

Candida- infecties in de zwangerschap

Candidosis in de zwangerschap veroorzaakt af en toe spruw bij de neonat en een enkele keer een sepsis bij moeder of kind. Meestal echter is de aandoening meer hinderlijk dan gevaarlijk. Alternatieve therapieën hebben een tijd lang opgang gemaakt, maar zijn weer in onbruik geraakt. Terecht? Of kunnen we van yoghurt toch heil verwachten?

Prof. dr. J.M.W.M. Merkus
St. Radboudziekenhuis Nijmegen

Zowel in als buiten de zwangerschap beperken candida-infecties zich doorgaans tot de vulvovaginale regio. Een gegeneraliseerde candida-infectie in de zwangerschap (candidasepsis) komt slechts zeer zelden voor. Tot heden zijn er slechts 8 gevallen gepubliceerd in de wereldliteratuur. Het gaat dan overigens om een zeer ernstige aandoening die, indien niet tijdig behandeld met antimycotica, dodelijk kan aflopen¹. De ziekte vulvovaginale candidosis werd het eerst beschreven door Wilkinson (1949)² toen hij een relatie opmerkte tussen klachten van vaginale afscheiding en de aanwezigheid van schimmels in de vagina.

Epidemiologie

Door sommigen wordt candida albicans

beschouwd als een commensaal welke in de vagina normaal aanwezig is zonder klachten te veroorzaken. De frequentie waarin candidastammen uit de vagina van gezonde, niet-zwangere vrouwen zonder klachten kunnen worden gekweekt is echter laag en wordt bovendien bepaald door de gebruikte kweekmethoden (4-22%)³.

Het gaat dan in meer dan 90% van de gevallen om candida albicans. Indien bij een kweek minder dan 10 kolonies worden gevonden is het zeer onwaarschijnlijk dat eventuele klachten van overmatige fluor en/of jeuk moeten worden toegeschreven aan deze kleine aantallen candida.

In de zwangerschap worden vaker candidastammen in de vagina aangetroffen bij vrouwen zonder klachten (17-30%)^{3,4,5}. De frequentie neemt toe naarmate de zwangerschap vordert. In 80-90% betreft het candida albicans. In de overige gevallen gaat het meestal om candida tropicalis of candida glabrata. Een vaginale candida-infectie komt bij ongeveer 10% van de zwangeren voor. De kans daarop is verhoogd bij aanwezigheid van een corpus alienum (IUD, cerclage).

Etiologie van vulvovaginale candidosis

De etiologische rol van de genus candida is aangetoond in merkwaardige experimenten van Hesseltine en medewerkers welke later werden herhaald door Brooke-Bland en medewerkers^{6,7}: de vaginae van vergelijkbare groepen zwangere en niet-zwangere vrouwen werden geïnoculeerd met dezelfde candidasoorten, mede om na te gaan of zwangerschap een predisponerende factor was om de infectie te verkrijgen. Bij zwangeren trad significant vaker een infectie op (10/12 = 83%) dan bij niet-zwangeren (4/12 = 33%). De incubatietijd bleek 1-4 dagen te zijn (meestal minder dan 48 uur). Candidastammen kunnen dus verdwijnen uit de vagina zonder klachten te hebben veroorzaakt door het eigen afweermechanisme, dat in de zwangerschap kennelijk vaker faalt.

Diagnostiek

Anamnese

De diagnostiek van vaginale candidosis berust zowel op de anamnese van de aandoening als het onderzoek. De klachten jeuk en vaginale afscheiding zijn echter niet specifiek voor de aandoening vaginale candidosis. Indien een niet-zwangere vrouw deze klachtencombinatie naar voren brengt is er 44% kans dat er *geen* vaginale candidosis in het spel is.³ In de zwangerschap is die kans waarschijnlijk iets groter.

Onderzoek

Het onderzoek bestaat enerzijds uit het speculumonderzoek waarbij vrij typische 'gestremdemelkafscheiding' wordt waargenomen (zie foto 1) en anderzijds uit bestudering van deze fluor onder de microscoop nadat op een objectglas hieraan KOH is toegevoegd. Indien de typische myceliumstructuur wordt aangetroffen is de diagnose zeker gesteld (zie foto 2).

