

Kernboodschappen

- De diagnose bacteriële vaginose kan vaak eenvoudig, snel en goedkoop worden gesteld in de huisartsenpraktijk op basis van klachten, het aspect van de fluor, een pH-meting en amine-test van de fluor. Een banale kweek of kweek op *Gardnerella vaginalis* is ongeschikt om bacteriële vaginose vast te stellen.
- De diagnose candida-infectie kan vaak gesteld worden op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek.
- De diagnose trichomoniasis wordt gesteld met een PCR-test, kweek, of microscopisch onderzoek van de fluor.
- Behandeling van een candida-infectie of een bacteriële vaginose is alleen nodig bij hinderlijke klachten.
- Bij een risico op soa wordt aanvullend onderzoek verricht conform de NHG-Standaard Het soa-consult.

Belangrijkste wijzigingen

- Diagnostiek van fluor vaginalis met behulp van microscopisch onderzoek door de huisarts is facultatief.
- Bij een onzekere diagnose bacteriële vaginose (twee Amselcriteria positief) kan gekozen worden voor een expectatief beleid, een proefbehandeling met metronidazol of aanvullend onderzoek.

INLEIDING

De NHG-Standaard Fluor vaginalis geeft richtlijnen voor de diagnostiek van en het beleid bij vrouwen met klachten van fluor vaginalis in de vruchtbare levensfase. Onder fluor vaginalis wordt in deze standaard verstaan: niet-bloederige vaginale afscheiding die volgens de patiënte afwijkt van wat voor haar gebruikelijk is wat betreft hoeveelheid, kleur of geur, en die al of niet gepaard gaat met jeuk of irritatie in of rond de vagina. Ook worden er richtlijnen gegeven voor recidiverende fluor vaginalis.

NHG-Werkgroep Fluor vaginalis. NHG-Standaard Fluor vaginalis (tweede herziening). Huisarts Wet 2016;59(5):204-10. De werkgroep bestond uit: A.H. Adriaanse, A.J.P. Boeke, J.H. Dekker, G.J. Kardolus, D. Reijlink, B.S.M. Verbruggen, M. Bouma en L. Verlee.

De NHG-Standaard Fluor vaginalis is geactualiseerd ten opzichte van de vorige versie (NHG-Standaard Fluor vaginalis, Huisarts Wet 2005;48(9):459-66).

Zeldzame oorzaken, zoals een corpus alienum, aan DES (di-ethylstilbestrol) gerelateerde afwijkingen of maligniteiten, blijven buiten beschouwing.¹ Vaginale klachten als gevolg van urogenitale atrofie in de periode na de overgang komen aan de orde in de NHG-Standaard De overgang. Voor vaginale klachten als gevolg van seksuele problematiek is aandacht in de NHG-Standaard Seksuele klachten.

ACHTERGRONDEN**Begrippen****Amselcriteria:**

- dunne, homogene fluor;
- pH van de fluor > 4,5;
- positieve aminetest (rottevisgeur van de fluor die verergert na toevoeging van een druppel KOH);
- 'clue'-cellen in het fysiologisch zoutpreparaat.²

De diagnose bacteriële vaginose wordt gesteld als ten minste drie van de vier criteria positief zijn. Bij twee positieve criteria is de diagnose bacteriële vaginose onzeker.

*Nugent*score (via het laboratorium): een score gebaseerd op de telling van microorganismen in een Grampreparaat.

- 0 tot 3: normale bacteriële vaginale flora;
- 4 tot 6: intermediair, veranderde vaginale flora, geen bacteriële vaginose;
- 7 tot 10: bacteriële vaginose.²

Inbreng van de patiënt

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk het beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtname van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

Afweging door de huisarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie zal beredeneerd

Epidemiologie

De klacht fluor vaginalis is één van de meestvoorkomende gynaecologische problemen in de huisartsenpraktijk. De incidentie in de huisartsenpraktijk van de klacht vaginale afscheiding (ICPC X14) is 15,1 per 1000 vrouwelijke patiënten per jaar. Voor vrouwen van 19-24 jaar is dit 35,4 per 1000 patiënten per jaar. Voor vrouwen van 25-44 is dit 29,9 per 1000 patiënten per jaar.

De incidentie van de diagnose *Candidiasis urogenitale* in de huisartsenpraktijk (ICPC X72) is 24,6 per 1000 patiënten per jaar. De incidentie van de diagnose *Trichomonas urogenitale* in de huisartsenpraktijk (ICPC X73) is 0,3 per 1000 patiënten per jaar. Over de incidentie van bacteriële vaginose zijn geen cijfers bekend.

In ongeveer 30% van de gevallen van vaginale afscheiding wordt geen microbiologische oorzaak gevonden.³

Pathogenese, verwekkers en complicaties

Vaginale afscheiding is fysiologisch. Het bestaat uit transsudaat, cervixslijm en afgestoten epitheelcellen. De hoeveelheid en de samenstelling worden bepaald door factoren als leeftijd, de fase van de menstruele cyclus, hormoongebruik, zwangerschap en seksuele opwinding. De vaginale flora is ook onder fysiologische omstandigheden aan veranderingen onderhevig. Antimicrobiële middelen kunnen de flora beïnvloeden.

afwijken van het hierna beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

Delegeren van taken

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kunnen worden gedelegeerd aan de praktijkassistente, praktijkondersteuner of praktijkverpleegkundige, mits zij worden ondersteund door duidelijke werkafspraken, waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen.

Vulvovaginale candidiasis wordt veroorzaakt door de gist *Candida*. Asymptomatische kolonisatie met *Candida* komt bij 15 tot 20% van alle vrouwen voor; 75% van de vrouwen maakt één of meer candida-infecties door gedurende haar leven. Typische klachten zijn jeuk en witte, brokkelige, niet-geurende afscheiding. Candida-infecties komen vaker voor bij zwangerschap, oestrogeenbehandeling, breed spectrum antibioticagebruik, diabetes mellitus of verminderde afweer, maar regelmatig is geen van deze factoren aanwezig. Er is sprake van een recidiverende candida-infectie als de vrouw meer dan 3 keer per jaar klachten heeft van een candida-infectie. Dit komt voor bij ongeveer 5 tot 8% van de vrouwen in de vruchtbare levensfase.³ De oorzaak hiervan is niet duidelijk. Bij deze vrouwen is in het algemeen geen enkele van de bekende predisponerende factoren aanwezig. *Candida albicans* is verantwoordelijk voor ongeveer 85 tot 90% van de candida-infecties, de resterende 10% wordt in nagenoeg alle gevallen veroorzaakt door *Candida glabrata*. Andere species komen nauwelijks voor.

Bacteriële vaginose kenmerkt zich door een veranderde samenstelling van de vaginale flora. De precieze etiologie van de aandoening is onduidelijk.^{4,5,6} Het totale aantal lactobacillen is gedaald en de diversiteit en concentratie van (voornamelijk) anaerobe bacteriën gestegen. Ook heeft een verschuiving plaatsgevonden in de soorten lactobacillen. Hierdoor stijgt de pH en ontstaat een afwijkende vaginale flora. Daarbij lijkt de verhouding tussen de verschillende bacteriën meer van belang dan welke bacteriën worden gevonden. Deze dysbiose kan leiden tot fluor met een onaangename geur. Bij het lichamenlijk onderzoek ontbreken ontstekingsverschijnselen.

Bacteriële vaginose kan spontaan verdwijnen of genezen na behandeling. Recidieven komen regelmatig voor. Bij een bacteriële vaginose in de zwangerschap is er een iets groter risico op vroeggeboorte, late miskraam en infectie bij de moeder.⁷ Het is niet aangetoond dat behandeling de kans op vroeggeboorte vermindert. Het effect van behandeling

op late miskraam en infectie bij de moeder is niet onderzocht.⁸

Trichomoniasis wordt veroorzaakt door *Trichomonas vaginalis*, een geflagelleerd protozo. Besmetting vindt plaats door seksueel contact, zodat *Trichomonas* tot de soa wordt gerekend. Asymptomatisch dragerschap komt regelmatig voor en kan jaren duren. Kenmerken van een trichomonasinfectie zijn jeuk of irritatie, een onaangename geur van de fluor en in typische gevallen toegenomen geelgroene afscheiding met belletjes.

Een *chlamydia-infectie* wordt veroorzaakt door de bacterie *Chlamydia trachomatis*. Besmetting vindt plaats door seksueel contact. Slechts een klein deel van de vrouwen met een chlamydia-infectie heeft klachten. De infectie kan leiden tot cervicitis, een opstijgende genitale infectie of urethritis. Kenmerken van cervicitis door chlamydia-infectie zijn toegenomen afscheiding en contactbloedingen. Endometritis kan leiden tot tussentijds bloedverlies.

Gonorrhoe wordt veroorzaakt door de bacterie *Neisseria gonorrhoeae*. Besmetting vindt plaats door seksueel contact. Gonorrhoe is soms asymptomatisch, maar kan ook leiden tot cervicitis, een opstijgende genitale infectie of een urethritis. Kenmerk van een cervicitis door gonorrhoe is geelgroene afscheiding.

Zie voor meer informatie over *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* en *Trichomonas vaginalis* de NHG-Standaard Het soa-consult en voor opstijgende genitale infecties de NHG-Standaard Pelvic inflammatory disease.

Achtergronden diagnostiek bacteriële vaginose

De diagnose bacteriële vaginose kan meestal door de huisarts worden gesteld op grond van de klachten (stinkende fluor) en eenvoudig onderzoek van de fluor, namelijk inspectie, onderzoek met pH-strips en toevoeging van een druppel kaliumhydroxide (KOH) aan de fluor voor de aminetest (drie van de vier Amselcriteria, zie *Begrippen*).

Soms is aanvullend onderzoek wenselijk. Er worden vier methodes van onderzoek beschreven in de literatuur.

Microscopisch onderzoek in de huisartsen-

praktijk. Als de diagnose bacteriële vaginose na onderzoek van het aspect van de fluor, de pH-test en de aminetest onduidelijk is, kan microscopisch onderzoek meer zekerheid geven. Als de huisarts hierin vaardig is en beschikt over een goed onderhouden microscoop, is dit onderzoek een snelle en goedkope manier om de diagnose bacteriële vaginose te stellen. Bij microscopisch onderzoek wordt gezocht naar de aanwezigheid van 'clue'-cellen. Het vaststellen hiervan is één van de Amselcriteria.

Nugent score (zie *Begrippen*). De score wordt bepaald door het laboratorium bij een aan de lucht gedroogd fluorpreparaat dat hiertoe is opgestuurd door de huisarts.

PCR-diagnostiek. Het laboratorium test een selectie van een aantal potentiële verwekkers (multiplex) en stelt vervolgens vast of de balans tussen de verschillende micro-organismen is verstoord. De PCR-diagnostiek is snel en gevoelig, maar nog in ontwikkeling. De laboratoria die deze methode toepassen gebruiken verschillende multiplextesten. Het is nog onduidelijk welk bacteriepanel van mogelijke verwekkers de voorkeur verdient.

Een *kweek*. Een banale kweek of kweek op *Gardnerella vaginalis* is geschikt om bacteriële vaginose vast te stellen, omdat niet de aanwezigheid of de hoeveelheid maar de verhouding tussen de verschillende bacteriën van belang is. Niet alle bij een kweek gevonden bacteriën zijn van belang, en niet alle bacteriën die van belang kunnen zijn bij een bacteriële vaginose kunnen worden gekweekt. Een kweek geeft dus onvolledige uitsluiting over de diagnose.

RICHTLIJNEN DIAGNOSTIEK

Anamnese

Klachten van de vaginale afscheiding gaan nogal eens gepaard met angst en schaamte. Mogelijke redenen zijn angst voor een geslachtsziekte, kanker of negatieve ervaringen met seksualiteit. Dit kan leiden tot vertraging van een bezoek aan de huisarts. De hulpvraag kan variëren van geruststelling, behoefte aan uitleg tot verzoek om snel van de klachten af te zijn. De huisarts sluit aan bij de

Tabel 1 Klinische kenmerken bij vrouwen met vaginose/vaginitis: interpretatie diagnostiek in de huisartsenpraktijk

	Vulvovaginale candidiasis	Bacteriële vaginose	Trichomonas vaginalis	Chlamydia trachomatis	Gonorrhoe
Klinisch beeld	Jeuk, irritatie, dyspareunie, brokkelige, witte fluor Bij onderzoek rode, gezwollen vulva of vaginawand	Riekende afscheiding, grijswit van kleur, geen dyspareunie Bij onderzoek geen ontstekingsverschijnselen	Vaak asymptomatisch Vaginitis (jeuk, irritatie, geelgroene fluor met belletjes, rode vaginawand en cervix met aardbeiaspect)	Tot 90% asymptomatisch Urethritis, cervicitis (contactbloedingen), endometritis (intermenstrueel bloedverlies)	Soms asymptomatisch Urethritis, cervicitis (met geelgroene, vaak onaangenaam ruikende afscheiding)
Aminetest	Negatief	Positief	Vaak positief	N.v.t.	N.v.t.
pH	4,0 tot 4,5 (normaal)	> 4,5	5,0 tot 6,0	N.v.t.	N.v.t.
Microscopie	Pseudohyphen	'Clue'-cellen	Trichomonaden, leukocytose	Leukocytose	Leukocytose

vragen en verwachtingen van de vrouw. De huisarts vraagt naar:⁹

- klachten: jeuk, irritatie, pijn, branderig gevoel (al dan niet tijdens seks of mictie);
- lokalisatie van de klachten;
- kleur en geur van de afscheiding;
- duur van de klachten;
- eerdere episode(n) met dezelfde klachten;
- comorbiditeit die de kans op candidiasis verhoogt (diabetes mellitus, hiv);
- geneesmiddelgebruik ((chronisch) gebruik van immunosuppressiva, antibiotica, oestrogenen, of tamoxifen);
- zelfzorg, zoals gebruik van vaginale douches en zeep voor vaginale hygiëne;
- eventueel (zelf) al toegepaste behandeling en reactie daarop (inclusief alternatieve behandelingen zoals yoghurt of probiotica);¹⁰
- bijkomende klachten, zoals contactbloedingen, intermenstrueel bloedverlies, pijn in de onderbuik en koorts;
- invloed van de klachten op de seksualiteit;
- risico op soa (zie de NHG-Standaard Het Soa-consult).

Lichamelijk onderzoek

De huisarts inspecteert de vulva en voert een speculumonderzoek uit.⁹ Let hierbij op:

- roodheid van de vulva;
- vaginawand: kleur en aspect;
- portio: bloedverlies (bij aanraking), aspect van de portio en uitvloed uit de portio;
- fluor: kleur en consistentie (homogeen of brokkelig);
- bij vrouwen met een pessarium en

fluorklachten: aanwezigheid van erosies.

Op indicatie, als er mogelijk sprake is van een soa of opstijgende infectie, wordt ook een vaginaal toucher en onderzoek van de buik verricht. Zie de NHG-Standaarden Het soa-consult en Pelvic inflammatory disease.

Lichamelijk onderzoek kan eventueel achterwege blijven als:

- de vrouw eerder een aangetoonde (door de arts vastgestelde of goed op behandeling reagerende) candida-infectie had, en;
- weer kort bestaande klachten heeft van jeuk of irritatie, en;
- deze klachten herkent van de eerdere episode, en;
- witte, niet-riekende afscheiding heeft, en;
- een eventueel eerder voorgeschreven behandeling met een antimycoticum succesvol was, en;
- zelf nog geen behandeling heeft toegepast.^{10,11}

Ook bij vrouwen met kort bestaande klachten van stinkende grijswitte fluor die eerder een aangetoonde (door de arts vastgestelde) bacteriële vaginose hadden en de klachten herkennen en (indien van toepassing) goed reageerden op behandeling, kan lichamelijk onderzoek eventueel achterwege blijven.

Aanvullend onderzoek

Aanvullend onderzoek kan achterwege blijven als:

- een candida-infectie waarschijnlijk is op grond van anamnese (en lichame-

lijk onderzoek) (zie *Evaluatie*), of;¹¹

- een recidief bacteriële vaginose waarschijnlijk is op grond van anamnese (en lichamelijk onderzoek).

In alle andere gevallen is aanvullend onderzoek nodig (zie *Stappenplan*).

Evaluatie

Op grond van de anamnese en het lichamelijk en aanvullend onderzoek kunnen de volgende diagnoses worden gesteld:

- *Vulvovaginale candidiasis*: jeuk en niet-riekende, witte afscheiding, in combinatie met een rode, gezwollen vulva of vaginawand met witte, brokkelige fluor bij lichamelijk onderzoek. Een positieve gistkweek of KOH-preparaat met schimmeldraden ondersteunen de diagnose.
- Bij uitgebreid erytheem, oedeem, krabeffecten of fissuren is er sprake van *ernstige vulvovaginale candidiasis*.
- *Recidiverende vulvovaginale candidiasis*: meer dan drie keer per jaar klachten van vulvovaginale candidiasis die ten minste eenmaal door onderzoek (lichamelijk onderzoek, zo nodig aangevuld met microscopisch onderzoek of een gistkweek) is bevestigd.
- *Bacteriële vaginose*:
 - ≥ 3 *Amselcriteria* positief: dunne, homogene fluor, pH van de fluor > 4,5, positieve aminetest en eventueel 'clue'-cellen in het fysiologisch zoutpreparaat;
 - *Nugentscore* ≥ 7 .
- De diagnose *bacteriële vaginose* is onzeker bij:
 - 2 *Amselcriteria* positief;

Stappenplan aanvullende diagnostiek

Verricht in de huisartsenpraktijk:

1. Meting van de pH van de fluor (zie *Bijlage* op www.henw.org, rubriek NHG-Standaard).
2. Aminetest (zie *Bijlage* op www.henw.org, rubriek NHG-Standaard).

Bij dunne, homogene (grijswitte) fluor in combinatie met een pH > 4,5 en een positieve aminetest zijn 3 Amselcriteria positief en is er een bacteriële vaginose.

3. Verricht in de overige gevallen gericht aanvullend onderzoek, tenzij sprake is van fysiologische fluor. Dit bestaat, afhankelijk van de klachten, soa-anamnese en bevindingen bij het lichamenlijk onderzoek (zie **tabel 1**) uit:
 - a. microscopisch onderzoek door de huisarts (zie *Bijlage microscopisch onderzoek van het fluorpreparaat* op www.henw.org, rubriek NHG-Standaard), en/of;
 - b. een gistkweek, en/of;
 - c. onderzoek van een aan de lucht gedroogd preparaat via het laboratorium (Nugentscore) naar bacteriële vaginose,^{*} en/of;
 - d. een specifieke kweek of PCR naar *Trichomonas vaginalis*.[‡]

Ook wordt op indicatie onderzoek naar andere soa verricht. Aanvullend onderzoek naar andere soa dan *Trichomonas vaginalis* is aangewezen bij een risico op deze soa of aanwijzingen daarvoor bij lichamenlijk onderzoek (niet-witte afscheiding, makkelijk bloedende portio of uitvloed uit de portio) (zie NHG-Standaard Het soa-consult).

^{*} Gelijkaardige alternatieven voor deze stap (te besluiten in overleg met de patiënte): proefbehandeling met metronidazol of een expectatief beleid (zie beleid).

[†] PCR-diagnostiek is volop in ontwikkeling. Om die reden is het nog niet mogelijk hierover een aanbeveling te formuleren.

[‡] De bevindingen bij bacteriële vaginose en *trichomonas vaginalis* overlappen elkaar. Zie **tabel 1**.

– **Nugentscore 4-6:** intermediair (veranderde vaginale flora, geen bacteriële vaginose).

- **Trichomoniasis:** jeuk, geelgroene afscheiding en een rode vaginawand. De diagnose is zeker bij een positieve PCR, een positieve kweek op *Trichomonas vaginalis* of bij aanwezigheid van *Trichomonas* in het directe fluorpreparaat. Negatieve bevindingen bij microscopisch onderzoek sluiten trichomoniasis niet uit.

- **Chlamydia-infectie:** positieve PCR.
- **Gonorrhoe-infectie:** positieve PCR.
- **Aspecifieke fluorklachten:** geen afwijkende bevindingen bij onderzoek en geen risico op een soa.
- **Andere oorzaak voor de vulvaire/vaginale klachten:** klachten door dermatologische aandoeningen, allergie (wasmiddel, inlegkruisjes), mechanische of chemische prikkeling, onderliggende relationele of seksuele problemen (zie noot 1). De standaard gaat verder niet in op deze oorzaken.
- **Overige (toevals)bevindingen,** zoals afwijkingen aan de cervix. Deze aandoeningen vallen buiten het bestek van de standaard.

