuurprijs bij trichomoniasis is voor de bekende imidazolverbindingen ongeveer gelijk.

## Beschouwing

Indien het nodig is een medicament voor te schrijven zal de arts in eerste instantie voor de best werkzame stof kiezen. Wanneer dit medicament even veilig maar veel duurder is dan een minder werkzaam alternatief, kan hij zich afvragen of het goedkopere preparaat toch niet de voorkeur verdient. Het verschil in werkzaamheid en de ernst van de klachten zullen dan dikwijls de doorslag geven. Verder zal hij overwegen of een bepaalde toedieningsvorm (bijvoorbeeld crème, bruistabletten, eenmalige dosis) ondanks bijvoorbeeld hogere kosten meer voordan nadelen kan opleveren door grotere effectiviteit of hogere therapietrouw. Op grond van deze overwegingen is de Formularium-commissie Nijmegen tot de volgende aanbevelingen gekomen (tabel).

- Geneesmiddelenbulletin (1976) Ibidem 10, nummers 8 en 9.  
 Korte, W. en H. H. Senft (1976) Münch. med. Wschr. 118, suppl. 1, 45.  
 Miles, M. R. en anderen (1977) J. Amer. med. Ass. 238, 1838.  
 Oriel en anderen (1972) Brit. med. J. IV, 761-764.  
 Pheifer, M. D. en anderen (1978) New Engl. J. Med. 298, 1429.  
 Schnell, J. D. (1974) Postgr. Med. J. 30, suppl. 1, 79.  
 Tan, C. G. en anderen (1974) Postgrad. Med. J., July suppl., 102-105.  
 Taylor, R. J. (1978) J. roy. Coll. Gen. Pract. 28, 263-270.  
 Wallenburg, H. C. S. en J. Wladimiroff (1976) T.G.O. (Tijdschrift voor geneesmiddelenonderzoek) 5, 38/122.