Het KOH-preparaat is echter wel erg specifiek maar weinig sensitief. Dit betekent dat het een goede methode is om de diagnose te stellen maar een slechte om de diagnose uit te sluiten. Dus als men de schimmel ziet is het inderdaad een candida-infectie maar indien in het directe preparaat geen myceliumdraden worden gevonden loopt de kans dat er *tóch* een candida-infectie in het spel is op tot 60%, afhankelijk van de ervaring van de onderzoeker en het aantal candidastammen in de vagina. Dat betekent dat indien het KOH-preparaat negatief is, maar er duidelijk klachten zijn van vaginale fluor plus jeuk terwijl de aanwezigheid van fluor door middel van onderzoek is bevestigd, het gerechtvaardigd is een antimycoticum voor te schrijven indien geen ander oorzakelijk micro-organisme in het directe preparaat wordt gezien. Hierbij kan het meten van de pH van de fluor met pH-papier een hulpmiddel zijn. In normale omstandigheden en ook in de zwangerschap is de pH in de vagina lager dan 4,5. Bij een vaginale candidosis verandert deze pH niet. Wordt een pH van

5 of groter gevonden dan dienen andere oorzaken, zoals trichomonas of bacteriële vaginosis overwogen te worden.

Therapie

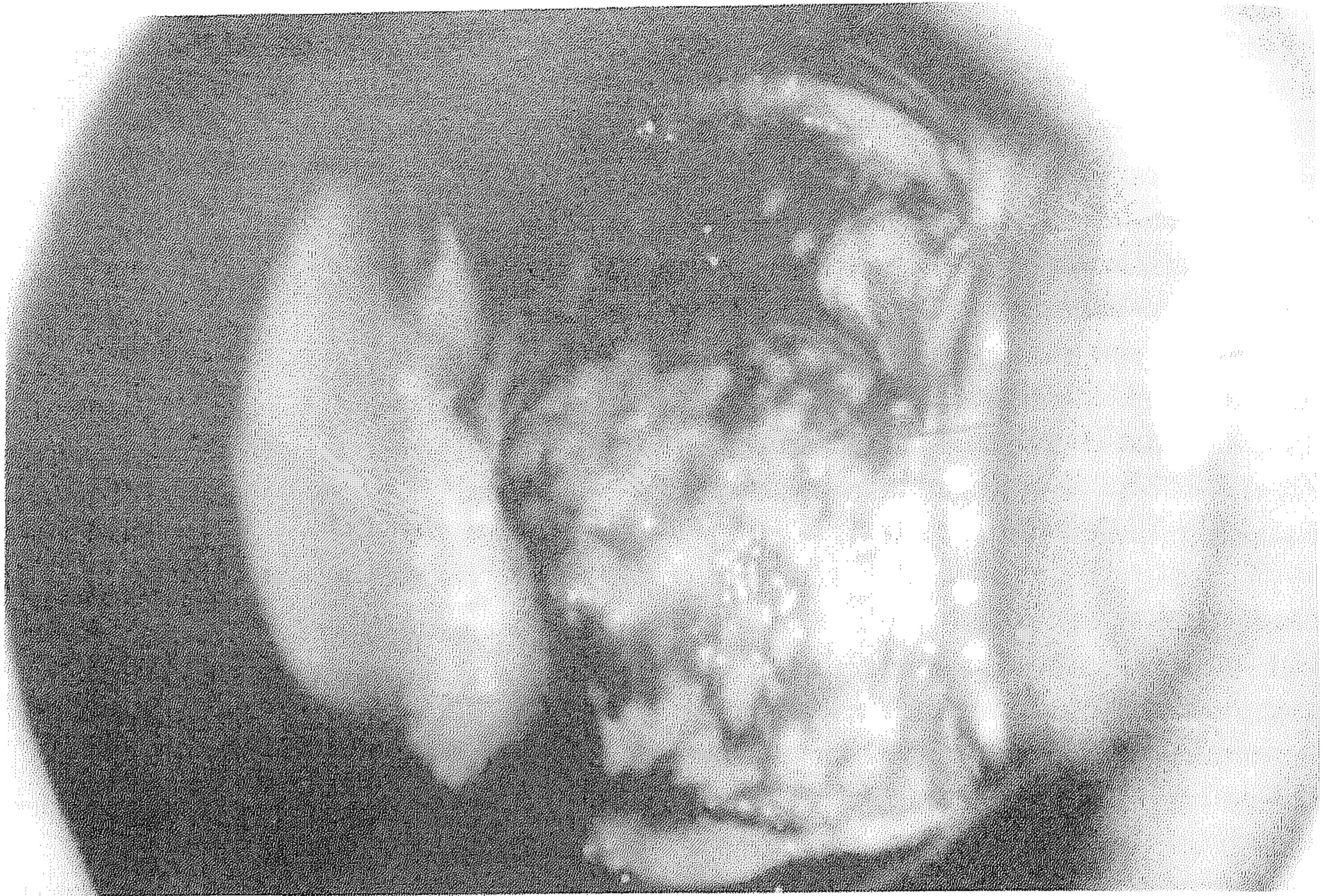
Behandeling van vaginale candidosis komt in aanmerking indien er klachten van fluor en/of jeuk aanwezig zijn, de pH van de vagina-inhoud normaal is en de bevinding abnormale fluor wordt bevestigd, ook indien in het directe preparaat geen myceliumdraden worden gezien. Wanneer hierna de klachten verdwijnen en de overvloedige fluor niet meer wordt aangetroffen maakt dit de diagnose vaginale candidosis zeer waarschijnlijk en kan nader onderzoek achterwege blijven. Wanneer de klacht niet verdwijnt dient alsnog een kweek te worden verricht.