RICHTLIJNEN BELEID

Het doel van de behandeling is het verminderen van de klachten en bij seksueel overdraagbare aandoeningen ook het voorkomen van complicaties en verspreiding. Voor het beleid bij trichomoniasis, chlamydia-infectie en gonorrhoe wordt verwezen naar de NHG-Standaard Het soa-consult. Wees bedacht op seksuele klachten bij vrouwen met fluorklachten (zie *NHG-Standaard Seksuele klachten*) en besteed hier zo nodig aandacht aan. In aansluiting op de gegeven mondelinge voorlichting kan de huisarts de patiënt verwijzen naar de informatie over vaginale afscheiding, vaginale schimmelinfectie, bacteriële vaginose en soa op de NHG-Publiekswebsite www.thuisarts.nl of de betreffende tekst (voorheen NHG-Patiëntenbrief) meegeven via het HIS. Deze patiënteninformatie is gebaseerd op de NHG-Standaard.

Voorlichting en niet-medicamenteuze adviezen**Vulvovaginale candidiasis***Acute vulvovaginale candidiasis*

- Leg uit dat onder normale fysiologische omstandigheden gisten en bacteriën voorkomen in de vagina. Soms raakt het evenwicht tussen de gisten en bacteriën verstoord en ontstaat een schimmelinfectie met klachten van jeuk en witte afscheiding. Een schimmelinfectie kan vanzelf overgaan en kan geen kwaad. In sommige gevallen kan een schimmelinfectie wel ernstige

klachten geven of hardnekkig zijn (zie *Recidiverende vulvovaginale candidiasis*).

- Een schimmelinfectie is geen seksueel overdraagbare aandoening.
- Medicamenteuze behandeling is alleen geïndiceerd bij hinderlijke klachten. De klachten kunnen na een een-dagse behandeling soms nog een paar dagen aanhouden.
- Bij gelijke effectiviteit heeft een lokale behandeling in het algemeen de voorkeur boven een systemische behandeling vanwege een kleinere kans op bijwerkingen.
- Ontraad het gebruik van vaginale douches en van teatree-olie. Deze dragen niet bij aan vermindering van de klachten en zijn mogelijk zelfs schadelijk. Ook is er geen bewijs voor de werkzaamheid van yoghurt, probiotica of knoflook (oraal of lokaal). Behandeling met deze (voedings)middelen wordt afgeraden.^{1,2}
- Er is geen bewijs dat het risico op een vulvovaginale candidiasis toeneemt door strakke kleding, gebruik van inlegkruisjes of tampons.

Recidiverende vulvovaginale candidiasis

- Leg uit dat ook gezonde vrouwen een aantal malen per jaar last van een hinderlijke schimmelinfectie kunnen hebben.
- Bij een kleine groep vrouwen is de infectie frequent recidiverend. Besteed aandacht aan de gevolgen van de klachten voor bijvoorbeeld de seksuele relatie. Ontraad coïtus zolang er nog dyspareunie bestaat en heroverweeg de diagnose candida.
- Raad het gebruik van vaginale spoelingen, zeep en zaaddodende middelen af omdat ze irritatie kunnen veroorzaken. Uitwendig reinigen met water is voldoende.
- Bij gelijke effectiviteit heeft een lokale behandeling in het algemeen de voorkeur boven een systemische behandeling vanwege een kleinere kans op bijwerkingen.

Bacteriële vaginose

- Leg uit dat het natuurlijke evenwicht in de vagina tussen de verschillende bacteriën verstoord kan raken. De oor-

zaak hiervan is niet bekend. De verstoring van het evenwicht gaat gepaard met toegenomen afscheiding die onaangenaam ruikt.

- Bacteriële vaginose is geen infectie, en is niet seksueel overdraagbaar. Klachten kunnen wel verergeren na onbeschermde coïtus doordat sperma alkalisch is en daarmee de pH verhoogt.
- De klachten gaan vaak vanzelf over. Medicatie is alleen geïndiceerd bij hinderlijke klachten.
- Bij gelijke effectiviteit heeft een lokale behandeling in het algemeen de voorkeur boven een systemische behandeling vanwege een kleinere kans op bijwerkingen.
- Behandeling met probiotica¹³ of vitamine C vaginaal^{14,15} wordt niet aangeraden, vanwege gebrek aan bewijs over de effectiviteit ervan. Er zijn echter geen schadelijke effecten bekend. De kosten worden niet vergoed.
- Bij onzekerheid over de diagnose bacteriële vaginose kan in overleg met patiënte gekozen worden voor een proefbehandeling met metronidazol (zie *Medicamenteuze behandeling*), of voor een expectatief beleid.
- Profylactische medicamenteuze behandeling ter voorkoming van een recidief van bacteriële vaginose wordt niet aangeraden (zie *Medicamenteuze behandeling*).¹⁶
- Raad het gebruik van vaginale spoelingen, zeep en zaaddodende middelen af omdat ze irritatie kunnen veroorzaken. Uitwendig reinigen met water is voldoende.

Aspecifieke fluorklachten

- Ga in op mogelijke vragen van de vrouw.
- Stel de vrouw gerust en wijs op het gunstige natuurlijke beloop. Leg uit dat er natuurlijke variaties zijn in hoeveelheid en samenstelling van de vaginale afscheiding. Adviseer om ten minste vier weken af te wachten. De klachten verdwijnen vaak spontaan.
- Vrouwen die stoppen met de pil kunnen meer fluor ervaren door normale cyclische veranderingen; rond de ovulatie neemt de hoeveelheid fluor toe. Ook vrouwen die continu een pessa-

rium dragen hebben vaak meer (last van) fluor(klachten). Dit is doorgaans niet pathologisch.

- Raad het gebruik van vaginale spoelingen, zeep en zaaddodende middelen af omdat ze irritatie kunnen veroorzaken. Uitwendig reinigen met water is voldoende.
- Er is geen bewijs voor een relatie tussen fluorklachten en het dragen van strakke broeken, inlegkruisjes of synthetisch ondergoed.

Veilig vrijen

De huisarts geeft indien geïndiceerd informatie over veilig vrijen. Zie de NHG-Standaard Het soa-consult en Thuisarts (www.thuisarts.nl).

Partnerwaarschuwing

De huisarts brengt bij een patiënt met een aangetoonde soa partnerwaarschuwing ter sprake. Zie de NHG-Standaard Het soa-consult en Thuisarts (www.thuisarts.nl).

Medicamenteuze behandeling

Vulvovaginale candidiasis

Vulvovaginale candidiasis (niet ernstig of recidiverend)

Medicamenteuze behandeling is alleen geïndiceerd bij hinderlijke klachten. Voor de behandeling van vulvovaginale candidiasis zijn vaginale imidazolen, en orale triazolen effectief. In Nederland zijn de vaginale imidazolen butoconazol, clotrimazol en miconazol en de orale triazolen itraconazol en fluconazol geregistreerd. Het is onzeker of er een verschil in effectiviteit en veiligheid bestaat tussen verschillende kuurlengtes van hetzelfde middel, tussen de verschillende imidazolen onderling, en tussen vaginale imidazolen en orale triazolen. Wel verschillen de kosten en hoeveel dagen met de verschillende middelen behandeld dient te worden. Bij gelijke effectiviteit heeft een lokale behandeling in het algemeen de voorkeur boven een systemische behandeling vanwege een kleinere kans op bijwerkingen.^{17,18} In het behandelingschema voor vulvovaginale candidiasis wordt onderscheid gemaakt tussen hinderlijke en ernstige klachten. De huisarts kiest in

overleg met de patiënte voor vaginale of orale behandeling.¹⁸

Geef bij keuze voor een *vaginale* behandeling miconazol 1200 mg vaginaalcapsule, die eenmalig 's avonds voor het slapen gaan diep ingebracht dient te worden.

Alternatieve vaginale behandelingen zijn:

- clotrimazol 200 mg vaginaaltablet 's avonds voor slapen gaan 1 tablet diep vaginaal inbrengen gedurende 3 dagen (de vaginale tabletten hebben voldoende vaginaal vocht nodig om geheel op te lossen), of;
- clotrimazolcrème voor vaginaal gebruik (20 mg/g) 's avonds voor slapen gaan 1 applicatorvulling (circa 5 g) diep vaginaal inbrengen gedurende 3 dagen, of;
- butoconazol 100 mg ovule 's avonds voor slapen gaan 1 ovule diep vaginaal inbrengen gedurende 3 dagen, of;
- butoconazolcrème voor vaginaal gebruik (20 mg/g) 's avonds voor slapen gaan 1 applicatorvulling (circa 5 g) diep vaginaal inbrengen gedurende 3 dagen.

Een vaginale behandeling wordt bij voorkeur niet toegepast tijdens (de eerste dagen van) de menstruatie omdat de werkzaamheid dan verminderd kan zijn.

Vertel patiënten dat lokale antimycotica het rubber van condooms en anticonceptieve pessaria (pessarium occlusivum) kunnen aantasten, waardoor de anticonceptieve effectiviteit en bescherming tegen seksueel overdraagbare aandoeningen vermindert. Gebruik van condooms en pessaria wordt afgeraden tot drie dagen na stopzetten van de behandeling met de capsules en crème voor vaginaal gebruik.

Gebruik van miconazolbevattende preparaten (ook voor vaginaal en uitwendig gebruik) wordt afgeraden aan vrouwen die acenocoumarol of fenprocoumon gebruiken vanwege relevante verstoring van het antistollingsniveau.¹⁹

Geef bij keuze voor een orale behandeling (niet bij zwangerschap of borstvoeding): oraal fluconazol 150 mg capsule eenmalig. Informeer de patiënte bij een keuze voor orale behande-

ling over de nadelen van systemische therapie.¹⁷

Schrijf bij uitwendige jeuk eventueel tevens crème voor uitwendig gebruik voor:

- miconazolcrème (20 mg/g) 2 maal daags dun aanbrengen tot de klachten over zijn, of;
- clotrimazolcrème (10 mg/g): 2 maal daags dun aanbrengen tot de klachten over zijn.

Daarnaast gelden de volgende adviezen:

- Bij zwangere vrouwen: geef een lokale behandeling met miconazol of clotrimazol (met butoconazol is onvoldoende ervaring bij zwangere vrouwen). Overweeg bij onvoldoende resultaat een langere behandeling van één week.²⁰
- Bij borstvoeding: geef bij voorkeur miconazol vaginaal. Alternatieven zijn: butoconazol of clotrimazol vaginaal of fluconazol eenmalig oraal (borstvoeding hoeft bij fluconazol eenmalig niet te worden gestaakt).
- De partner wordt niet meebehandeld, tenzij deze zelf klachten heeft, bijvoorbeeld een balanitis bij een mannelijke partner. In dat geval wordt een lokale behandeling met miconazolcrème of clotrimazolcrème geadviseerd (zie de *Behandelrichtlijn Candida balanitis*).
- Vaginale toediening kan voor sommige vrouwen een bezwaar vormen. Houd hier rekening mee en kies eventueel voor een alternatief.
- Check zo nodig of de toedieningsweg goed begrepen is, vergissingen komen voor.

Overweeg bij *ernstige vulvovaginale candidiasis* (uitgebreid erytheem, oedeem, krab-effecten of fissuren) een langerdurende behandeling (7 tot 14 dagen) met vaginale imidazolonen:

- clotrimazolcrème voor vaginaal gebruik (10 mg/g) voor slapen gaan 1 applicatorvulling (5 g) diep vaginaal inbrengen, of;
- miconazolcrème voor vaginaal gebruik (20 mg/g) voor slapen gaan 1 applicatorvulling (5 g) diep vaginaal inbrengen.

Ook kan gekozen worden voor tweemaal

behandelen met oraal fluconazol 150 mg capsule: 1 capsule op dag 1 en 1 capsule op dag 4.²¹

Zie de paragraaf *Controles* voor het medicamenteuze beleid bij *recidiverende vulvovaginale candidiasis*.

Bacteriële vaginose

Medicamenteuze behandeling is alleen geïndiceerd bij hinderlijke klachten. Er is onzekerheid of er een verschil in effectiviteit bestaat tussen metronidazol (oraal of vaginaal), en clindamycine vaginaal.²² De behandelduur en kosten verschillen. Een eenmalige behandeling geeft mogelijk een iets grotere kans op recidieven, maar heeft wel een groter gebruiksgemak. Overleg met patiënte over de voor- en nadelen van de verschillende gelijkwaardige behandelingen.²³ Schrijf bij hinderlijke klachten in overleg met de vrouw een behandeling met metronidazol voor (eerste keus) bij niet-zwangere vrouwen:

- metronidazol 500 mg ovule 1 maal daags 1 ovule 's avonds voor slapen gaan diep vaginaal inbrengen gedurende 7 dagen. Tot 48 uur na (laatste) inname mag geen alcohol worden gedronken.

Alternatieven zijn:

- metronidazol oraal 500 mg tablet 2 maal daags 1 tablet gedurende zeven dagen. Tot 48 uur na (laatste) inname mag geen alcohol worden gedronken, of;
- metronidazol 500 mg tablet eenmalig 4 tabletten. Tot 48 uur na (laatste) inname mag geen alcohol worden gedronken.

Tweede keus: clindamycinecrème voor vaginaal gebruik (20 mg/g) 's avonds voor slapen gaan 1 applicatorvulling (5 gram) diep vaginaal inbrengen gedurende 7 dagen.

Vertel patiënten dat lokale behandeling met metronidazol of clindamycine het rubber van condooms en anticonceptieve pessaria (pessarium occlusivum) kunnen aantasten, waardoor de anticonceptieve effectiviteit en bescherming tegen seksueel overdraagbare aandoeningen vermindert. Ge-

bruik van condooms en pessaria wordt afgeraden tot drie dagen na stopzetten van de behandeling.

Daarnaast gelden de volgende adviezen:

- De partner wordt niet meebehandeld.²⁴
- Bij zwangere vrouwen: geef, indien behandeling van bacteriële vaginose geïndiceerd is, clindamycine vaginaal (crème voor vaginaal gebruik (20 mg/g) 's avonds voor slapen gaan 1 applicatorvulling (5 gram) diep vaginaal inbrengen gedurende 7 dagen) (lage absorptie) of metronidazol oraal (eenmalig 2 gram) of vaginaal (500 mg ovule 1 maal daags 1 ovule 's avonds voor slapen gaan diep vaginaal inbrengen gedurende 7 dagen).²⁵
- Bij borstvoeding:²⁶ metronidazol kan een onaangename metaalsmaak geven van de moedermelk; adviseer daarom de tabletten na de laatste voeding in te nemen. De borstvoeding hoeft dan niet te worden onderbroken. Bij weigeren van de borst kan gedurende 12 uur na inname de borstvoeding worden onderbroken (in dat geval wordt de melk afgekolfd en weggegooid). Ook kan in overleg met patiënte gekozen worden voor een vaginale behandeling met clindamycinecrème.
- Bij onzekere diagnose bacteriële vaginose of intermediaire Nugent-score kan afhankelijk van de klachten en in overleg met patiënte gekozen worden voor een proefbehandeling met metronidazol²⁷ of voor een expectatief beleid.
- Vaginale toediening kan voor sommige vrouwen een bezwaar vormen. Houd hier rekening mee en kies eventueel voor een alternatief.
- Check zo nodig of de toedieningsweg goed begrepen is, vergissingen komen voor.

Trichomoniasis, chlamydia-infectie, gonorrhoe

Zie voor het beleid bij deze seksueel overdraagbare aandoeningen de NHG-Standaard Het soa-consult.

Onverklaarde fluorklachten

Medicamenteuze behandeling is bij onverklaarde fluorklachten niet effectief.

Alleen bij hevige jeuk aan de vulva kan de huisarts een indifferente crème of een proefbehandeling met antimycotica voorschrijven (zie *Candida-infectie*).

Controles

- Spreek met de patiënt een controle af na ongeveer een week als aanvullende diagnostiek via het laboratorium is ingezet om de uitslag en het beleid te bespreken. Dit kan eventueel telefonisch.
- Adviseer de vrouw in alle andere gevallen om terug te komen na ongeveer twee weken bij aanhoudende klachten. Wacht bij specifieke fluorklachten ten minste vier weken af. Verricht dan opnieuw lichamelijk en aanvullend onderzoek in de eigen praktijk. Als de oorzaak van de klachten niet kan worden vastgesteld, verricht dan in overleg met de vrouw nader onderzoek naar *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* en *T. vaginalis* door middel van PCR en/of een trichomonaskweek om infectie met deze micro-organismen uit te sluiten, tenzij dit onderzoek recent werd gedaan.

Recidiverende vulvovaginale candidiasis

- Bij een recidief is de behandeling in principe dezelfde als bij een eerste infectie.
- Nodig de patiënte bij frequente recidieven uit op het spreekuur om de diagnose te bevestigen. Verricht anamnese en lichamelijk onderzoek, wees alert op een andere oorzaak voor de klachten zoals huidafwijkingen, bekkenhypertonie of dyspareunie.
- Ga bij recidiverende candida-infecties na of er beïnvloedbare factoren zijn waarbij candida vaker voorkomt (diabetes mellitus, gebruik antibiotica, gebruik corticosteroiden) en zo ja, of deze weggenomen kunnen worden. Denk daarbij aan het opsporen en behandelen van diabetes mellitus en aan het zo mogelijk beperken van het gebruik van antimicrobiële middelen en corticosteroiden.
- Verricht bij twijfel (bijvoorbeeld bij onvoldoende reactie op de gebruikelijke behandeling) een candidakweek met

gisttypering. Vermeld op het aanvraagformulier dat er sprake is van een recidiverende candida-infectie, daar het laboratorium niet standaard een gisttypering zal uitvoeren. Vermeld tevens welk middel al gegeven is. Soms is er sprake van non-albicans candidavaginitis die minder goed reageert op therapie met azolen.²⁸ Voor de behandeling hiervan bestaat nog geen eenduidig beleid: zie *Consultatie en verwijzing*.

- Besteed eveneens aandacht aan verklaringen die de vrouw zelf voor haar klachten heeft en ga daarbij in op mogelijke bezorgdheid als gevolg van de klachten. Vraag na wat de gevolgen zijn voor de seksualiteit en wees attent op relationele of psychosociale problematiek. Ontraad coïtus (of andere vormen van penetratie) zolang er dyspareunie bestaat.

Profylaxe van recidiverende vulvovaginale candidiasis

Overweeg om bij hardnekkige klachten en bewezen recidiverende vulvovaginale candidiasis in overleg met patiënte een profylactische behandeling te starten. Maak in overleg met de patiënte en afhankelijk van de ernst van de klachten een keuze tussen:²⁹

- Eerste keus: behandeling *on demand*: een behandeling op voorraad (miconazol 1200 mg vaginaalcapsule, 3 stuks, voor 3 eenmalige behandelingen, of fluconazol 150 mg capsule oraal, 3 stuks, indien de vrouw daar een voorkeur voor heeft) zodat de vrouw bij hinderlijke klachten direct kan starten met de behandeling. Vermeld het gebruik op het recept.
- Tweede keus: een vaginale profylactische behandeling: miconazol 1200 mg vaginaalcapsule, 's avonds voor het slapen gaan zo diep mogelijk inbrengen op dag 5 van de menstruatie gedurende 3 tot 6 maanden. Vermeld het gebruik op het recept. Bij onvoldoende werkzaamheid mag het middel tot 1 maal per week gegeven worden; dit kan betekenen dat bij ernstige klachten gedurende een langere periode eenmaal per week behandeld wordt

met miconazol 1200 mg vaginaalcapsule.

- Derde keus: een orale profylactische behandeling: fluconazol 150 mg capsule, eenmalig 1 capsule op dag 5 van de menstruatie gedurende 3 tot 6 maanden. Vermeld het gebruik op het recept. Bij onvoldoende werkzaamheid mag het middel tot 1 maal per week gegeven worden; dit kan betekenen dat bij ernstige klachten gedurende een langere periode eenmaal per week behandeld wordt met fluconazol 150 mg capsule.
- Bij preventieve behandeling ter voorkoming van een candida-infectie, wordt een controle na 3 maanden afgesproken en wordt het beleid geëvalueerd en indien nodig heroverwogen.

Consultatie en verwijzing

Overweeg consultatie van een arts-microbioloog over het te volgen beleid bij non-albicans candidavaginitis;²⁸

Verwijs de patiënte naar de gynaecoloog bij aanhoudende klachten van fluor of jeuk, niet goed reagerend op behandeling, of als er aanwijzingen zijn dat er een andere oorzaak is voor de klachten die de huisarts niet zelf kan behandelen.

Een verwijzing naar de gynaecoloog is niet vaak geïndiceerd bij klachten van fluor vaginalis. De gynaecoloog heeft immers niet meer diagnostische of therapeutische mogelijkheden ter beschikking dan de huisarts. Een verwijzing kan wel zinvol zijn indien er aanhoudende klachten zijn van fluor of jeuk, niet goed reagerend op behandeling. Verwijzing is in dat geval aangewezen omdat een gynaecoloog uitgebreidere kennis van en meer ervaring heeft met relatief zeldzame differentiaaldiagnoses, zoals (pre)maligne aandoeningen, dermatologische aandoeningen en weinig voorkomende specifieke bacteriële infecties.³⁰

Bijlage Onderzoek van fluor

Benodigheden

- kaliumhydroxide (KOH)-10%-oplossing (bestellen via plaatselijke apotheek of indien niet verkrijgbaar aldaar via ziekenhuisapotheek);
- pH-stripjes (range 4,0 tot 7,0) (bestellen bij apotheek of medische groothandel);
- fysiologische zoutoplossing;
- objectglaasjes waarop fluor gemengd kan worden met KOH en fysiologische zoutoplossing, en om fluor op uit te strijken voor een aanvraag van de Nugent-score;
- dekglasjes;
- microscoop met objectief 10x en 40x;
- wegwerpöses of houten stokjes/spateltjes, opbergdoosjes voor objectglaasjes om deze op te sturen naar het laboratorium (aangeleverd via het laboratorium waar u mee samenwerkt).

UITVOERING

1. Meet de pH-waarde van de fluor.

Doop een pH-strip in de fluor op het onderste speculumbiad. Bepaal de pH-waarde van de fluor door de kleur van de vochtige strip te vergelijken met de voorbeeldstrip op de verpakking. Een pH tussen 4,0 en 4,5 is normaal. Een pH > 4,5 past bij een bacteriële vaginose en komt ook vaak voor bij een trichomonas-infectie.

2 en 3. Verricht de aminetest, en maak een fysiologisch zoutpreparaat en een KOH-preparaat van de fluor (microscopie is facultatief).

Draag een handschoen en breng met een vinger een beetje fluor (die zich heeft verzameld in het achterblad van het speculum) aan op de linker- en rechterzijde van een objectglaasje (of doe dit met een houten stokje of öse). Zorg ervoor dat het preparaat niet te dik is. Laat aan de ene zijde een druppel fysiologische zoutoplossing en aan de andere zijde een druppel 10%-KOH-oplossing op de fluor vallen. Wen uzelf aan steeds de ene oplossing rechts en de andere links aan te brengen, zo haalt u de preparaten niet zo snel door elkaar. Sluit beide flesjes na gebruik goed af.

Meng de zoutdruppel met het hou-

ten stokje, spateltje of wegwerpöse in de fluor. Doe daarna hetzelfde in de KOH-druppel (in deze volgorde kan dit met dezelfde spatel).

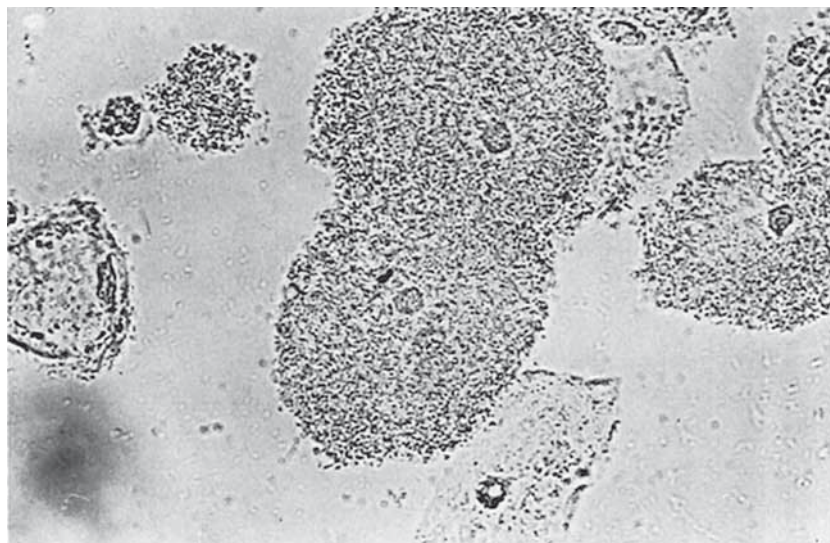
Verricht eerst de aminetest: ruik aan het KOH-preparaat. Bij een rottevisgeur is de test positief. Dit is kenmerkend voor een bacteriële vaginose en is vaak

ook positief bij *Trichomonas vaginalis*.¹⁰ Deze geur kan overigens vaak ook al waargenomen worden zonder toevoeging van KOH.

4. Beoordeel een fysiologisch zoutpreparaat en een KOH-preparaat van de fluor (facultatief).

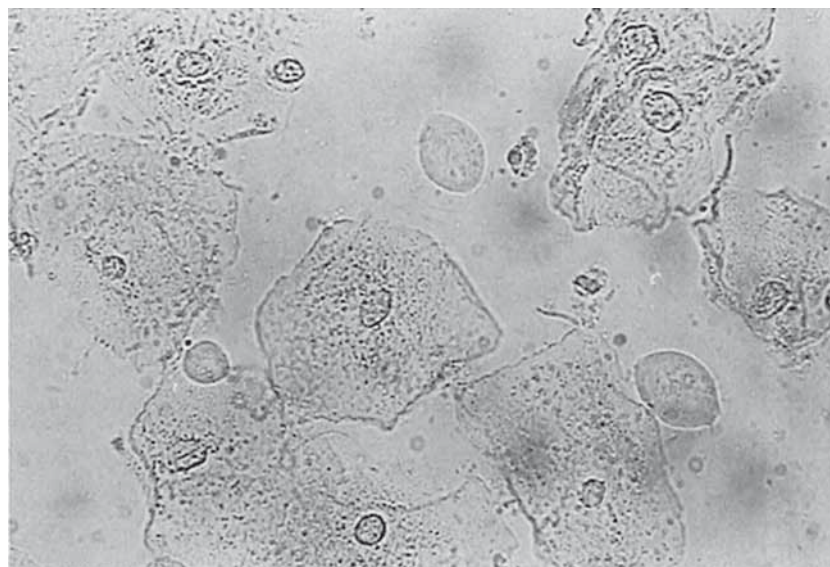
Bedek beide druppels met een dek-

Figuur 1 'Clue'-cellen ('hagelslagcellen') in het fysiologische zoutpreparaat van de fluor

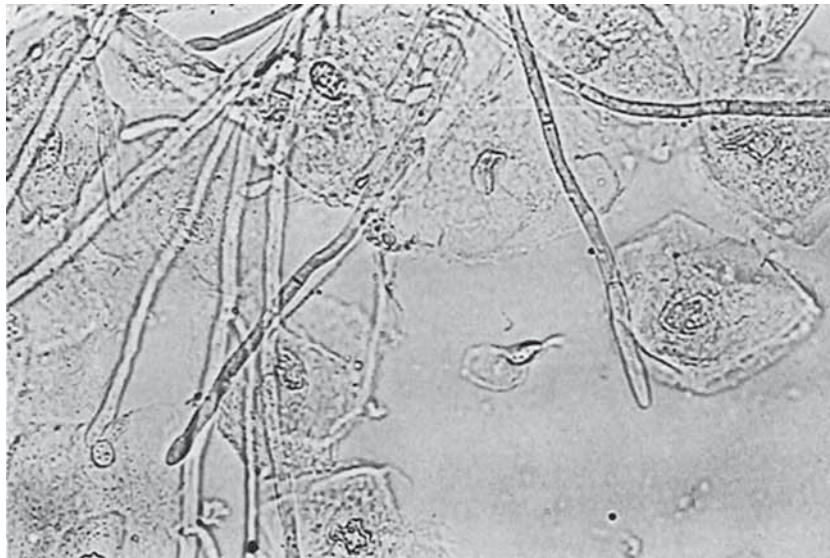


Bron: Van der Meijden WJ. Bacterial vaginosis (clue cell-positive discharge). Diagnostic, ultra-structural and therapeutic aspects [proefschrift]. Assen/Maastricht: Van Gorcum, 1987.

Figuur 2 *Trichomonas vaginalis* in het fysiologische zoutpreparaat van de fluor



Bron: Van der Meijden WJ. Bacterial vaginosis (clue cell-positive discharge). Diagnostic, ultra-structural and therapeutic aspects [proefschrift]. Assen/Maastricht: Van Gorcum, 1987.

Figuur 3 Candida albicans in het KOH-preparaat van de fluor

Bron: Van der Meijden WJ. Bacterial vaginosis (clue cell-positive discharge). Diagnostic, ultra-structural and therapeutic aspects [proefschrift]. Assen/Maastricht: Van Gorcum, 1987.

glaasje. Eerst wordt het fysiologisch zoutpreparaat bekeken. Trichomonaden verliezen snel hun beweeglijkheid, terwijl KOH enkele minuten de tijd nodig heeft om in te werken.

- *Fysiologisch zoutpreparaat*. Bekijk het preparaat onder de microscoop bij een vergroting van 100x en 400x. De volgende afwijkende bevindingen zijn mogelijk:

- 'clue'-cellen: epitheelcellen die zo zwaar bezet zijn met bacteriën dat de celgrenzen niet meer te onderscheiden zijn [figuur 1]. De aanwezigheid van 'clue'-cellen is kenmerkend voor een bacteriële vaginose;
- leukocytose: het aantal leukocyten is groter dan het aantal epitheelcellen. Leukocytose is een specifieke bevinding die zowel kan passen bij

een candida-infectie als bij een soa;

- trichomonaden: schokkerig bewegende geflagelleerde protozoa [figuur 2]. De aanwezigheid van trichomonaden is bewijzend voor *T. vaginalis*, maar het niet waarnemen van trichomonaden sluit de diagnose niet uit.

- *KOH-preparaat*. Bekijk het preparaat onder de microscoop bij een vergroting van 100x en 400x. De KOH breekt de epitheelcellen af maar de schimmeldraden niet. Als er schimmeldraden met een takstructuur (pseudo-)hyfen van *C. albicans*; [figuur 3]) zichtbaar zijn, is er sprake van een candida-infectie. Een negatieve bevinding sluit deze diagnose echter niet uit.³¹

Optie: preparaat maken voor bepaling Nugentscore bij verdenking bacteriële vaginose (via het lab)

- Neem wat fluor af met een wattenstok en strijk dun uit over een objectglaasje (voor beoordeling op wel of geen bacteriële vaginose). Bij een te dik preparaat afstrijken met een tweede glaasje.
- Laten drogen aan de lucht; materiaal moet binnen enkele minuten droog zijn, dan is de dikte goed.
- Stop het gedroogde glaasje terug in een opbergdoosje voor microscopieglaasjes en stuur het op naar het laboratorium.

Totstandkoming

Nadat werd besloten te beginnen met de herziening van de NHG-Standaard Fluor vaginalis startte in maart 2014 een multidisciplinair samengestelde werkgroep met de herziening van de NHG-Standaard Fluor vaginalis. Deze werkgroep heeft een conceptversie gemaakt.

De werkgroep bestond uit de volgende leden:

- dr. A.H. Adriaanse, gynaecoloog, verbonden aan het Medisch Centrum Alkmaar;
- dr. A.J.P. Boeke, huisarts te Amsterdam;
- dr. J.H. Dekker, huisarts te Groningen en universitair hoofddocent afdeling Huisartsgeneeskunde UMCG;
- G.J. Kardolus, huisarts te Purmerend;
- D. Reijlink, huisarts in opleiding, UMC Utrecht;
- dr. B.S.M. Verbruggen, gynaecoloog, verbonden aan het Reinier de Graaf Gasthuis te Delft;
- E. Verlee, huisarts en wetenschappelijk medewerker van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap (R&W) van het NHG.

E. Verlee begeleidde de werkgroep en deed de redactie. Zij is huisarts en wetenschappelijk medewerker van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap. Dr. M. Bouma was betrokken als senior wetenschappelijk medewerker van deze afdeling, M.M. Verduijn als senior wetenschappelijk medewerker Farmacotherapie. M. van den Donk, epidemioloog, was betrokken bij het beoordelen van literatuur volgens de GRADE-systematiek. M. Hugenholtz was betrokken als medewerker van de afdeling Implementatie. Door alle leden van de werkgroep werd geen belangverstrengeling gemeld. Meer details hierover zijn te vinden in de webversie van de standaard op www.nhg.org.

In september 2015 vond er een focusgroep met negen huisartsen plaats, onder leiding van M. Ballieux.

Eveneens werd commentaar ontvangen van een aantal referenten, te weten: M. Favié, voorzitter Biosimilars en generieke geneesmiddelenindustrie Nederland; dr. P.M. Leusink, huisarts en seksuoloog NVVS te Gouda; prof.dr. A.L.M. Lagro-Janssen, als hoogleraar Vrouwenstudies Medische Wetenschappen en kaderhuisarts urogynaecologie verbonden aan de afdeling Eerstelijns/Vrouwenstudies Medische Wetenschappen van het Radboudumc te Nijmegen; V.I.E. Kloet, apotheker, namens het Zorginstituut Nederland; N.M. Evertaarts-de Gruyter, apotheker, K. de Leest, apotheker, A.C.A.M. Lelie-van der Zande, apotheker/manager, P.N.J. Langendijk, ziekenhuisapotheker/opleider en A. van Velzen, aios Ziekenhuisfarmacie, beiden werkzaam bij het Reinier de Graaf Gasthuis Delft, allen namens het KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum; dr. J.A.H. Eekhof, huisarts en hoofdredacteur van Huisarts en Wetenschap; dr. H.J.M.G. Nellissen-Vrancken, senior apotheker, namens het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM); dr. J. van Wijngaarden, secretaris CBG, namens het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG); L.J. Meijer, huisarts en voorzitter FMCC, H. van Bavel, bewegingswetenschapper, werkzaam bij de stichting HaCa, namens de FMCC; A. Mooij, beleidsmedewerker, namens Patiëntenfederatie NPCF; dr. P. van Royen, huisarts, werkzaam aan de Universiteit Antwerpen, namens de Domus Medica te België (de Vlaamse huisartsenvereniging); dr. M. van den Muijsenbergh, huisarts en wetenschappelijk onderzoeker, werkzaam bij Pharos, expertisecentrum gezondheidsverschillen te Utrecht en het Radboudumc te Nijmegen, afdeling eerstelijns geneeskunde, namens het Pharos; A. de Kraker, werkzaam

bij Bergman Vrouwenzorg te Amsterdam, prof.dr. M.P.M. Burger en dr. W.M. Ankum, allen werkzaam als gynaecoloog bij het AMC te Amsterdam en allen namens de NVOG; dr. A.C.A.P. Leenders en dr. S.P.M. Dumont-Lutgens, beiden werkzaam als arts-microbioloog bij het Jeroen Bosch Ziekenhuis te Zaltbommel en beiden namens de NVMM; domeingroep SOA, namens de NVDV; dr. L. Veehof, huisarts, werkzaam bij het UMCG te Groningen en Th. Van der Waart, huisarts-seksuoloog NVVS, FECSM, werkzaam bij Huisartsen Maastricht Oost en de Praktijk voor seksuologie te Maastricht, beiden namens de SeksHAG; A.B. Liesbeth, huisarts, kaderhuisarts urogynaecologie in opleiding, werkzaam bij Academische Huisartsenpraktijk Groningen, A. Glansdorp, huisarts en kaderhuisarts urogynaecologie, werkzaam bij Gezondheidscentrum Stevenshof te Leiden, T.A.M. Teunissen, huisarts en kaderhuisarts urogynaecologie, werkzaam bij Huisartsenpraktijk van Die-Teunissen te Deventer, allen namens de UgynHAG. Naamsvermelding als referent betekent overigens niet dat een referent de standaard inhoudelijk op ieder detail onderschrijft.

R. Hinloopen en G. Kramer, beiden huisarts, hebben namens de NAS tijdens de commentaarronde beoordeeld of de ontwerpstandaard antwoord geeft op de vragen uit het herzieningsvoorstel. In december 2015 werd de standaard becommentarieerd en geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie.

De zoekstrategie die gevolgd werd bij het zoeken naar de onderbouwende literatuur is te vinden bij de webversie van deze standaard. Eveneens zijn de procedures voor de ontwikkeling van de NHG-Standaarden in te zien in het procedureboek (zie www.nhg.org).

NOTEN

1 Overige oorzaken vaginale klachten

Vaginale klachten kunnen verschillende oorzaken of achterliggende problematiek hebben: dermatologische aandoeningen (bijvoorbeeld lichen planus, lichen sclerosus), latexallergie (condooms), mechanische of chemische prikkeling (door corpora aliena, zepen, sprays en coitus), atrofische vaginitis en somatisatie als uiting van psychische, relationele of seksuele problemen. Bij de meeste van deze oorzaken staan de fluorklachten niet voorop. De standaard gaat verder niet in op deze oorzaken.

2 Diagnostiek van bacteriële vaginose

De diagnose bacteriële vaginose (BV) kan op verschillende manieren worden gesteld. In de huisartsenpraktijk wordt gebruik gemaakt van de Amselcriteria. Sinds 1984 worden de Amselcriteria toegepast: dunne, homogene fluor, pH van de fluor > 4,5, positieve aminetest (een onwelriekende geur van de fluor na toevoeging van KOH) en 'clue'-cellen in het fysiologische zoutpreparaat. Bij aanwezigheid van 3 van deze 4 criteria wordt de diagnose gesteld [Mårdh 1984]. Hiervoor is in veel gevallen microscopisch onderzoek nodig, maar nogal wat huisartsen hebben geen microscoop meer. Het laboratorium gebruikt twee methoden om de diagnose BV te stellen: de Nugent-score en PCR-diagnostiek. We verrichtten een literatuuronderzoek naar de testgegevens van de verschillende diagnostische methoden.

Veelgebruikte methoden

Nugent-score

De Nugent-score is gebaseerd op telling van micro-organismen in een Grampreparaat van een vaginaal uitstrijkje. Men telt: het aantal grote Grampositieve staven (*Lactobacillus* morfotypen; gescoord op een schaal van 0-4), kleine Gramvariabele staven (*Gardnerella* morfotypen; score 0-4) en gebogen Gramnegatieve of Gramvariabele staven (*Mobiluncus* morfotypen; score 0-2). De Nugent-score bleek, met de Amselcriteria als referentietest, voldoende sensitief en specifiek [Taylor 2003]. De methode kent ook een aantal beperkingen: de telling is complex, de interpretatie subjectief, en verschillende bacteriën die worden geassocieerd met BV worden niet met deze methode opgespoord. De categorie 'intermediair' komt bij ten minste 20% van de uitstrijkjes voor [Shipitsyna 2013].

PCR-diagnostiek

Bij PCR-diagnostiek hangt het van de gebruikte PCR-test af welke bacteriën kunnen worden opgespoord. Vaak wordt gebruik gemaakt van een multiplex-PCR, waarmee naar verschillende verwelkers tegelijk kan worden gezocht. Ook kan bijvoorbeeld worden gekeken naar de soorten en hoeveelheden lactobacillen.

Resultaten literatuuronderzoek (alfabetische volgorde)

Amselcriteria afgezet tegen diagnostiek in het laboratorium (als standaardmethode)

- Buyukbayrak et al. verrichtten een prospectief onderzoek (n = 460 premenopauzale vrouwen in een gynaecologische polikliniek) waarin klinische gegevens (klachten en microscopie; Amselcriteria) werden vergeleken met microbiologisch onderzoek (Gramkleuring en kweken) [Buyukbayrak 2010]. Microbiologisch onderzoek was de gouden standaard. Er werd gekweekt op *Candida*, *E. coli*, *G. vaginalis*, coliforme bacteriën, *S. aureus*, streptokokken en *Proteus mirabilis*. Het onderzoek vermeldt niet hoe de diagnose precies werd gesteld aan de hand van deze kweken. Op basis van de klinische gegevens kreeg 89,8% de diagnose BV en op basis van microbiologisch onderzoek 36%. De sensitiviteit van de klinische gegevens ten opzichte van microbiologisch onderzoek was daarmee 95%, de specificiteit 13%, positief voorspellende waarde 38% en negatief voorspellende waarde 82%. Conclusie van de auteurs: een klinische diagnose gebaseerd op het combineren van klachten met de Amselcriteria verbetert de diagnostische nauwkeurigheid, maar is onvol-

doende vergeleken met microbiologisch onderzoek (Gramkleuring en kweken).

- Gutman et al. verrichtten een prospectief observationeel onderzoek (n = 269 vrouwen die een vaginaal onderzoek kregen; eerste lijn en vrouwenkliniek). Doel was om te bepalen of gebruik van 2 Amselcriteria in plaats van 3 of 4 voldoende betrouwbaar is. Gouden standaard was de Nugent-score. Vaginale pH ($\geq 4,5$) was het meest sensitief: 89% (specificiteit 74%), een positieve aminetest had de hoogste specificiteit: 93% (bij gebruik van één criterium: de combinatie van pH $\geq 4,5$ én een positieve aminetest, of 'clue'-cellen én een positieve aminetest had een specificiteit van 95%). De uitslag ≥ 3 van de 4 Amselcriteria positief had een sensitiviteit van 69% en een specificiteit van 93%. De auteurs bevelen een algoritme aan waarin begonnen wordt met een pH-test, waarna een van de andere 3 testen wordt gedaan (dunne, homogene fluor, 'clue'-cellen of positieve aminetest). De onderzoekers stellen dat de diagnose BV bij 2 positieve testen kan worden gesteld. Als de pH < 4,5 en de daaropvolgende test negatief is, moeten verdere testen worden gedaan. De prevalentie van BV was hoger dan in de gemiddelde bevolking: 38,7% [Cutman 2005].
- Lascar et al. verrichtten een prospectief onderzoek (n = 349 vrouwen met vaginale afscheiding op 2 soa-poliklinieken) naar de waarde van microscopie, vergeleken met alleen een klinische diagnose (anamnese, lichamelijk onderzoek en pH-meting), voor de differentiële diagnose van een ongecompliceerde vaginale infectie. Een klinische diagnose (abnormale fluor; niet verder toegelicht) in combinatie met een pH > 4,5 had een sensitiviteit van 85% respectievelijk 88% in kliniek 1 en 2 voor de diagnose BV, vergeleken met de gouden standaard (Amselcriteria). De specificiteit was 85% in kliniek 1 en 89% in kliniek 2. Van de diagnoses zou 2,5 tot 2,8% gemist worden met alleen een klinische diagnose. Van de 72 vrouwen met een klinische diagnose BV in kliniek 1 waren er bij 28 (39%) geen 'clue'-cellen te zien onder de microscoop. Van deze vrouwen hadden er 19 een *mixed flora* (enige lactobacillen maar ook *G. vaginalis* of *Mobiluncus*), en 3 (11%) trichomoniasis. Conclusie van de auteurs: microscopie voegt weinig toe aan de klinische diagnose bij fluor vaginalis. Microscopie kan beperkt worden tot bepaalde groepen, zoals patiënten met een onduidelijk verhaal, of met recidiverende of persisterende klachten [Lascar 2008].
- Lowe et al. verrichtten een prospectief onderzoek (n = 535 vrouwelijke militairen met vulvovaginale klachten) waarbij de klinische diagnose BV (inclusief microscopisch onderzoek) werd vergeleken met PCR (PCR was de diagnostische standaard in dit onderzoek). De nauwkeurigheid van de klinische diagnose van BV, candida en trichomoniasis (gebaseerd op anamnese, lichamelijk onderzoek, pH-bepaling, aminetest en fysiologisch zoutpreparaat), werd vergeleken met laboratoriumonderzoek (PCR op *G. vaginalis*, *T. vaginalis*, *Candida*, *C. trachomatis* en *N. gonorrhoeae*). De klinische diagnose had een sensitiviteit en specificiteit van 80,8% en 70,0% voor BV. Vergeleken met DNA (PCR)-onderzoek is een klinische diagnose 80,8% sensitief en 70% specifiek voor BV; 26% van de vrouwen had wel klinische symptomen, maar bij laboratoriumonderzoek geen bijzonderheden [Lowe 2009]. Een klinische diagnose (inclusief microscopisch onderzoek) lijkt dus voldoende voor het stellen van een diagnose.
- Menard et al. verrichtten een prospectief onderzoek (n = 163 zwangere vrouwen met vaginale klachten, < 20 weken zwanger), naar de diagnostische nauwkeurigheid van PCR voor het diagnosticeren van BV, versus de standaardmethoden (Amselcriteria en Nugent-score). Bij 94,5% van de vrouwen was er overeenstemming tussen de referentiemethoden (Amsel- en Nugentcriteria) en de concentraties van *G. vaginalis* en *A. vaginae* (154/163 monsters; kappa = 0,81; 95%-BI 0,70 tot 0,81; de diagnose BV werd gesteld als of de con-

centratie *G. vaginalis*, of de concentratie *A. vaginae* verhoogd was). De 9 monsters die niet overeenkwamen hadden 'intermediair' als uitslag bij de Nugent-score (Nugent-score 4 tot en met 7). De sensitiviteit van de PCR was 100%, de specificiteit 93%; de positief voorspellende waarde 73% en de negatief voorspellende waarde 100%, in vergelijking met de beide referentiemethoden. De Amselcriteria en Nugent-score kwamen overigens ook niet altijd overeen: bij 15 vrouwen was de uitslag hetzelfde, bij 10 niet. Dit onderzoek werd verricht bij zwangere vrouwen, en is mogelijk niet generaliseerbaar naar niet-zwangere vrouwen. Er werd niet gekeken naar andere bacteriën [Menard 2010].

Nugent versus PCR

- Kusters et al. verrichtten een prospectief onderzoek naar het gebruik van semikwantitatief PCR-onderzoek bij 151 vrouwen met klachten van fluor vaginalis. PCR-onderzoek richtte zich op *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Megasphaera phylotype 1*, *Lactobacillus crispatus* en *Lactobacillus iners*. Samen met een korte vragenlijst werd door de huisarts of gynaecoloog een swab afgenomen voor PCR-onderzoek, en een uitstrijkje gemaakt voor microscopie. Resultaten werden vergeleken met een Nugent-score. Drieëntwintig patiënten hadden de uitslag normaal (NS 0-3), 13 intermediair (NS 4-6) en 55 BV (NS 7-10). PCR spoorde *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* en *Megasphaera phylotype 1* op bij respectievelijk 96%, 87% en 60%, terwijl bij vrouwen met een Nugent-score van 1-3 deze species werden opgespoord bij 27%, 6% en 2% (p < 0,001). Een verhouding van *Lactobacillus crispatus* vergeleken met *Lactobacillus iners* van < 1 was aanwezig bij vrouwen met NS of 7-10 bij 66% versus 33% bij vrouwen met een Nugent-score van 1-3 (p < 0,001). De PCR had een sensitiviteit van 92% en specificiteit van 96% met een positief voorspellende waarde van 94% en een negatief voorspellende waarde van 95%. De lactobacillenindex verbeterde de correcte classificatie van monsters als er slechts één van de andere bacteriën werd opgespoord. Deze multiplex PCR scoort goed vergeleken met de Nugent-score, als een handig, onderzoeker-onafhankelijk onderzoeksmiddel, aldus de onderzoekers [Kusters 2015].
- Shipitsyna et al. verrichtten een prospectief onderzoek naar de samenstelling van het vaginale microbiom bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die voor een check-up of vanwege vaginale klachten een poli dermatovenerologie bezochten in Uppsala (Zweden) (n = 163; 79 patiënten zonder BV, 73 met BV en 11 intermediair wat hier betekende dat het aantal lactobacillen in het fysiologisch zoutpreparaat minder was dan normaal). Van potentiële BV-markers werden de sensitiviteit, specificiteit, de PPV en de NPV berekend; de Amselcriteria werden gebruikt als referentietest. Conclusie van de auteurs was dat een kwantitatieve bepaling van de aanwezigheid van *G. vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Eggerthella*, *Prevotella*, *BVAB2* en *Megasphaera type 1*, evenals een sterke vermindering van het aantal lactobacillen, een grote diagnostische accurateste heeft vergeleken met de referentietest. Volgens de auteurs levert een meting van de relatieve hoeveelheid van normale en met BV geassocieerde bacteriën waarschijnlijk een grotere diagnostische accurateste op dan een bepaling van de aanwezigheid of van de absolute aantallen van de aan BV gerelateerd micro-organismen [Shipitsyna 2013].
- Wang et al. verrichtten een retrospectief onderzoek naar 230 vrouwen met BV (Nugent-score 7-10 of ≥ 3 Amselcriteria positief) en 360 gezonde vrouwen (Nugent-score 0-3, geen klachten). Specifieke PCR en kwantitatieve PCR werden verricht om 5 met BV geassocieerde bacteriën te kwantificeren: *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Leptotrichia/Sneathia species*, *Megasphaera species* en *Mobiluncus mulieris*. De onderzoekers concludeerden dat kwantificering van *Atopobium vaginae* gebruikt kan worden voor de diagnose BV, omdat deze methode een uitstekende sensitiviteit

(83,5%) en specificiteit (86,0%) heeft. Enkele kanttekeningen: het artikel geeft geen beschrijving van de geïnccludeerde vrouwen en er werd op 5 bacteriën getest. Het is onduidelijk op grond van welke argumenten deze 5 bacteriën zijn gekozen [Wang 2014].

Conclusie

Het is op grond van de beschikbare literatuur niet mogelijk om een optimale diagnostische vervolgstategie voor de diagnose BV vast te stellen als geen conclusie kan worden getrokken uit het aspect van de fluor, de pH-test en aminetest.

Overwegingen

- De Amselcriteria zijn sensitief en specifiek. Om deze criteria volledig te kunnen toepassen, moet de huisarts microscopisch onderzoek uitvoeren. Steeds minder huisartsen blijken dat te doen.
- De Nugentscore als aanvullend onderzoek is niet overal beschikbaar.
- Het is niet duidelijk wat precies de oorzaak is van BV; er is niet één specifieke verwekker. Dat maakt het lastig om in plaats van de Amselcriteria PCR-diagnostiek toe te passen.
- Er zijn verschillende PCR-testen in omloop waarbij op verschillende combinaties van bacteriën wordt getest. De PCR-test lijkt veelbelovend, maar is nog volop in ontwikkeling.
- De kosten van een Nugentscore of PCR-diagnostiek (in het laboratorium) zijn voor de patiënt hoger dan diagnostiek uitgevoerd in de huisartsenpraktijk. De uitslag van de diagnostiek uitgevoerd in de huisartsenpraktijk is bovendien direct beschikbaar.
- Anno 2015 is de PCR-test duurder dan de Nugentscore.
- Niet alle diagnostiek kan in alle laboratoria worden verricht. De keuze voor vervolgdagnostiek zal dan ook vaak afhangen van wat in de regio wordt aangeboden.
- De kosten voor de verschillende testen kunnen regionaal verschillen. De huisarts kan overleggen met het preferente laboratorium welke testen beschikbaar zijn, en kan een lijst opvragen met tarieven.

Aanbevelingen

Om de diagnose BV vast te stellen neemt de huisarts een anamnese af, verricht lichamenlijk onderzoek, en verricht een pH-meting en een aminetest. Indien drie Amselcriteria positief zijn, kan de diagnose BV worden gesteld. In andere gevallen is bij een wens tot meer zekerheid verder aanvullend onderzoek nodig. Dit bestaat uit microscopisch onderzoek in de huisartsenpraktijk (facultatief) of opsturen van een aan de lucht gedroogd preparaat naar het laboratorium voor bepaling van een Nugentscore.

Over de plaats van PCR-diagnostiek voor de diagnose BV kan anno 2016 nog geen aanbeveling worden gedaan.

3 Epidemiologie

De incidentiecijfers zijn afkomstig uit NIVEL Zorgregistraties eerste lijn, het betreft cijfers over 2014 (www.nivel.nl/NZR/inci).

Dekker et al. onderzochten het aandeel van verschillende verwekkers bij 682 vrouwen die met vaginale klachten op het spreekuur van de huisarts kwamen. Het onderzoek vond plaats in 14 Amsterdamse en 7 Twentse praktijken. Een infectie met *C. albicans* was de meestvoorkomende aandoening, gevolgd door bacteriële vaginose. Infecties met *T. vaginalis* en *C. trachomatis* zorgden ieder voor 5 tot 10% van de diagnoses, gonorrhoe was zeldzaam (minder dan 1%). In ongeveer 30% van de gevallen werd geen microbiologische oorzaak gevonden [Dekker 1991].

In een internationale review van onderzoeken gepubliceerd tussen 1966 en 2003 werd bij 22 tot 50% van de vrouwen met fluorklachten de diagnose BV gesteld, bij 17 tot 39% de diagnose vulvovaginale candidiasis en bij 4 tot 35% de diagnose trichomoniasis. Bij ongeveer 30% werd geen oorzaak gevonden [Anderson 2004]. Recidiverende candida-infectie komt voor bij ongeveer 5 tot 8% van de vrouwen in de vruchtbare leeftijdsfase [Davis 2011].

4 Etiologie van bacteriële vaginose

Bij BV bestaat een verstoring van de vaginale flora. De normale vaginale flora bestaat voornamelijk uit lactobacillen. Deze produceren lactaat en vormen daardoor waarschijnlijk een natuurlijke barrière tegen infectie. Bij BV is er een daling van het aantal lactobacillen. Daardoor daalt de concentratie lactaat en waterstofperoxide die normaal in de vagina aanwezig is. Daarnaast stijgt de diversiteit en concentratie van (voornamelijk) anaerobe bacteriën. Dit gaat samen met verhoging van de vaginale pH (> 4,5), en een toename van amineproducerende bacteriën. De laatste veroorzaken de afwijkende geur van de fluor bij BV.

Een systematische review van Van de Wijgert et al. (n = 63 artikelen) geeft meer inzicht in de normale en afwijkende vaginale flora. De onderzoekers hebben daarbij gebruik gemaakt van moleculaire technieken. In de verstoorde vaginale flora wordt een veelheid aan bacteriën gevonden, waaronder *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* en bacteriën van de *Lachnospiraceae* familie. De bacteriën *G. vaginalis* en *Prevotella* species zijn ook vaak aanwezig bij gezonde vrouwen, alleen in veel lagere aantallen dan bij BV. Bij een verstoorde vaginale flora is het aantal anaerobe bacteriën sterk toegenomen [Van de Wijgert 2014]. *G. vaginalis* kan in de vagina een biofilm vormen, waar anaerobe bacteriën zich aan kunnen hechten waarna zij de vagina kunnen koloniseren. *G. vaginalis* profiteert daar op zijn beurt weer van doordat de anaerobe bacteriën ammonia produceren wat gebruikt wordt door *G. vaginalis*: er ontstaat een symbiose [Schwebke 2014].

Van de lactobacillen is vooral *L. crispatus* aanwezig bij gezonde vrouwen, maar mogelijk minder bij vrouwen van Afrikaanse of Zuid-Amerikaanse afkomst. *L. iners* is aanwezig bij bijna alle vrouwen, inclusief de vrouwen met BV.

Conclusie: de normale vaginale flora bestaat vooral uit lactobacillen. Bij een BV is het aantal lactobacillen gedaald, en het aantal en de diversiteit aan anaerobe bacteriën flink toegenomen. Er is een afwijkende vaginale flora waarbij de verhouding tussen de verschillende bacteriën meer van belang lijkt, dan welke bacteriën worden gevonden.

5 Risicofactoren voor bacteriële vaginose

Uit een systematische review en meta-analyse (n = 43 onderzoeken; observationeel onderzoek) blijkt dat er mogelijk een relatie is tussen nieuwe seksuele partners en meerdere seksuele partners, en de kans op BV. Het relatieve risico voor de associatie tussen BV en nieuwe of meerdere mannelijke partners was 1,6 (95%-BI 1,5 tot 1,8), tussen BV en vrouwelijke partners 2,0 (95%-BI 1,7 tot 2,3). Condoomgebruik beschermt mogelijk tegen BV (RR 0,8; 95%-BI 0,8 tot 0,9) [Fethers 2008].

6 Relatie tussen bacteriële vaginose en IUD-gebruik

Sommige onderzoeken laten een verhoogd risico zien op BV bij IUD-gebruikers [Moi 1990, Joesoef 2001], andere onderzoeken vonden geen verhoogd risico [Shoubnikova 1997, Lessard 2008, Donders 2011]. Het al of niet vinden van een associatie lijkt samen te hangen met het type IUD (wel een associatie bij koperhoudende IUD's en niet bij levonorgestrelbevattende). In een prospectief onderzoek van Madden et al. (n = 153 vrouwen zonder BV aan het begin van het onderzoek: 90 (59%) met een IUD en 63 (41%) die gebruik maakten van de anticonceptiepil, -ring of -pleister) werd gekeken naar de incidentie van BV bij vrouwen met een IUD, vergeleken met vrouwen die andere vormen van anticonceptie gebruikten. Gedurende 6 maanden werd maandelijks een Nugentscore verricht. Vijfderdertig vrouwen hadden op enig moment een BV (Nugentscore ≥ 7). De incidentie van BV was 37% bij IUD-gebruik en 19% bij orale anticonceptie, ringen of pleistergebruikers (p = 0,03). In een model waarin gecorrigeerd werd voor confounders bleek er echter geen significante associatie te zijn tussen IUD-gebruik en BV. IUD-gebruikers met een intermediaire flora aan het begin van het onder-

zoek kregen wel 3 maal zo vaak een BV (HR 3,15; 95%-BI 1,46 tot 6,80) en IUD-gebruikers die onregelmatige bloedingen hadden tijdens de onderzoeksperiode hadden meer dan 2 maal zo vaak een BV (HR 2,60, 95%-BI 1,04 tot 6,50). Zonder onregelmatige bloedingen was er geen toename van het risico op BV bij IUD-gebruikers vergeleken met gebruikers van orale anticonceptie en ring- en pleistergebruikers. Meer onderzoek is nodig [Madden 2012].

Conclusie: de relatie tussen BV en IUD gebruik is niet eenduidig.

7 Bacteriële vaginose en zwangerschapscomplicaties

In een meta-analyse werden de risico's op slechte uitkomsten die geassocieerd zijn met BV onderzocht. De meta-analyse includeerde 32 onderzoeken met > 30.000 asymptomatische zwangere vrouwen met BV, bij wie de diagnose werd gesteld op grond van een Gramkleuring van het uitstrijkje, of op basis van de Amselcriteria (zie noot 8). De onderzoekers vonden een associatie tussen de aanwezigheid van BV en respectievelijk de kans op vroeggeboorte (OR 2,2; 95%-BI 1,6 tot 3,0), het risico op late miskraam (OR 6,3; 95%-BI 3,7 tot 10,9), en de kans op infectie van de moeder (wat voor matenale infectie werd niet nader omschreven; OR 2,5; 95%-BI 1,3 tot 5,1) [Leitch 2007].

Behandeling lijkt evenwel niet te helpen om complicaties te voorkomen [Brocklehurst 2013] (zie noot 8).

8 Behandeling van bacteriële vaginose bij zwangere met antibiotica

Achtergrond

BV tijdens de zwangerschap wordt in sommige onderzoeken geassocieerd met slechte perinatale uitkomsten, in het bijzonder vroeggeboorte. Het vaststellen en behandelen van BV tijdens de zwangerschap zou de kans op vroeggeboorte, en de gevolgen daarvan, mogelijk kunnen verkleinen.

Uitgangsvraag

Is behandeling met antibiotica van zwangere vrouwen met BV veilig en effectief ter voorkoming van slechte perinatale uitkomsten?

Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvragen werden de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld:

- perinataal overlijden;
- vroeggeboorte < 32 weken;
- ernstige neonatale morbiditeit;
- neonatale sepsis;
- vroeggeboorte < 34 weken;
- slechtziendheid tijdens de kindertijd (follow-up 4 jaar);
- bijwerkingen ernstig genoeg om de behandeling te stoppen of aan te passen.

Methoden

Een literatuursearch van 2006 tot maart 2014 leverde één Cochrane-review op [Brocklehurst 2013].

Resultaten

Beschrijving onderzoeken

De onderzoeken in deze Cochrane-review vergeleken bij zwangere vrouwen met BV (Nugentscore 10) of intermediaire vaginale flora (Nugentscore 4-6), symptomatisch, of asymptomatisch (vastgesteld door screening):

1. antibiotica met placebo/geen behandeling;
2. een antibioticum versus een ander antibioticum;
3. antibiotica: verschillende toedieningswijzen;
4. antibiotica versus een andere behandeling;
5. antibiotica: verschillende doseringsfrequenties en doses.

Er werden 21 RCT's geïnccludeerd (n = 7847 vrouwen). Wij keken naar de vergelijking antibiotica versus placebo/geen behandeling.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was zeer laag tot laag. Er was sprake van kans op vertekening door methodologische beperkingen en de resultaten waren onnauwkeurig.

Effectiviteit

Er was geen klinisch relevant verschil tussen anti-

biotica en placebo of geen behandeling wat betreft perinataal overlijden (RR 0,71; 95%-BI 0,36 tot 1,39; 4 onderzoeken met 3195 vrouwen), vroeggeboorte < 32 weken (RR 1,13; 95%-BI 0,77 tot 1,68; 4 onderzoeken met 3565 vrouwen); ernstige neonatale morbiditeit (RR 0,97; 95%-BI 0,54 tot 1,75; 2 onderzoeken met 2715 vrouwen), neonatale sepsis (RR 1,40; 95%-BI 0,45 tot 4,41; 3 onderzoeken met 2345 vrouwen); vroeggeboorte < 34 weken (RR 1,16; 95%-BI 0,52 tot 2,59; 3 onderzoeken met 515 vrouwen); matige tot ernstige slechtziendheid bij follow-up tijdens de kindertijd (RR 0,33; 95%-BI 0,01 tot 8,05; 1 onderzoek met 785 vrouwen).

Als screening uitgebreid werd naar niet alleen vrouwen met BV (NS 7-10), maar ook vrouwen met een intermediaire flora (NS 4-6) was er een reductie van 47% van het aantal vroeggeboorten, maar dit is beperkt tot 2 onderzoeken (RR 0,53; 95%-BI 0,34 tot 0,84; 2 onderzoeken met 894 vrouwen).

Antibiotica bleken effectief bij de bestrijding van BV tijdens de zwangerschap (RR 0,42; 95%-BI 0,31 tot 0,56; 10 onderzoeken met 4403 vrouwen). Dit was echter geen cruciale uitkomstmaat.

Bijwerkingen

De kans op bijwerkingen die ernstig genoeg waren om de behandeling te stoppen of aan te passen was significant verhoogd in de antibioticagroepen (RR 1,66; 95%-BI 1,02 tot 2,68; 4 onderzoeken met 2235 vrouwen). Uit de Cochrane-review wordt niet duidelijk om welke bijwerkingen dit gaat.

Conclusie

Er is (zeer) veel onzekerheid over het bestaan van een klinisch relevant effect van behandeling met antibiotica van BV tijdens de zwangerschap ter voorkoming van slechte perinatale uitkomsten (kwaliteit van bewijs laag).

Van bewijs naar aanbeveling

Conclusie van de auteurs van de Cochrane-review: antibiotica kunnen BV tijdens de zwangerschap verhelpen. Het risico op vroeggeboorte wordt echter niet significant verlaagd. Deze review verschaft weinig bewijs dat het screenen op BV en het behandelen van alle zwangere vrouwen met BV vroeggeboorte, en de gevolgen daarvan, zal voorkomen. Als de screeningscriteria worden uitgebreid naar vrouwen met een abnormale flora, is er wel een significante reductie van het aantal vroeggeboorten, maar dat is beperkt tot twee onderzoeken.

Er lijkt dus onvoldoende bewijs te zijn dat behandeling van BV tijdens de zwangerschap helpt om complicaties te voorkomen. Wel komen bijwerkingen, ernstig genoeg om de behandeling te stoppen, vaker voor in de behandelgroepen.

Bovenstaande is voor de werkgroep reden om behandeling alleen te adviseren als er sprake is van hinderlijke klachten, met als doel die klachten weg te nemen.

Aanbeveling

De werkgroep raadt aan BV tijdens de zwangerschap alleen te behandelen als er sprake is van hinderlijke klachten.

9 Voorspellende waarde klachten en symptomen bij fluorklachten

Anamnese

Tijdens de anamnese worden gegevens verzameld om bepaalde diagnoses waarschijnlijker of onwaarschijnlijker te maken. Onderzoek in de eerste lijn van Dekker et al. (n = 628) leverde de volgende gegevens op: jeuk of irritatie kunnen passen bij een candida- (OR 6,0) of trichomonasinfectie (OR 2,6); witte of 'normaal' gekleurde afscheiding op een candida-infectie (OR 2,0) of een BV (OR 2,0) en gekleurde (gele of groene) afscheiding op een trichomonasinfectie (OR 2,3). Kort bestaande klachten pleiten voor een candida-infectie (OR 1,9) [Dekker 1992b]. Afzonderlijke klachten of symptomen blijken de diagnose echter onvoldoende te voorspellen. Alleen een combinatie van gegevens maakt een bepaalde diagnose voldoende waarschijnlijk [Dekker 1992b, Van Royen 1993]. Anderson et al. verrichtten een systematische review naar de diagnostische waarde van klachten, onderzoeksbevindingen en bevindingen bij micro-

scopisch onderzoek bij premenopauzale vrouwen met fluorklachten in de eerste lijn. Zij vonden 18 bruikbare onderzoeken, met gegevens van in totaal 3901 vrouwen. Klachten van niet-homogene, niet-riekende fluor, jeuk, irritatie, en herkenning van klachten uit een vorige episode vergroten de kans op een candida-infectie [Anderson 2004].

Lichamelijk onderzoek

Net als bij de anamnese hebben de bevindingen bij lichamenlijk onderzoek op zichzelf een geringe voorspellende waarde. In combinatie met anamnestic gegevens kunnen ze op een bepaalde diagnose wijzen [Bro 1989, Holmes 1999, Reed 1989]. Roodheid van de vulva wijst op een candida-infectie, roodheid van de vaginawand kan zowel op een candida-infectie als op een trichomonasinfectie wijzen. Witte, niet-homogene fluor past bij een candida-infectie terwijl dunne, homogene fluor past bij de diagnose BV [Anderson 2004]. Een makkelijk bloedende cervix kan wijzen op een chlamydia-cervicitis.

10 Zelfbehandeling

Uit buitenlands onderzoek (n = 95) blijkt dat slechts eenderde van de vrouwen die *over the counter* clotrimazol aanschafte, ook daadwerkelijk een candida-infectie heeft. Dit geeft vertraging in het stellen van de correcte diagnose en levert onnodige kosten op [Ferris 2002]. Recenter onderzoek werd niet gevonden.

11 Diagnostiek candida-infectie

Uit een onderzoek van Dekker en Boeke onder 610 vrouwen van 15 tot 55 jaar die hun huisarts bezochten met vaginale klachten bleek dat de positief voorspellende waarde van kortdurende jeukklachten en witte, niet-riekende afscheiding voor een candida-infectie ongeveer 70% is. Wanneer bij lichamenlijk onderzoek ook een rode vaginawand en niet-homogene fluor worden gevonden, stijgt het percentage tot ongeveer 90%. Het aantal fout-positieve uitslagen is dan klein, zodat in dit stadium al tot behandeling kan worden overgegaan. Bij een recidief zal de voorspellende waarde van de klachten eveneens stijgen, zodat 'blind' behandelen gerechtvaardigd lijkt. Het merendeel van de candida-infecties zal zich echter niet op deze klassieke wijze presenteren, zodat nader onderzoek toch noodzakelijk is [Dekker 1992b].

12 Behandeling van acute vulvovaginale candidiasis met alternatieve of complementaire behandelingen bij niet-zwangere, symptomatische vrouwen.

Achtergrond

Er zijn in de vrije verkoop diverse middelen te koop die toegepast kunnen worden bij vulvovaginale candida-infecties, zoals vaginale douches, knoflook, yoghurt met lactobacillen en teatree-olie.

Uitgangsvraag

Hebben alternatieve of complementaire behandelingen (I) vergeleken met de reguliere medicamenteuze behandeling of placebo (C) zin ter behandeling van klachten bij vulvovaginale candidiasis?

Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag werden de volgende cruciale uitkomstmaten (O) vastgesteld:

- genezingspercentage;
- bijwerkingen.

Methode

De search vanaf 2006 tot 1 juli 2015 leverde een systematische review (SR) op waarin (ander(e) gekeken werd naar het effect van alternatieve en complementaire behandelingen [Martin Lopez 2015].

Vaginale douches bij vulvovaginale candidiasis

De SR van Lopez beschrijft 2 systematische reviews (2002) over vaginale douches voor de behandeling van vrouwen met acute vulvovaginale candidiasis, gebaseerd op observationele onderzoeken (case-controlonderzoeken). Vaginale douches waren geassocieerd met ernstige gevolgen, zoals PID, endometritis, buitenbaarmoederlijke zwangerschappen, gonorrhoe en chlamydia. Het is onduidelijk hoe vaak deze ernstige bijwerkingen voorkomen.

Knoflook (oraal of intravaginaal) bij vulvovaginale candidiasis
De SR van Lopez vond geen RCT's waarin knoflook vergeleken werd met de reguliere behandeling van vulvovaginale candidiasis. Observationele onderzoeken laten zien dat knoflook (oraal) zuurbranden, misselijkheid, diarree, flatulentie, opgeblazen gevoel en een slechte lichaamsgeur kan veroorzaken. Langdurig gebruik van knoflook lokaal kan leiden tot allergische reacties of chemische brandwonden.

Teatree-olie (intravaginaal) bij vulvovaginale candidiasis

In de SR van Lopez werd één systematische review gevonden (2002) over het gebruik van teatree-olie bij vulvovaginale candidiasis, gebaseerd op observationele onderzoeken. Teatree-olie kan huidirritatie, ernstige allergische huiduitslag of zelfs systemische hypersensitiviteit veroorzaken.

Yoghurt met *Lactobacillus Acidophilus* (oraal of intravaginaal)

De SR van Lopez beschrijft twee systematische reviews (zoekdatum 2002 en 2007), waarin yoghurt met *Lactobacillus acidophilus* vergeleken werd met de reguliere behandeling van vulvovaginale candidiasis, beiden vonden geen RCT's.

Daarnaast vonden Lopez et al. 1 RCT uit 2009 (n = 55 vrouwen) waarin *L. acidophilus* (oraal) of placebo (oraal) gegeven werd na een behandeling met fluconazol. Evaluatie vond plaats na 1 maand. Behandeling met *L. acidophilus* verminderde de vaginale afscheiding (3/29 [10%]) vergeleken met placebo (9/26 [35%]) (p = 0,03). Na behandeling met *L. acidophilus* daalde ook de aanwezigheid van gist, vastgesteld met behulp van kweken, (3/29 [10%], vergeleken met placebo (10/26 [39%]) (p = 0,01).

Commentaar uit de systematische review van Lopez et al. was dat de samenstelling van verschillende soorten yoghurt die te koop zijn varieert, en de effecten daarmee ook kunnen verschillen. Daarnaast stellen de auteurs dat niet bekend is wat de gevolgen zijn van verandering van de vaginale pH door het intravaginale gebruik van yoghurt.

Conclusie

Er is zeer veel onzekerheid over de werkzaamheid van alternatieve of complementaire behandelingen bij vulvovaginale candidiasis (kwaliteit van bewijs zeer laag).

Van bewijs naar aanbeveling

Er is geen bewijs voor de werkzaamheid van vaginale douches, knoflook (oraal of lokaal), teatree-olie (lokaal) of yoghurt met *L. acidophilus* (oraal of lokaal). Er zijn geen onderzoeken die alternatieve behandelingen vergelijken met de reguliere behandeling. In 1 RCT werd enig voordeel gevonden van het gebruik van *L. acidophilus* volgend op een behandeling met fluconazol. Dit is echter een klein onderzoek (55 patiënten) met 1 meting na een maand. Sommige van deze behandelingen geven kans op (potentieel ernstige) bijwerkingen, zodat de nadelen niet opwegen tegen eventuele voordelen.

Aanbeveling

Alternatieve of complementaire behandeling bij vulvovaginale candidiasis wordt afgeraden.

13 Alternatieve behandeling bacteriële vaginose met probiotica

Achtergrond

Lactobacilli zijn de meestvoorkomende bacteriën in de vagina. Zij houden deze vrij van pathogenen, onder andere door de pH laag te houden. Bij BV worden de lactobacillen vervangen door anaerobe bacteriën. Het idee is dat door lokaal aanbrengen van lactobacillen of inname van yoghurt met lactobacillen, dit evenwicht hersteld kan worden. We verrichtten een search naar het effect van probiotica, lokaal of oraal, voor de behandeling van BV.

Uitgangsvraag

Wat is het effect van een behandeling met probiotica (lokaal of oraal) bij patiënten met BV?

Methode

Een literatuursearch van maart 2006 tot juni 2015 leverde een meta-analyse op uit 2014 naar probiotica voor de behandeling van BV, waarin 12 onderzoeken (1304 patiënten) werden geïncludeerd [Huang 2014].

Resultaten

Beschrijving onderzoek

In de meta-analyse werden 12 gerandomiseerde onderzoeken opgenomen: 8 naar een behandeling met probiotica (alle toedieningsvormen) in combinatie met antibiotica, 4 naar een behandeling met alleen probiotica (alle toedieningsvormen). De primaire uitkomstmaat was het genezingspercentage bij BV. Patiënten werden genezen verklaard als 21 tot 30 dagen na aanvang therapie de Amselcriteria negatief waren of als er een Nugent-score < 3 was. Gepoolde resultaten lieten zien dat behandeling met probiotica het genezingspercentage bij volwassen patiënten met BV significant verhoogde (RR 1,53; 95%-BI 1,19 tot 1,97). De bevindingen werden iets anders, het RR nam toe, als de analyse beperkt werd tot 9 onderzoeken van hoge kwaliteit (Jadadscore > 3; RR 1,60; 95%-BI 1,16 tot 2,22). Er werd geconcludeerd dat er beperkt bewijs is dat probiotica een gunstig effect hebben bij de behandeling van BV. Dit gunstige effect was alleen statistisch significant voor de Europese populatie, en bij een korte follow-up (< 1 maand).

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs was matig. Er was aanzienlijke heterogeniteit tussen de onderzoeken, waardoor er sprake was van inconsistentie en imprecisie van de resultaten.

Conclusie

Hoewel de meta-analyse als resultaat had dat behandeling met probiotica het genezingspercentage significant verhoogde, zijn er een paar beperkingen bij deze analyse waar rekening mee moet worden gehouden. Ten eerste: er kon niet voor alle confounders gecorrigeerd worden waardoor het gunstige effect van probiotica bij BV mogelijk ook deels te wijten kan zijn aan andere gezonde leefgewoonten gerelateerd aan de consumptie van probiotica, zoals hoge consumptie van vitamines en fruit. Ten tweede: door verschillende methoden om behandeling met probiotica vast te stellen en te rapporteren kon geen dosis-responsrelatie worden vastgesteld. Als laatste was er aanzienlijke heterogeniteit tussen de onderzoeken: verschillende populaties, verschillende probioticaregimes (soort, dosering, timing) en verschillende onderzoeksopzetten.

Van bewijs naar aanbeveling

Lactobacillusprobiotica lijken veilig, maar er is geen afdoende bewijs dat ze superieur zijn of bijdragen aan de effectiviteit van antibiotica voor de behandeling van BV. Aanzienlijke heterogeniteit in producten, onderzoeksmethoden en uitkomstmaten zorgen ervoor dat er onvoldoende bewijs is voor of tegen het aanbevelen van probiotica voor de behandeling van BV. In onderzoeken zijn verschillende bacteriesoorten en stammen, doseringen, toedieningswijzen, behandeluren en onderzoeksopzetten gebruikt, die allemaal confounders kunnen zijn. Meer grootschalig, goed opgezet onderzoek is nodig, waarbij ook meer aandacht is voor de bijwerkingen van probiotica.

Aanbeveling

De werkgroep raadt vanwege gebrek aan bewijs behandeling voor bacteriële vaginose met probiotica, oraal of vaginaal, niet aan. Er zijn geen schadelijke effecten bekend. De kosten voor deze behandelingen worden niet vergoed.

14 Alternatieve behandeling acute bacteriële vaginose met vaginale vitamine-C-tabletten

Achtergrond

Vaginale vitamine-C-tabletten zouden ervoor zorgen dat de pH van de vagina lager wordt waardoor het aandeel van lactobacillen toeneemt, en het aandeel pathogene bacteriën afneemt. Wij richtten een systematische zoekopdracht naar de effectiviteit van deze behandeling.

Uitgangsvraag

Is het zinvol vaginale vitamine-C-tabletten te geven aan patiënten met acute BV?

Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag werden de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld:

- klachten;

- tijd tot genezing;
- bijwerkingen.

Methode

Er werd in de NHG-search (vanaf 2009 tot maart 2014) één RCT gevonden: Petersen (2011).

Resultaten

Beschrijving onderzoek

Petersen verrichtte een RCT (n = 277) waarin vrouwen met ten minste 3 Amselcriteria werden gerandomiseerd naar behandeling met 250 mg vitamine C vaginaal of placebo, eenmaal daags, gedurende 6 dagen. Primaire eindpunt was het genezingspercentage, gedefinieerd als herstel van alle inclusiecriteria [Petersen 2011].

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was laag tot matig. De methode van randomisatie en blinding waren niet gerapporteerd. Daarnaast werd het onderzoek gefinancierd door een farmaceut, werknemers van de producent werkten mee aan het onderzoek, dus het onderzoek is niet onafhankelijk. De follow-up was kort: veertien dagen. Ook werd niet vergeleken met de standaardbehandeling (clindamycine of metronidazol).

Effectiviteit

In de 'intention to treat'-populatie (ITT) werd genezing bereikt bij 55,3% van de patiënten (n = 141) met vitamine C en 25,7% van de patiënten (n = 136) met placebo. Het verschil was 29,6% (p < 0,001). In de per-protocolanalyse, was de genezing 66,4% (n = 116) in de vitamine-C-groep en 27,1% (n = 118) met placebo (p < 0,001). Vitamine C en placebo werden goed verdragen, er was geen verschil in veiligheidsprofiel. Conclusie van de auteurs was dat gebruik van vitamine-C-tabletten veilig en effectief is ten opzichte van placebo.

Conclusie

Door behandeling van BV met vaginale vitamine-C-tabletten treedt bij een groter percentage vrouwen genezing op vergeleken met placebo. Het onderzoek werd echter gefinancierd door de industrie, en had een korte follow-upduur (kwaliteit van bewijs matig tot laag).

Van bewijs naar aanbeveling

Er lijkt geen plaats te zijn voor de behandeling van acute BV met vitamine-C-tabletten: vergelijkend onderzoek met de standaard medicamenteuze behandeling ontbreekt, bovendien blijkt uit andere onderzoeken een veel hoger genezingspercentage met standaardmedicatie dan met vitamine-C-tabletten. Ook is het onderzoek wat er is zeer beperkt en van lage kwaliteit.

Aanbeveling

Er is weinig bewijs voor het nut van een behandeling met vaginale vitamine-C-tabletten ter behandeling van BV. De behandeling heeft echter ook maar weinig nadelen. De kosten voor deze behandeling worden niet vergoed (anno 2016 bedragen de kosten 12,95 euro per 2 maanden).

15 Alternatieve behandeling recidiverende bacteriële vaginose met vaginale vitamine-C-tabletten

Achtergrond

Vaginale vitamine-C-tabletten zouden ervoor zorgen dat de pH van de vagina lager wordt waardoor het aandeel van lactobacillen toeneemt, en het aandeel pathogene bacteriën afneemt. Deze behandeling wordt soms voorgeschreven aanvullend op een behandeling met metronidazol, om recidivering te voorkomen. Wij richtten een systematische zoekopdracht naar de effectiviteit van deze behandeling.

Uitgangsvraag

Is het zinvol vaginale vitamine-C-tabletten te geven aan patiënten met recidiverende BV ter voorkoming van een recidief?

Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag werden de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld:

- aantal recidieven;
- bijwerkingen.

Methode

Er werd in de NHG-search (vanaf 2009 tot maart 2014) één RCT gevonden [Krasnopolsky 2013].

Resultaten

Beschrijving onderzoek

Behandeling met vaginale vitamine-C-tabletten ter voorkoming van een recidief BV: Krasnopolsky verrichtte een RCT (n = 142) waarin patiënten die recent behandeld zijn voor BV met clindamycine of metronidazol werden gerandomiseerd naar vitamine C (250 mg; n = 74) of placebo (n = 68) als profylaxe gedurende 6 maandelijke cycli beginnend 24 uur na beëindiging van de behandeling voor BV. De patiënten brachten eenmaal daags een vaginale tablet in gedurende 6 opeenvolgende dagen per maand na de menstruatie. De primaire uitkomstmaat was de tijd tot het eerste recidief, bepaald door middel van de Amselcriteria (witte afscheiding op de vaginawanden, vaginale pH > 4,5, visgeur, vaginale afscheiding voor of na toevoegen van 10%-KOH en de aanwezigheid van 'clue'-cellen onder de microscoop). Daarnaast werd het pH-verlagende effect van vitamine C geëvalueerd, de klachten en symptomen van BV tijdens de periode van profylaxe en werd gekeken naar de verdraagbaarheid en veiligheid [Krasnopolsky 2010].

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was matig. Het onderzoek was dubbelblind maar de methode van randomisatie en blinding waren niet gerapporteerd. Daarnaast werd het onderzoek gefinancierd door Polichem S.A., die ook het trialproduct verschaftte. Het onderzoek lijkt dus niet onafhankelijk.

Effectiviteit

Het aantal vrouwen met een recidief BV in de ITT gedurende de eerste 3 maanden was 6,8% in de vitamine-C-groep (5/74) en 14,7% (10/68) in de placebogroep, het verschil was niet significant. Na 6 maanden was de recidiefkans in de vitamine-C-groep significant lager: 16,2% vergeleken met 32,4% in de placebogroep (p = 0,024). Na 6 cycli was de OR 0,405 (95%-BI 0,182 tot 0,901). Klachten en symptomen van BV toonden evenwel geen significante verschillen tijdens de onderzoeksperiode (dus de Amselcriteria waren wel significant verbeterd, maar de vrouwen ervoeren niet minder klachten). Het pH-verlagende effect van vitamine C werd gezien na 3 maanden profylaxe (3,8% vergeleken met de beginwaarde), na 4 maanden werd dit statistisch significant (p = 0,032). De verdraagbaarheid van de behandeling werd als erg goed of goed beoordeeld door respectievelijk 80,8% en 76,5% van de onderzoekers voor vitamine C en placebo, en 76,7% en 75,0% van de patiënten behandeld met vitamine C respectievelijk placebo. De veiligheid van vitamine C en placebo was gelijk.

De conclusie van de auteurs was dat regelmatig gebruik van 250 mg vitamine-C-tabletten, na een standaardbehandeling met antibiotica voor BV, de kans op een recidief reduceert, waarschijnlijk door herstel van de normale flora met lactobacillen die een normale pH in stand houdt.

Conclusie

Voorkomen recidief BV: door behandeling met vaginale vitamine-C-tabletten aansluitend op een standaardbehandeling (met metronidazol of clindamycine) duurt het langer tot de aandoening recidiveert dan bij behandeling met placebo (kwaliteit van bewijs matig tot laag).

Van bewijs naar aanbeveling

Mogelijk is er enige plaats voor de behandeling met vaginale vitamine-C-tabletten ter voorkoming van een recidief, aanvullend op een standaard medicamenteuze behandeling voor BV. Er is echter maar weinig onderzoek beschikbaar en de kwaliteit hiervan is matig tot laag. Er lijken niettemin ook geen nadelen aan deze behandeling te kleven wat betreft verdraagzaamheid en veiligheid. Vaginale vitamine-C-tabletten worden niet vergoed (anno 2016 bedragen de kosten 12,95 euro per 2 maanden).

Aanbeveling

Er is weinig bewijs voor het nut van een behandeling met vaginale vitamine-C-tabletten ter voorkoming van een recidief BV. De behandeling heeft echter ook maar weinig nadelen. Eventueel zou een proefbehandeling overwogen kunnen worden

bij vrouwen die veel klachten ervaren van frequent recidiverende BV, dit in overleg met de patiënt. De kosten voor deze behandeling worden namelijk niet vergoed.

16 Preventieve medicamenteuze behandeling voor recidiverende bacteriële vaginose

Achtergrond
BV is een frequent voorkomende vaginale infectie. Standaardbehandeling resulteert in genezingspercentages > 75%. Ongeveer eenderde van de vrouwen krijgt binnen 3 maanden een recidief, en meer dan de helft krijgt een recidief binnen een jaar. Alternatieve behandelregimes die de kans op recidieven reduceren zijn nodig.

Uitgangsvraag

Dient preventieve medicamenteuze behandeling met metronidazol of clindamycine (I) vergeleken met elkaar of met placebo (C) te worden gegeven aan patiënten met recidiverende BV (P)?

Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag werden de volgende cruciale uitkomstmaten (O) vastgesteld (zie *Bijlage op www.henw.org*):

- aantal recidieven (met klachten: geur, fluor, dysurie);
- aantal recidieven (microscopische diagnose: Nugent-score 7-10 of Amsel-score ≥ 3);
- bijwerkingen.

Methode

Een literatuursearch van 2006 tot maart 2014 leverde geen SR op. Er werden slechts 2 RCT's gevonden [Balkus 2012, Sobel 2006].

In Balkus 2012 (n = 165; 83 medicamenteuze therapie en 82 placebo) werd gekeken naar recidiefkans en tevens naar kolonisatie met *Lactobacillus* [Balkus 2012].

In Sobel 2006 (n = 112; 59 metronidazol en 53 placebo) werd gekeken naar recidiefkans [Sobel 2006].

Resultaten

Beschrijving onderzoeken

Balkus 2012 is een vervolg op het onderzoek van McClelland 2008, waarin gekeken werd naar het voorkomen van vaginale infecties bij hiv-1-seronegatieve Keniaanse sekswerkers (symptomatische BV was geen inclusiecriteria). In McClelland 2008 werden 310 vrouwen gerandomiseerd naar maandelijks behandelende met 2 g metronidazol oraal plus 150 mg fluconazol oraal, of placebo, gedurende een jaar. De behandeling leidde tot minder BV (HR 0,55, 95%-BI 0,49 tot 0,63). In Balkus 2012 werden 165 van deze vrouwen (83 in de interventiegroep, 82 in de controlegroep) langer gevolgd, nadat ze (na een jaar behandeling) gestopt waren met de interventie. Hypothese was dat het behandel-effect zou persisteren.

Sobel 2006 was een multicenter prospectief onderzoek. Initieel werd gedurende 10 dagen behandeld met metronidazol. Asymptomatische responders werden vervolgens gerandomiseerd naar vaginale metronidazol 2 maal per week of placebo gedurende 16 weken, waarna 12 weken geen behandeling gegeven werd. Gekeken werd naar het nut van vaginale metronidazol ter voorkoming van recidieven van BV.

Kwaliteit van bewijs

Oraal 2 g metronidazol (plus 150 mg fluconazol) versus placebo: de kwaliteit van het bewijs was zeer laag.

Balkus 2012: het onderzoek kende een aantal beperkingen. Er was sprake van indirect bewijs. De patiëntenpopulatie verschilde door selectie sterk van de vrouwen die gezien worden in de Nederlandse huisartsenpraktijk, terwijl het onderzoek Keniaanse sekswerkers betrof. Bij deze vrouwen was bovendien (waarschijnlijk bovengemiddeld) vaak sprake van spelen van de vagina. De interventie verschilde ook van de gebruikelijke behandeling: eenmalig metronidazol versus een kuur van meerdere dagen, daarnaast kregen de patiënten niet alleen metronidazol, maar ook fluconazol. De uitval was hoog: het oorspronkelijke onderzoek [McClelland 2008] includeerde 310 vrouwen, van wie er 208 (67%) verschenen voor alle 12 RCT-bezoeken. Van deze 208 werden 165 vrouwen (79%) terug-

gezien voor een controle binnen 120 dagen na de laatste controle uit het eerste onderzoek, en geïnccludeerd in de vervolganalyse. Deelnemers die terugkwamen binnen 120 dagen waren iets ouder (gemiddeld 34 jaar (30 tot 40) versus 31 jaar (27 tot 36); $p < 0,001$), en waren al langer sekswerker (gemiddeld 7 jaar (3 tot 12) versus 4 jaar (2 tot 7); $p < 0,001$), vergeleken met deelnemers die niet terugkeerden na afmaken van de RCT.

Sobel 2006: de uitval was hoog. Van de 157 vrouwen die in eerste instantie werd behandeld gedurende 10 dagen met metronidazol, kwamen 131 vrouwen terug voor een evaluatie. Van hen konden er 127 geëvalueerd worden. Van hen waren er 112 (88,2%) responder, zij werden gerandomiseerd naar onderhoudstherapie met vaginale metronidazol of placebo. 17 vrouwen (5%) waren onmiddellijk lost to follow-up. Van de oorspronkelijke startgroep van 157 vrouwen bleven er dus 95 over (60,5%).

Mogelijk was er sprake van bias, het onderzoek werd gefinancierd door de producent van de metronidazol.

Effectiviteit

Balkus 2012: gedurende de follow-up was er geen significant verschil in het optreden van BV. De incidentie van BV (vastgesteld met Gramkleuring en kweek) was 260 per 100 persoonsjaren in de behandelgroep versus 358 per 100 persoonsjaren in de placebogroep (HR 1,58; 95%-BI 0,51 tot 1,12). De incidentie van kolonisatie met *Lactobacillus* was 180 per 100 persoonsjaren in de behandelgroep versus 127 per 100 persoonsjaren in de placebogroep (HR 1,42; 95%-BI 0,85 tot 2,71).

Sobel 2006: 157 vrouwen namen deel aan het onderzoek waarbij 10 dagen werd behandeld met metronidazol. Van 127 vrouwen die teruggezien werden reageerden er 112 (88,2%) op de behandeling. Zij werden gerandomiseerd naar onderhoudstherapie met metronidazol vaginaal of placebo. Tijdens de onderhoudstherapie kregen 13 vrouwen (25,5%) in de metronidazolgroep een recidief, versus 26 vrouwen (59,1%) in de placebogroep (RR 0,43; 95%-BI 0,25 tot 0,73; $p = 0,001$). Tijdens de gehele follow-upperiode van 28 weken kregen 26 vrouwen (51%) in de behandelgroep een recidief, versus 33 vrouwen (75%) in de placebogroep (RR 0,68; 95%-BI 0,49 tot 0,94; $p = 0,02$). De kans om genezen te blijven was 70% voor metronidazol vergeleken met 39% voor placebo, wat afnam tot 34% respectievelijk 18% na 28 weken.

Bijwerkingen

In Balkus 2012 werden deze niet gerapporteerd.

Sobel 2006: in de metronidazolgroep was vaker sprake van bijwerkingen (82,4% versus 61,4%; $p = 0,02$). Vaginale candidiasis trad op bij 43,1% in de metronidazolgroep versus 20,5% in de placebogroep, $p = 0,02$, en pijn (hoofd, lage rug, buik en been) kwam voor bij 27,5% in de metronidazolgroep versus 9,1% in de placebogroep, $p = 0,023$; 59,3% in de metronidazolgroep en 34% in de placebogroep kreeg antimycotica (met name fluconazol) voor vaginale candidiasis.

Conclusie

Er is zeer veel onzekerheid over het bestaan van een klinisch relevant voordeel van preventieve medicamenteuze behandeling ter voorkoming van BV.

In één RCT [Balkus 2012] werd het effect van preventieve behandeling met metronidazol oraal eenmaal per maand niet gehandhaafd zodra de behandeling werd gestopt.

In de andere RCT [Sobel 2006] gaf onderhoudstherapie met metronidazol tweemaal per week een significante reductie van het aantal recidieven, maar ook hier werd dit niet gehandhaafd zodra de behandeling werd gestopt. Daarnaast kwam vulvovaginale candidiasis vaak voor, mogelijk door de behandeling met metronidazol.

Als preventieve behandeling van recidiverende BV überhaupt al zin heeft, dan alleen als deze steeds gegeven blijft worden (kwaliteit van bewijs zeer laag).

Van bewijs naar aanbeveling

Omdat er slechts twee onderzoeken voorhanden zijn, en deze veel methodologische beperkingen

hebben en er ook nog verschillende doseringen en toedieningswijzen gebruikt zijn, is het lastig de balans op te maken. Het effect van preventieve behandeling stopt zodra de behandeling wordt gestaakt. Daarnaast werden er in de behandelgroep significant meer bijwerkingen gezien (vulvovaginale candidiasis en pijnklachten).

Aanbeveling

De werkgroep raadt preventieve behandeling met metronidazol (oraal of vaginaal) ter voorkoming van BV niet aan (*zwakke aanbeveling*).

17 Behandeling van acute vulvovaginale candidiasis: vaginale imidazolen of orale triazolen

Achtergrond

Voor de behandeling van acute vulvovaginale candidiasis zijn in Nederland vaginale imidazolen (butoconazol, clotrimazol, miconazol) of orale triazolen (itraconazol, fluconazol) geregistreerd.

Uitgangsvraag

Welk middel, in welke toedieningsvorm, in welke dosering en met welke behandelduur, dient te worden gegeven aan patiënten met acute vulvovaginale candidiasis?

Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag werden de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld:

- klachten;
- tijd tot genezing;
- bijwerkingen.

Methode

Een literatuursearch van 2006 tot maart 2014 leverde een Cochrane-review op waarin vaginale imidazolen werden vergeleken met orale triazolen voor de behandeling van een vulvovaginale candidiasis (n = 19 RCT's; 22 vergelijkingen; aantal patiënten werd niet gerapporteerd) [Nurbhai 2007].

Resultaten

Beschrijving onderzoeken

De onderzoeken vergeleken een vaginaal imidazol (7 maal clotrimazol 500 mg eenmalig; 8 maal meerdaagse clotrimazolkuur, in de overige gevallen miconazol, butoconazol, econazol of terconazol) met een oraal triazol (15 maal fluconazol 150 mg eenmalig, 3 maal fluconazol in een andere dosering of duur, 2 maal itraconazol 200 mg 2 maal daags gedurende 1 dag, 2 maal itraconazol 200 mg gedurende 3 dagen).

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was laag. Er was sprake van kans op vertekening door methodologische beperkingen en de resultaten waren onnauwkeurig. Er was niet onderzocht of er sprake was van publicatiebias, maar een aanzienlijk deel van de onderzoeken bleek gesponsord door de farmaceutische industrie, terwijl de rest van de onderzoeken niet vermeldde of er sprake was van sponsoring.

Effectiviteit

Er was geen klinisch relevant verschil tussen vaginale imidazolen en orale triazolen wat betreft klinische genezing, zowel niet op de korte termijn (5 tot 15 dagen; klinische genezing; RR 0,94; 95%-BI 0,75 tot 1,17 ten gunste van vaginale imidazolen) als op de langere termijn (2 tot 12 weken; klinische genezing; RR 1,07; 95%-BI 0,82 tot 1,41; ten gunste van orale triazolen). De tijd tot genezing was niet onderzocht.

Bijwerkingen

Bijwerkingen werden niet op een systematische wijze gerapporteerd. Er werden slechts twee uitvallers door bijwerkingen gerapporteerd in twee verschillende onderzoeken.

Conclusie

Er is veel onzekerheid dat er een verschil in effectiviteit is tussen vaginale imidazolen en orale triazolen bij de behandeling van vulvovaginale candidiasis (*kwaliteit van bewijs laag*). Bijwerkingen zijn niet op een systematische wijze gerapporteerd.

Van bewijs naar aanbeveling

Er lijkt geen verschil te zijn in effectiviteit tussen de vaginale imidazolen en orale triazolen. Ook lijkt er geen verschil tussen eendaagse en meerdaagse behandelingen. Vaginale antimycotica geven veel minder vaak systemische reactie dan

orale antimycotica, maar soms wel lokale bijwerkingen. Lokale behandeling kan klachten geven van een branderig gevoel of irritatie. De belangrijkste bijwerkingen van orale behandeling zijn gastro-intestinale klachten, hoofdpijn en huiduitslag. In eerdere onderzoeken werd in zeldzame gevallen abnormale verhoging van leverenzymen gezien. Ernstige bijwerkingen werden evenwel in deze review niet gezien. Nadeel van de orale therapie is verder de mogelijke interactie met andere geneesmiddelen. Qua kosten is ten tijde van uitkomen van deze standaard behandeling met oraal fluconazol het goedkoopst.

Als algemeen behandelprincipe heeft bij gelijke effectiviteit een lokale behandeling de voorkeur boven een systemische behandeling. Omdat lokaal toegediende azolen slechts in geringe mate worden geabsorbeerd zijn het ideale geneesmiddelen: hoge lokale concentratie en lage concentratie in de circulatie zodat systemische effecten zoveel mogelijk worden voorkomen. In het bijzonder is dat relevant bij zwangerschap en lactatie. Vaginale candida komt nogal eens voor tijdens zwangerschap en in de vruchtbare levensfase is zwangerschap niet altijd uit te sluiten.

Aanbeveling

Informeer de patiënt over beide mogelijkheden en bij keus voor oraal over de nadelen van systemische therapie. Indien gekozen wordt voor vaginale behandeling, is miconazol 1200 mg vaginaaltablet het middel van eerste keus (zie noot 18). Indien gekozen wordt voor orale behandeling is fluconazol 150 mg oraal het middel van eerste keus.

18 Behandeling van acute vulvovaginale candidiasis: vaginale imidazolen

Achtergrond

In Nederland zijn voor de behandeling van vulvovaginale candidiasis (VVC) de imidazolen butoconazol, clotrimazol en miconazol geregistreerd. In de vorige versie van de standaard werden als eerste keus eenmalige vaginale clotrimazol of miconazol aanbevolen.

Uitgangsvraag

Welk middel, in welke dosering en met welke behandelduur, dient te worden gegeven aan patiënten met een vulvovaginale candidiasis bij wie gekozen wordt voor een vaginale behandeling?

Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag werden de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld:

- genezingspercentage;
- bijwerkingen.

Methode

De search vanaf 2006 tot juni 2015 leverde 1 systematische review op (n = 712) waarin het effect van vaginale imidazolen werd onderzocht, met een zoekdatum tot november 2013 [Martin Lopez 2015]. Deze noot is hierop gebaseerd. Er werden via de search geen recentere RCT's gevonden.

Vergelijking vaginale imidazolen met placebo

In de SR werden 3 RCT's (n = 712) opgenomen die intravaginale imidazolen vergeleken met placebo. Er werden verschillende geneesmiddelen in verschillende doseringsschema's (eenmalig clotrimazol; 3-daagse kuur butoconazol, miconazol, itraconazol en clotrimazol; 6-daagse kuur butoconazol) vergeleken met placebo. In de SR werd geen meta-analyse uitgevoerd.

De kwaliteit van het bewijs was laag: er werden 2 punten afgetrokken bij beoordeling volgens GRADE vanwege beperking in de onderzoeksofzet (geen intention-to-treatanalyse) en indirectheid.

Na ongeveer 4 tot 5 weken varieerde het percentage genezing in de interventiegroepen van 64 tot 78%, en in de placebogroepen van 0 tot 57%. Bijwerkingen werden slechts marginaal gerapporteerd. Eén onderzoek (n = 580) rapporteerde dat er 2% uitval door bijwerkingen was, maar maakte geen onderscheid tussen interventiegroepen en placebo-groep. Eén onderzoek (n = 37) meldde dat er geen bijwerkingen waren opgetreden. Het derde onderzoek (n = 90) rapporteerde dat er in de placebo-groep bij 41% van de deelnemers bijwerkingen optraden, vooral misselijkheid en hoofdpijn; in de

interventiegroepen traden bijwerkingen op bij 34% in de itraconazolgroep en 4% in de clotrimazolgroep, vooral misselijkheid, hoofdpijn, duizeligheid en een opgeblazen gevoel, en daarnaast één geval van irritatie (bij clotrimazol).

De conclusie is dat er veel zekerheid is dat intravaginale imidazolen effectiever zijn dan placebo voor de behandeling van vulvovaginale candidiasis. Over het verschil in optreden van bijwerkingen tussen imidazolen en placebo is zeer weinig zekerheid.

Vergelijking vaginale imidazolen onderling

In de SR van Martin Lopez [Martin Lopez 2015] werd de evidence beoordeeld van 22 RCT's (ten minste 790 vrouwen) waarin verschillende imidazolen (terconazol, miconazol, clotrimazol, butoconazol, econazol, flutrimazol, fenticonazol, sertaconazol, isoconazol) met elkaar werden vergeleken bij de behandeling van VVC. De kwaliteit van het bewijs was laag. Er werden 2 punten afgetrokken bij beoordeling volgens GRADE vanwege beperkingen in de onderzoeksofzet (geen ITT-analyse en selectieve rapportage van uitkomsten). Veel van de RCT's waren te klein om klinisch relevante verschillen in uitkomsten aan te tonen. De conclusie is dat er geen aanwijzingen zijn voor verschillen in effectiviteit en bijwerkingen tussen de verschillende vaginale imidazolen.

Vergelijking eenmalige dosis vaginale imidazolen versus twee- tot driedaagse kuur

In een eerdere versie van deze review [Spence 2010] werden zeven RCT's geïncludeerd, waarin een eenmalige vaginale dosis van een imidazol werd vergeleken met een twee- tot driedaagse kuur bij de behandeling van vulvovaginale candidiasis. We beschrijven deze oudere review hier omdat in de meest recente versie van Martin Lopez deze vergelijking niet werd gemaakt.

De kwaliteit van het bewijs was matig vanwege beperkingen in de kwaliteit van de onderzoeken. Er werd geen consistent verschil gevonden in het percentage vrouwen met aanhoudende symptomen tussen eenmalige toediening versus twee- tot driedaagse toediening. De conclusie is dat er veel zekerheid is dat een eenmalige dosis van een vaginaal imidazol even effectief is als een kuur van twee tot drie dagen.

Vergelijking tussen kuren van vaginale imidazolen van verschillende duur (variërend van drie tot veertien dagen)

In een eerdere versie van deze review [Spence 2010] werden zeven RCT's geïncludeerd waarin kuren van vaginale imidazolen van verschillende duur, variërend van drie dagen tot twee weken, met elkaar werden vergeleken bij de behandeling van VVC. We beschrijven deze review hier omdat in de recentste versie van Martin Lopez deze vergelijking niet werd gemaakt.

De kwaliteit van het bewijs was laag vanwege beperkingen in de kwaliteit van de onderzoeken en onnauwkeurigheid van de resultaten. De RCT's vonden geen consistent verschil tussen verschillende kuren in het aantal vrouwen met aanhoudende symptomen, maar waren wellicht te klein om klinisch relevante verschillen aan te kunnen tonen. De conclusie is dat er veel onzekerheid is over hoe de verschillende kuren zich tot elkaar verhouden met betrekking tot effectiviteit.

Conclusie

Door behandeling van VVC met vaginale imidazolen treedt bij een groter percentage vrouwen genezing op vergeleken met placebo (kwaliteit van bewijs laag). Er is echter veel onzekerheid over verschillen in effectiviteit en bijwerkingen tussen de verschillende imidazolen. Ook is er op basis van een eerdere versie van deze review veel onzekerheid over verschillen in effectiviteit tussen de verschillende behandelduren (kwaliteit van bewijs matig tot laag).

Van bewijs naar aanbeveling

Er is onvoldoende bewijs om te komen tot een onderbouwd verschil tussen de verschillende vaginale imidazolen qua effectiviteit en bijwerkingen, en ook niet tussen de verschillende behandelduren. De werkgroep beschouwt daarom de vaginale imidazolen als gelijkwaardig, evenals de verschil-

lende behandelduren. Dan gaat de voorkeur uit naar een eendaagse behandeling. De kosten verschillen. Bij het uitkomen van deze standaard zijn miconazol (1200 mg eenmalig), clotrimazol (1 dd 200 mg gedurende 3 dagen) en butoconazol (1 dd 100 mg gedurende 3 dagen) de goedkoopste middelen. Clotrimazol en butoconazol zijn echter 3-daagse kuren en hebben daarom niet de voorkeur. Clotrimazol is er ook als eenmalige behandeling (1 dd 500 mg). Deze behandeling is echter veel duurder, en wordt ook niet vergoed (de 3-daagse behandeling wel). Zie voor meer informatie over kosten en vergoedingen www.medicijnkosten.nl.

Aanbeveling

Indien gekozen wordt voor een vaginale behandeling bij vulvovaginale candidiasis, is de eerste keus: miconazol 1200 mg vaginaaltablet eenmalig. Deze behandeling is effectief, goedkoop en eenvoudig in gebruik.

19 Interactie clotrimazol en anticoagulantia.

Er zijn enkele meldingen binnengekomen bij het Lareb over een mogelijke interactie tussen clotrimazol en anticoagulantia. Vooralnog is het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) van oordeel dat dit vanwege onvoldoende bewijs op dit moment niet opgenomen hoeft te worden in de productinformatie [CBG 2014].

20 Behandeling van vulvovaginale candidiasis tijdens de zwangerschap

Effectiviteit

Young vergeleek in een Cochrane-review de verschillende vaginale behandelingen van candidiasis in de zwangerschap. Imidazolen bleken effectiever dan nystatine, zowel wat betreft vermindering van klachten als het negatief worden van gistkweken. Er zijn aanwijzingen dat een kuur van een week effectiever is dan een vierdaagse kuur. Een eendaagse behandeling is niet vergeleken met een lange kuur van minstens zes dagen [Young 2004].

Veiligheid behandeling vulvovaginale candidiasis bij zwangeren

Een Deens cohortonderzoek naar het risico op geboortedefecten door het gebruik van fluconazol tijdens het eerste trimester had als resultaat dat over het geheel genomen blootstelling aan fluconazol oraal niet geassocieerd was met een verhoogd risico op geboortedefecten (210 geboortedefecten uit 7352 zwangerschappen met blootstelling aan fluconazol: prevalentie 2,86%; en 25.159 geboortedefecten uit 968.236 zwangerschappen niet blootgesteld aan fluconazol; prevalentie 2,6%; aangepaste prevalentie oddsratio 1,06; 95%-BI 0,92 tot 1,21). Ook was het gebruik van oraal fluconazol niet geassocieerd met 14 van de 15 geboortedefecten die eerder werden toegeschreven aan het gebruik van antimycotica uit de groep van azolen. Het risico op een tetralogie van Fallot was wel significant verhoogd (7 kinderen in de fluconazolgroep, prevalentie 0,10% en 287 kinderen in de niet aan fluconazol blootgestelde groep, prevalentie 0,03%; aangepaste prevalentie oddsratio 3,16; 95%-BI 1,49 tot 6,71) [Mølgaard-Nielsen 2013].

Conclusie van dit onderzoek: oraal fluconazol is niet geassocieerd met een significant verhoogd risico op 14 van de 15 specifieke geboortedefecten die eerder werden geassocieerd met het gebruik hiervan, maar geeft mogelijk wel een verhoogde kans op de tetralogie van Fallot.

Het Teratologie Informatie Centrum (TIS) van het Lareb (www.lareb.nl/teratologie) meldt dat bij vaginale candidiasis in eerste instantie lokale behandeling is aangewezen. Als lokale behandeling niet effectief is, kan fluconazol (150 mg eenmalig, oraal) gebruikt worden. Ruime ervaring met fluconazol 150 mg oraal eenmalig laat geen verhoogd risico zien op aangeboren afwijkingen, aldus het TIS.

Overwegingen

Algemeen uitgangspunt is om bij zwangerschap en lactatie extra terughoudend te zijn met medicatie. Vaginale en orale medicatie zijn vergelijkbaar qua effectiviteit, vaginale medicatie heeft als voordeel dat slechts een kleine hoeveelheid medicatie wordt geabsorbeerd.

Aanbeveling

Bij zwangeren bij wie behandeling van vulvovaginale candidiasis gewenst is, is een vaginale behandeling de eerste keus.

21 Behandeling van ernstige vulvovaginale candidiasis

Het advies om ernstige infecties langer durend te behandelen sluit aan bij bestaande internationale richtlijnen [Vandevoorde 2002, *Centers for Disease Control and Prevention* 2015, Sherrard 2011]. Deze aanbeveling berust op consensus.

22 Behandeling van acute bacteriële vaginose met metronidazol of clindamycine.**Achtergrond**

Voor de behandeling van BV staan verschillende middelen ter beschikking; de meestgebruikte zijn metronidazol (oraal of lokaal) en clindamycine (oraal of lokaal). Niet duidelijk is welk middel, in welke toedieningsvorm, in welke dosering en met welke behandelduur, de voorkeur verdient.

Uitgangsvraag

Welk middel, in welke toedieningsvorm, in welke dosering en met welke behandelduur, dient te worden gegeven aan patiënten met een BV?

Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag werden de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld (zie *Bijlage*):

- klachten (geur, gene, fluor, dysurie);
- tijd tot genezing;
- bijwerkingen.

Methoden

Een literatuursearch van 2006 tot maart 2014 leverde een Cochrane-review op naar antibiotica voor de behandeling van BV, waarin 21 onderzoeken ($n = 4422$) werden geïnccludeerd [Oduyebo 2009]. Uit deze review hebben we de vergelijkingen vaginaal metronidazol versus placebo, vaginale clindamycinecrème versus placebo en metronidazol (oraal of vaginaal) versus clindamycine (oraal of vaginaal) beoordeeld.

Resultaten**Beschrijving onderzoeken**

- Vaginaal metronidazol versus placebo: 2 onderzoeken ($n = 231$) vergeleken topicaal metronidazol (in 1 onderzoek 0,75% vaginale gel, 5 dagen voor het naar bed gaan aangebracht; in het andere *bioadhesive tape* metronidazol in de concentraties 100 mg, 250 mg en 500 mg) met placebo.
- Vaginale clindamycinecrème versus placebo: 2 onderzoeken ($n = 285$) vergeleken clindamycinecrème met placebo. De sterkte van de crème varieerde in het ene onderzoek van 0,1% tot 2% en de dosering was 2 dd 5 g gedurende 5 dagen; in het andere onderzoek was de dosering eenmaal daags 5 g 2%-clindamycinecrème voor het naar bed gaan gedurende 7 dagen.
- Metronidazol versus clindamycine: 6 onderzoeken ($n = 1189$) vergeleken clindamycine met metronidazol.

In 3 onderzoeken werd 5 g 2%-clindamycinecrème voor het slapen vergeleken met 500 mg metronidazol oraal 2 dd gedurende 7 dagen. Eén onderzoek vergeleek 100 mg clindamycine ovules 1 dd gedurende 3 dagen met 500 mg metronidazol oraal 2 dd gedurende 7 dagen. Een onderzoek vergeleek 100 mg clindamycine ovules 1 dd gedurende 3 dagen met 5 g 0,75% metronidazol gel gedurende 5 dagen. Een onderzoek vergeleek clindamycine 500 mg oraal 2 dd gedurende 7 dagen met metronidazol 500 mg oraal 2 dd gedurende 7 dagen.

Kwaliteit van bewijs

- Vaginaal metronidazol versus placebo: de kwaliteit van het bewijs was zeer laag. Er was sprake van kans op vertekening van de resultaten en onnauwkeurigheid van de resultaten. Eén onderzoek werd gesponsord door de farmaceutische industrie, het andere rapporteerde de financiering niet.
- Vaginale clindamycinecrème versus placebo: de kwaliteit van het bewijs was zeer laag. Er was sprake van vertekening van de resultaten en onnauwkeurigheid van de resultaten. Beide onder-

zoeken waren gesponsord door de farmaceutische industrie.

- Metronidazol versus clindamycine: de kwaliteit van het bewijs was zeer laag. Er was sprake van vertekening van de resultaten en onnauwkeurigheid van de resultaten. Vier van de onderzoeken waren gesponsord door de farmaceutische industrie, de andere twee rapporteerden de financiering niet.

Effectiviteit

- Vaginaal metronidazol versus placebo: door metronidazolgebruik was er een lagere clinical failure rate: na een week was het percentage klinische BV in de metronidazolgroepen 35,8%, en in de placebogroepen 66,2% (RR 0,59; 95%-BI 0,44 tot 0,79); na 4 weken was het percentage BV in de metronidazolgroepen 43,2%, en in de placebogroepen 63,2% (RR 0,68; 95%-BI 0,44 tot 1,07; geen significant verschil).
- Vaginale clindamycinecrème versus placebo: Door clindamycinegebruik was er een lagere clinical failure rate: na een week was het percentage BV in de clindamycinecrémegroepen 11,5%, en in de placebogroepen 49,6% (RR 0,19; 95%-BI 0,09 tot 0,41); na 4 weken was het percentage klinische BV in de clindamycinecrémegroepen 11,5%, en in de placebogroepen 29,7% (RR 0,39; 95%-BI 0,21 tot 0,71).
- Metronidazol versus clindamycine: er was geen verschil in *clinical failure rate* tussen clindamycine en metronidazol: na een week was het percentage BV in de clindamycinegroepen 8,6% en in de metronidazolgroepen 8,1% (RR 1,06; 95%-BI 0,64 tot 1,75); op langere termijn was dit percentage 15,2% in de clindamycinegroepen en 15,7% in de metronidazolgroepen (RR 0,97; 95%-BI 0,75 tot 1,27).

Bijwerkingen

- Vaginaal metronidazol versus placebo: de enige bijwerking waarnaar een meta-analyse is gedaan, is het optreden van een candida-infectie. Zo'n infectie trad in de metronidazolgroepen op bij 16,2% van de deelnemers, en in de placebogroep bij niemand.
- Vaginale clindamycinecrème versus placebo: bijwerkingen werden niet gerapporteerd.
- Metronidazol versus clindamycine: er was geen verschil in uitval uit de onderzoeken tussen clindamycine en metronidazol. Van de metronidazolgebruikers kreeg 11% een metaalachtige smaak, terwijl dit bij geen van de clindamycinegebruikers optrad (RR clindamycine ten opzichte van metronidazol 0,09; 95%-BI 0,01 tot 0,68). Daarnaast kwam misselijkheid vaker voor bij metronidazolgebruikers (7,5%) dan bij clindamycinegebruikers (1,6%); RR clindamycine ten opzichte van metronidazol 0,27; 95%-BI 0,11 tot 0,69). Voor de overige gerapporteerde bijwerkingen (bijwerkingen algemeen; candida; diarree) was er geen verschil tussen clindamycine en metronidazol.

Conclusie

Er is zeer veel onzekerheid over een betere effectiviteit van metronidazol of clindamycine vergeleken met placebo, vooral bij een wat langere follow-up van ongeveer vier weken. Ook is er veel onzekerheid over of behandeling met clindamycine of metronidazol, vergeleken met elkaar, effectiever is (*kwaliteit van bewijs zeer laag*).

Van bewijs naar aanbeveling

Aangezien de kwaliteit van bewijs zeer laag is, en er verschillende kuren met verschillende toedieningswijzen, doseringen en duur gebruikt zijn, is het lastig de balans op te maken. Er zijn onvoldoende aanwijzingen voor een verschil in effectiviteit. Ook hier geldt dat lokale behandeling in principe de voorkeur heeft boven orale behandeling, vanwege de kleinere kans op systematische bijwerkingen. Omdat het gebruiksgemak van een zevendaagse (lokale) kuur met metronidazol of clindamycine door de werkgroep als belangrijk nadeel wordt gezien en opweegt tegen de iets gro-

tere kans op bijwerkingen van oraal metronidazol, acht zij beide behandelingen (oraal en lokaal) als gelijkwaardig. Mogelijk geeft bij orale behandeling een eenmalige behandeling met een hoge dosis metronidazol een iets grotere kans op bijwerkingen dan de zevendaagse orale behandeling, maar naar verwachting zal de compliance wel hoger zijn.

Ten tijde van uitkomen van deze standaard zijn de kosten van een behandeling met metronidazol eenmalig 2 g oraal het laagst, en die van een behandeling met clindamycine het hoogst.

Behandelduur, kans op mogelijke systemische bijwerkingen en kosten dienen met de patiënt te worden besproken.

Aanbeveling

Laat de keuze voor vaginale of orale behandeling afhangen van de voorkeur van patiënte. Indien gekozen wordt voor orale behandeling, is metronidazol eenmalig 4 tabletten van 500 mg de eerste keus. Indien gekozen wordt voor een vaginale behandeling, wordt gekozen voor clindamycinecrème 2%: 1 dd 5 gram (1 applicator), of metronidazol ovules: 1 dd 500 mg, beiden gedurende een week. Tijdens therapie met metronidazol mag geen alcohol worden gedronken, tot 48 uur na (laatste) inname.

23 Voor- en nadelen verschillende behandelopties bij bacteriële vaginose

Effectiviteit: de genezingspercentages op korte termijn lijken identiek. Het is niet geheel duidelijk of een eenmalige behandeling op de langere termijn een grotere kans geeft op recidieven. Twee reviews vermelden dat op de langere termijn behandeling met metronidazol eenmalig een iets grotere kans geeft op recidieven dan een behandeling van een week [Joeseof 1995, Larsson 1992]. Twee andere reviews vermelden geen verschil [Sweet 1993, Lugo-Miro 1992]. Enkele (inter)nationale richtlijnen vermelden daarom de behandeling gedurende een week als eerste keus [Vandevoorde 2002, NVDV 2012, *Centers for Disease Control and Prevention* 2015], andere richtlijnen geven wel beide opties [Sherrard 2011, BASHH 2012].

Recente literatuuronderzoek naar de optimale behandelduur werd niet gevonden.

Kosten: ten tijde van uitkomen van deze standaard is behandeling met metronidazol oraal eenmalig 2 g de goedkoopste behandeling, en behandeling met clindamycine vaginaal het duurst (zie noot 22).

Bijwerkingen: mogelijke bijwerkingen van metronidazol zijn misselijkheid, een bittere metaalsmaak in de mond, een disulfirameffect (klinische symptomen als roodheid van het gelaat, tachycardie, profuus transpireren, hevige hoofdpijn en nausea) in associatie met alcohol, vulvovaginale candidose en, zeldzaam, een perifere neuropathie.

De nevenwerkingen van clindamycine zijn mogelijk misselijkheid, braken, diarree, huiduitslag, vulvovaginale candidose en pseudomembraneuze colitis.

Lokale behandeling (met metronidazol of clindamycine) kan de betrouwbaarheid van condooms verminderen.

24 Partnerbehandeling bij bacteriële vaginose

Uit een systematische review (zes trials) is gebleken dat partnerbehandeling niet effectief is bij het voorkomen van recidieven [Hamrick 2000].

25 Metronidazolgebruik bij zwangere vrouwen

Het advies over metronidazol tijdens de zwangerschap is overgenomen van de Teratologie Informatie Service van het Lareb. Zie voor meer informatie: www.lareb.nl/Teratologie/TIS (geraadpleegd op 8 januari 2016). Metronidazol is sinds 1960 internationaal op de markt, zonder dat carcinogene of mutagene effecten bij de mens zijn beschreven. Ruime ervaring met metronidazol tijdens de zwangerschap laat geen verhoogd risico zien op aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten.

26 Metronidazolgebruik bij vrouwen die borstvoeding geven

Na een eenmalige inname van 2 g metronidazol door een vrouw die borstvoeding geeft is de spiegel in de moedermelk na 2 tot 4 uur maximaal. Hiermee kan de baby ten hoogste 20% van een therapeutische dosering voor het kind krijgen [Schaefer 2007]. Bij behandeling tijdens borstvoeding is onderbreken van de borstvoeding niet nodig. Overweeg alleen tijdelijk onderbreken van borstvoeding gedurende 12 uur na inname bij weigeren van de borst in verband met metaalmaak van de borstvoeding. Zie voor meer informatie ook de Teratologie Informatie Service van het lareb (www.lareb.nl/Teratologie/TIS).

27 Proefbehandeling met metronidazol

Ook bij twee positieve Amselcriteria is er al een redelijke verdenking op een BV (zie noot 2). De werkgroep geeft daarom het advies dat in dit geval, in overleg met patiënte, gekozen kan worden voor een proefbehandeling met metronidazol. Dit advies berust op consensus binnen de werkgroep en kan niet worden onderbouwd.

28 Non-albicans candida vaginitis

Vijftientichtig tot 90% van de gevallen van vulvovaginale candidiasis wordt veroorzaakt door *Candida albicans*. De resterende 10 tot 15% wordt nagenoeg in alle gevallen veroorzaakt door *Candida glabrata*, die vaak minder gevoelig is voor de klassieke azolederivaten. In de literatuur worden getallen genoemd van 25 tot 50% behandelingsfalen, maar eigenlijk is dit niet goed bekend. Deze onderzoeken zijn vaak gedaan onder verwezen patiënten, terwijl niet bekend is hoeveel patiënten in de eerste lijn met *Candida glabrata* (waar geen kweek werd gemaakt) wel reageerden op een behandeling met azolen.

Voor de behandeling van *Candida glabrata* bestaat nog geen eenduidig beleid. Een optie is een langdurige behandeling (7 tot 14 dagen) met een azole-derivaat. Fluconazol zou hiervoor minder geschikt zijn omdat de MIC₉₀-waarde van *Candida glabrata* veel hoger ligt dan voor andere azolen (MIC₉₀ is de *minimal inhibitory concentration*, de laagste dosis van een geneesmiddel waarbij de zichtbare bacteriegroei 90% geremd wordt) [Martin Lopez 2015]. Andere mogelijke therapieën zijn een vaginale behandeling met capsules met boorzuur (600 mg capsule 1 maal daags vaginaal inbrengen gedurende 14 dagen), dit zou tot 70% van de patiënten genezen, of flucytosine 15,5% vaginale crème (1 maal daags 5 g vaginaal inbrengen gedurende 14 dagen). Beiden zijn niet in Nederland verkrijgbaar [Sobel 2003, Nyirjesy 2014]. Verder onderzoek is nodig, voordat een goede aanbeveling over het beleid kan worden geformuleerd.

29 Preventieve behandeling bij recidiverende vulvovaginale candidiasis

Achtergrond

Als een patiënte meer dan drie keer per jaar last heeft van een door onderzoek vastgestelde candida-infectie, is er sprake van recidiverende candida. Tot op heden is hiervoor nog geen preventieve behandeling met blijvend resultaat gevonden.

Uitgangsvraag

Welk middel, in welke toedieningsvorm, in welke dosering en met welke behandelduur, dient te worden gegeven aan patiënten met recidiverende vulvovaginale candidiasis?

Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag werden de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld:

- aantal recidieven;
- bijwerkingen.

Methode

Een literatuurreview van 2006 tot maart 2014 naar de behandeling van recidiverende VVC leverde slechts 1 systematische review op [Rosa 2013] waarin 2 RCT's werden geïncludeerd waarin wekelijkse toedieningen van fluconazol werd vergeleken met placebo. Deze noot is hierop gebaseerd. Er werden middels de literatuurreview geen recentere RCT's gevonden.

Eerder verscheen ook een onderzoek van Fong et

al., dat reeds beschreven werd in de vorige versie van deze standaard, naar het in voorraad geven van medicatie zodat een vrouw bij klachten direct kan starten met de behandeling. Er werden geen recentere onderzoeken naar deze vraag gevonden [Fong 1994].

Resultaten

Rosa 2013: er werden 249 artikelen gevonden door middel van een systematische search, 229 artikelen werden uitgesloten op basis van titel en/of abstract, 12 artikelen werden uitgesloten in verband met geen recidiverende vulvovaginale candidiasis, andere fluconazol dosering, ander tijdschema, geen placebo. Uiteindelijk werden 2 artikelen geïncludeerd in de meta-analyse, van de overige artikelen werd niet beschreven waarom ze afvielen. Nadeel van deze SR was dat alleen is gekeken naar wekelijkse toediening; RCT's die naar andere tijdschema's keken, of naar andere doseringen, werden niet ingesloten.

Een van de 2 geïncludeerde onderzoeken was van Sobel et al. (2004). Zij verrichtten een gerandomiseerde trial naar het effect van orale behandeling met fluconazol bij vrouwen met recidiverende vaginale candida-infecties. In totaal werden 494 vrouwen met een aangetoonde candida-infectie en met minstens 4 aangetoonde episoden van een dergelijke infectie in het voorafgaande jaar kregen eerst een behandeling met 3 maal 150 mg fluconazol, in te nemen met tussenpozen van 72 uur. Vervolgens werden de vrouwen die genezen waren ingesloten in een dubbelblind onderzoek naar het effect van een wekelijkse inname van 150 mg fluconazol of placebo gedurende een half jaar. In dit eerste half jaar kregen 13 van de 141 vrouwen uit de fluconazolgroep een recidief, in vergelijking met 91 van de 142 vrouwen die placebo hadden gebruikt. In het volgende half jaar, na het staken van de medicatie, bleek het aantal recidieven in de fluconazolgroep aanzienlijk (72/126), maar lager dan in de placebogroep (107/137). Het onderzoek werd financieel ondersteund door de fabrikant van fluconazol [Sobel 2004].

Het andere onderzoek was van Fong et al. 1994. Zij verrichtten een gerandomiseerd open crossoveronderzoek onder 23 vrouwen met een bewezen recidiverende candida-infectie (minstens 4 episoden in het voorafgaande jaar). De behandeling bestond uit één vaginale tablet van 500 mg clotrimazol. Twee behandelregimes werden elk gedurende een half jaar toegepast: maandelijkse behandeling, aan het eind van de menstruatie, of zelfbehandeling op basis van klachten.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs was laag. Er was sprake van imprecisie en indirectheid.

Effectiviteit

Rosa 2014: fluconazol was effectiever dan placebo in het reduceren van het aantal symptomatische episoden van vulvovaginale candidiasis, direct na behandelen (OR 0,10; 95%-BI 0,03 tot 0,34), 3 maanden na behandelen (OR 0,23; 95%-BI 0,07 tot 0,74) en 6 maanden na behandelen (OR 0,39; 95%-BI 0,24 tot 0,64).

Fong 1994: in totaal werden bij het profylaxeregime 168 ovules gebruikt in vergelijking met 84 bij zelfbehandeling. Het totaal aantal klachtenepisoden was bij profylaxe 50 (2,2 per patiënt) en bij zelfbehandeling 86 (3,7 per patiënt). De meeste vrouwen (17 van de 23) gaven de voorkeur aan zelfbehandeling boven profylaxe.

Bijwerkingen

Bijwerkingen werden niet gerapporteerd.

Conclusie

Fluconazol oraal is effectiever dan placebo in het reduceren van het aantal recidieven van vulvovaginale candidiasis. Er is echter geen vergelijking voorhanden met lokale behandeling met dezelfde behandelingsfrequentie, er is niet gekeken naar bijwerkingen. Te verwachten is dat na staken van de preventieve behandeling, het aantal recidieven weer toeneemt.

Van bewijs naar aanbeveling

Er zijn sinds het verschijnen van de vorige standaard geen nieuwe RCT's verschenen over de pre-

ventieve behandeling bij recidiverende candida-infecties. Er is geen bewijs dat orale of lokale behandeling beter is. Ook hier geldt, evenals bij eenmalige behandeling, als algemeen behandelingsprincipe dat bij gelijke effectiviteit lokale behandeling de voorkeur verdient boven een systemische behandeling.

Bij zelfbehandeling wordt in totaal minder medicatie gebruikt dan bij een profylactische behandeling.

Voor welke behandeling ook gekozen wordt, geen enkele behandeling voorkomt dat na staken van de preventieve behandeling het aantal recidieven weer toeneemt.

Aanbeveling

Bevestig bij recidiverende candida-infecties de diagnose en ga de beïnvloedbare predisponerende factoren na. Bepaal vervolgens het beleid in overleg met patiënte. Huisarts en patiënte kunnen kiezen voor behandeling zodra de klachten zich voordoen met een kuur die de vrouw op voorraad heeft (eerste keus), een 4-wekelijkse vaginale behandeling gedurende 6 maanden (tweede keus), of een 4-wekelijkse orale behandeling gedurende 6 maanden (derde keus). Zowel de orale, als de vaginale behandelingen mogen vaker gegeven worden, tot één keer per week.

Er zijn overigens (internationale) richtlijnen die adviseren om bij recidiverende candida-infecties eerst volledige remissie te bereiken door een lokale therapie te geven gedurende 7 tot 14 dagen, of oraal fluconazol (100, 150 of 200 mg) elke derde dag, 3 doses in totaal, voor gestart wordt met een onderhoudsbehandeling [Centers for Disease Control and Prevention 2015, Van Schalkwyk 2015]. We vonden hiervoor evenwel geen goede onderbouwing.

30 Verwijzing naar de gynaecoloog bij fluor vaginalis

Andere oorzaken van (aanhoudende) vulvaire jeuk zijn vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN), lichen sclerosus, lichen planus en andere dermatoses. Deze diagnoses zijn relatief zeldzaam. Een gynaecoloog met uitgebreidere kennis van en ervaring met relatief zeldzame differentiaaldiagnoses zal deze afwijkingen eerder erkennen. Een biopsie is aangewezen om deze diagnoses te bevestigen.

Een andere mogelijke oorzaak die in de literatuur wel wordt beschreven is een *aerobe vaginitis*. Dit is een zeldzame aandoening, waarbij het aantal lactobacillen is verlaagd en het aantal aerobe bacteriën, zoals *E. coli*, groep-B streptokokken, enterokokken en *S. aureus*, is verhoogd (in tegenstelling tot een BV, waar juist toename van anaerobe bacteriën de oorzaak is). De precieze etiologie is onduidelijk. In de literatuur worden relaties beschreven met een disbalans in de lokale immunomodulatie, een tekort aan oestrogenen, overvloedige kolonisatie met darmbacteriën, lichen planus en vitamine-D-deficiëntie. Aerobe vaginitis geeft ernstige dyspareunie, purulente gele of geelgroene fluor en een rode, ontstoken vagina, die soms bezaaid is met kleine of grote ulcera en ecchymose. De fluor kenmerkt zich door een geur van verrotting. De aminetest is negatief. De pH is vaak verhoogd, vaak zelfs tot > 6. Onder de microscoop worden veel (toxische) leukocyten gezien, in tegenstelling tot BV, waarbij meestal weinig leukocyten worden gezien [Donders 2002]. Donders onderzocht de relatie tussen aerobe vaginitis en zwangerschap, en stelde vast dat aerobe vaginitis kan leiden tot premature geboorte, voortijdige prematuur gebroken vliezen, foetale infecties en neurologische schade [Donders 2011].

Er is onvoldoende evidence om vast te stellen wat de meest effectieve behandeling is van aerobe vaginitis, zodat hierover geen aanbevelingen kunnen worden geformuleerd. Daarom, en omdat dit een zeldzaam beeld is waarvan de relevantie niet geheel duidelijk is, wordt verwezen naar de gynaecoloog.

31 Testeigenschappen microscopisch onderzoek bij candida-infectie

De sensitiviteit van microscopisch onderzoek naar *C. albicans* varieert in verschillende onderzoeken van 22 tot 84% [Anderson 2004, Landers 2004]. Dek-

ker et al. kwamen in hun onderzoek met getrainde huisartsen tot een sensitiviteit van 72% [Dekker 1992b]. Ook in alle andere onderzoeken was de specificiteit veel hoger dan de sensitiviteit: 96 tot 100%. Een positieve bevinding is dus veel betrouw-

baarder dan een negatieve bevinding. Door training kan de betrouwbaarheid van dit onderzoek worden opgevoerd [Boeke 1985].

LITERATUURLIJST

- Anderson MR, Klink K, Cohns A. Evaluation of vaginal complaints. *JAMA* 2004;291:1368-79.
- Balkus JE, Jaoko W, Mandalika K, Richardson BA, Masese L, Gitau R, et al. The posttrial effect of oral periodic presumptive treatment for vaginal infections on the incidence of bacterial vaginosis and *Lactobacillus* colonization. *Sex Trans Dis* 2012;39:361-5.
- BASHH. UK national guideline for the management of bacterial vaginosis (2012). British Association for Sexual Health and HIV.
- Boeke AJP, Faas A. Interdokter-betrouwbaarheid bij de diagnostiek van vaginitis. *Huisarts Wet* 1985;28:395-7.
- Bradshaw CS, Pirota M, De Guingand D, Hocking JS, Morton AN, Garland SM, et al. Efficacy of oral metronidazole with vaginal clindamycin or vaginal probiotic for bacterial vaginosis: randomised placebo-controlled double-blind trial. *PLoS One* 2012;7:e34540.
- Bro F. The diagnosis of candida vaginitis in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1989;7(1):19-22.
- Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:Cd000262.
- Brunham RC, Paavonen J, Stevens CE, Kiviat N, Kuo CC, Critchlow CW, et al. Mucopurulent cervicitis—the ignored counterpart in women of urethritis in men. *N Engl J Med* 1984;311:1-6.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines (2015). Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services.
- Davis JD, Harper AL. FPIN's clinical inquiries: treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am Fam Physician* 2011;83:1482-4.
- Dekker JH, Boeke AJP. De voorspelling van de diagnose bij vaginale klachten. In: Dekker JH, Boeke AJP, editors. *Vaginale klachten in de huisartspraktijk* [Proefschrift]. Amsterdam: Vrije Universiteit, 1992.
- Dekker JH, Boeke AJP, Van Eijk JTM. Vaginale klachten in de huisartspraktijk: waarom komen vrouwen en welke diagnoses worden bij hen gesteld? *Huisarts Wet* 1991;34:439-44.
- Donders GG, Vereecken A, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Salembier G, Spitz B. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG* 2002;109:34-43.
- Donders GG, Berger J, Heuninckx H, Bellen G, Cornelis A. Vaginal flora changes on pap smears after insertion of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception* 2011;83:352-6.
- Ehrstrom S, Daroczy K, Rylander E, Samuelsson C, Johannesson U, Anzen B, et al. Lactic acid bacteria colonization and clinical outcome after probiotic supplementation in conventionally treated bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *Microbes Infect* 2010;12:691-9.
- Esim Buyukbayrak E, Kars B, Karsidag AY, Karadeniz BI, Kaymaz O, Gencer S, et al. Diagnosis of vulvovaginitis: Comparison of clinical and microbiological diagnosis. *Arch Gynecol Obstet* 2010;282:515-9.
- Ferris DG, Nyirjesy P, Sobel JD, Soper D, Pavletic A, Litaker MS. Over-the-counter antifungal drug misuse associated with patient-diagnosed vulvovaginal candidiasis. *Obstet Gynecol* 2002;99:419-25.
- Fethers KA, Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Bradshaw CS. Sexual risk factors and bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2008;47:1426-35.
- Fong IW. The value of prophylactic (monthly) clotrimazole versus empiric self-treatment in recurrent vaginal candidiasis. *Genitourin Med* 1994;70:124-6.
- Gutman RE, Peipert JE, Weitzen S, Blume J. Evaluation of clinical methods for diagnosing bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2005;105:551-6.
- Hamrick M, Chambliss ML. Bacterial vaginosis and treatment of sexual partners. *Arch Fam Med* 2000;9:647-8.
- Holmes KK, Stamm WE. Lower genital tract infection syndromes in women. In: Holmes KK, Sparling PW, Mardh PA, editors. *Sexually transmitted diseases*. New York: McGraw-Hill, 1999;761-81.
- Huang H, Song L, Zhao W. Effects of probiotics for the treatment of bacterial vaginosis in adult women: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289:1225-34.
- Joeseof MR, Schmid GP. Bacterial vaginosis: Review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis* 1995;20 Suppl 1:S72-9.
- Joeseof MR, Karundeng A, Runtupalit C, Moran JS, Lewis JS, Ryan CA. High rate of bacterial vaginosis among women with intrauterine devices in Manado, Indonesia. *Contraception* 2001;64:169-72.
- Krasnopolsky VN, Prilepskaya VN, Polatti F, Zarochentseva NV, Bayramova GR, Caserini M, et al. Efficacy of vitamin C vaginal tablets as prophylaxis for recurrent bacterial vaginosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Med Res* 2013;5:309-15.
- Landers DV, Wiesenfeld HC, Heine RP, Krohn MA, Hillier SL. Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1004-10.
- Larsson PG. Treatment of bacterial vaginosis. *Int J STD AIDS* 1992;3:239-47.
- Larsson PG, Stray-Pedersen B, Rytting KR, Larsen S. Human lactobacilli as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginosis reduce the recurrence rate; a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BMC Womens Health*. 2008;8:3.
- Lascar RM, Devakumar H, Jungmann E, Copas A, Arthur G, Mercey D. Is vaginal microscopy an essential tool for the management of women presenting with vaginal discharge? *Int J STD AIDS* 2008;19(12):859-60.
- Leitch H, Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:375-90.
- Lessard T, Simoes JA, Discacciati MC, Hidalgo M, Bahamondes L. Cytological evaluation and investigation of the vaginal flora of long-term users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Ing-ius). *Contraception* 2008;77:30-3.
- Lowe NK, Neal JL, Ryan-Wenger NA. Accuracy of the clinical diagnosis of vaginitis compared with a DNA probe laboratory standard. *Obstet Gynecol* 2009;113:89-95.
- Lugo-Miro VI, Green M, Mazur L. Comparison of different metronidazole therapeutic regimens for bacterial vaginosis. A meta-analysis. *JAMA* 1992;268:92-5.
- Madden T, Grentzer JM, Secura GM, Allsworth JE, Peipert JE. Risk of bacterial vaginosis in users of the intrauterine device: A longitudinal study. *Sex Transm Dis* 2012;39:217-22.
- Mardh PA, Taylor-Robinson D. Bacterial vaginosis. Stockholm: Almqvist & Wiksell International, 1984.
- Martin Lopez JE. Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ clinical evidence* 2015.
- McClelland RS, Richardson BA, Hassan WM, Chohan V, Lavreys L, Mandalika K, et al. Improvement of vaginal health for Kenyan women at risk for acquisition of human immunodeficiency virus type 1: results of a randomized trial. *J Infect Dis* 2008;197:1361-8.
- Menard JP, Mazouni C, Fenollar F, Raoult D, Boubli L, Bretelle F. Diagnostic accuracy of quantitative real-time PCR assay versus clinical and Gram stain identification of bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:1547-52.
- Moi H. Prevalence of bacterial vaginosis and its association with genital infections, inflammation, and contraceptive methods in women attending sexually transmitted disease and primary health clinics. *Int J STD AIDS* 1990;1:86-94.
- Molgaard-Nielsen D, Pasternak B, Hviid A. Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. *New Engl J Med* 2013;369(9):830-9.
- Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M, Bond C, Mollison J, Ludbrook A. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst Rev* 2007(4):Cd002845.
- NVDV. Multidisciplinaire Richtlijn Seksueel Overdraagbare Aandoeningen voor de 2e Lijn (2012). <http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/Multidisciplinaire-richtlijn-SOA-voor-de-2e-lijn-2012-13.pdf>.
- Oduyibo OO, Anorlu RI, Ogunsoola FT. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;Cd006055.
- Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Van klacht naar diagnose: episodegegevens uit de huisartspraktijk. Bussum: Coutinho, 1998.
- Petersen EE, Genet M, Caserini M, Palmieri R. Efficacy of vitamin C vaginal tablets in the treatment of bacterial vaginosis: a randomised, double blind, placebo controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2011;61:260-5.
- Reed BD, Huck W, Zazove P. Differentiation of *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*, and *Trichomonas vaginalis* infections of the vagina. *J Fam Pract* 1989;28:673-80.
- Rosa MI, Silva BR, Pires PS, Silva FR, Silva NC, Silva FR, et al. Weekly fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;167(2):132-6.
- Schaefer C, Peters P, Miller RK. Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment. Amsterdam: Elsevier BV, 2007.
- Schwebke JR, Muzny CA, Josey WE. Role of *Gardnerella vaginalis* in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model. *J Infect Dis* 2014;210:338-43.
- Senok AC, Verstraelen H, Temmerman M, Botta GA. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006289.
- Sherrard J, Donders G, White D, Jensen JS. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011. *Int J STD AIDS* 2011;22:421-9.

- Shipitsyna E, Roos A, Datur R, Hallen A, Fredlund H, Jensen JS, et al. Composition of the vaginal microbiota in women of reproductive age—sensitive and specific molecular diagnosis of bacterial vaginosis is possible? *PLoS One* 2013;8:e60670.
- Shoubnikova M, Hellberg D, Nilsson S, Mardh PA. Contraceptive use in women with bacterial vaginosis. *Contraception* 1997;55:355-8.
- Sobel JD. Pathogenesis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin Infect Dis* 1992;14 Suppl 1:S148-53.
- Sobel JD. Vulvovaginitis. When *Candida* becomes a problem. *Dermatol Clin* 1998;16:763-8, xii.
- Sobel JD, Chaim W, Nagappan V, Leaman D. Treatment of vaginitis caused by *Candida glabrata*: use of topical boric acid and flucytosine. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1297-300.
- Sobel JD, Ferris D, Schwebke J, Nyirjesy P, Wiesenfeld HC, Peipert J, et al. Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1283-9.
- Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, Hooton TM, Rompalo A, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* 2004;351:876-83.
- Spence D. Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ Clin Evid* 2010.
- Sweet RL. New approaches for the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:479-82.
- Taylor-Robinson D, Morgan DJ, Sheehan M, Rosenstein IJ, Lamont RF. Relation between Gram-stain and clinical criteria for diagnosing bacterial vaginosis with special reference to Gram grade II evaluation. *Int J STD AIDS* 2003;14:6-10.
- Van de Lisdonk EH, Van den Bosch WJHM, Lagro-Janssen ALM. *Ziekten in de huisartspraktijk*. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2003.
- Van de Wijgert JHHM, Borgdorff H, Verhelst R, Crucitti T, Francis S, Verstraelen H, et al. The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization? *PLoS One* 2014;9(8):e105998.
- Van der Linden MW, Westert GP, De Bakker DH, Schellevis FG. Tweede nationale studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Utrecht: NIVEL, 2004.
- Van Royen P. *Vaginal discharge and bacterial vaginosis in family practice* [Proefschrift]. Antwerpen: Universiteit van Antwerpen, 1993.
- Vandevoorde J, Van Royen P, Loeters H, De Backer J, Michels J, De Sutter A. *Vaginitis en vaginose* (2002). <http://www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/vaginitis-en-vaginose-horizontaalmenu-394.html>.
- Van Schalkwyk J, Yudin MH, Yudin MH, Allen V, Bouchard C, Boucher M, et al. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Canada* 2015;37(3):266-76.
- Wang KD, Su JR. Quantification of *Atopobium vaginae* loads may be a new method for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Clin Lab* 2014;60:1501-8.