Behandeling is niet alleen van nut om de klachten bij de betreffende vrouw te bestrijden maar kan eveneens overdracht op de neonatus, voor wie candida albicans vrijwel altijd obligaat pathogeen is, voorkómen. Men dient daarom in het bijzonder aan het eind van de zwangerschap alert te zijn op klachten over versterkte vaginale afscheiding, al dan niet gecombineerd voorkomend met jeuk, en bij aanwezigheid hiervan een nader onderzoek te verrichten.¹³

De behandeling van candidosis vaginalis is sinds de introductie van de eendaagse antimycotische kuren eenvoudig en patiëntvriendelijk geworden. Hiervoor bestaan zowel orale als lokale toedieningsmogelijkheden. In geval van zwangerschap moet aan lokale behandeling de voorkeur worden gegeven omdat de orale middelen - overigens in zeer hoge doses toegediend - bij dieren teratogeen bleken. De resultaten van de lokale behandeling zijn vergelijkbaar met die van oraal toegediende medicamenten en zeer goed. Het genezingspercentage varieert van 98-100% Recidivering treedt echter in de zwangerschap vaker op.

Antimycotica en zwangerschap

Niet-zwangere vrouwen geven wegens het



ongemak van vaginale toediening frequent de voorkeur aan orale medicatie. Dit betekent dat soms orale medicatie is voorgeschreven aan vrouwen die later zwanger bleken te zijn. In een retrospectieve studie in Engeland bij 289 vrouwen bij wie in de vroege zwangerschap Fluconazol was toegediend, werden geen afwijkingen gevonden.⁸

In 1992 beschreef Lee één kind en in 1996 Pursley en medewerkers twee kinderen met multipale congenitale afwijkingen, geboren uit moeders die tijdens de zwangerschap Fluconazol hadden gebruikt. De afwijkingen zouden ook kunnen passen bij de genetische stoornis welke bekend staat als het syndroom van Antley-Bixler.^{9,10}

Een studie van de Associazione Italiana Studio Malformazioni bij 226 vrouwen die in de zwangerschap waren blootgesteld aan Fluconazol, leverde in vergelijking met 452 vrouwen uit een adequate controlepopulatie geen verschillen met de controlegroep. Het aantal gevallen waarin de zwangerschap was afgebroken was in de Fluconazolgroep vijfmaal zo hoog.¹¹

De database van het Rijksinstituut voor de

Volksgezondheid en het Milieu te Bilthoven bevat 44 gevallen waarin sprake is van Fluconazolblootstelling in de zwangerschap en waarvan de *follow-up*-gegevens compleet zijn. In alle gevallen vond blootstelling plaats in het eerste trimester. Driemaal trad een spontane abortus op. Viermaal werd de zwangerschap afgebroken. In 34 gevallen werd een gezond kind geboren. In drie gevallen werd een afwijking bij de pasgeborene vastgesteld: eenmaal lichte hypospadië (blootstelling 2 weken na de laatste menstruatie), eenmaal syndroom van Turner (blootstelling 3 weken na de laatste menstruatie) en eenmaal een metabole stoornis (blootstelling 1 week na de laatste menstruatie). In geen van deze gevallen kon er verband gelegd worden met gebruik van Fluconazol. Het advies om vrouwen niet met orale antimycotica te behandelen indien er maar enige kans op zwangerschap bestaat blijft van kracht. De tot heden verkregen resultaten van Fluconazolgebruik in de zwangerschap rechtvaardigen een afbreking van die zwangerschap wegens een vermeende verhoogde kans op een aangeboren afwijking niet.¹²

In de verrichte dierexperimenten blijken gevonden afwijkingen dosisafhankelijk te zijn. In het licht hiervan en van het feit dat ook bij vaginale toediening resorptie, zij het in zeer geringe mate, kan optreden, verdient toediening van een vaginaal antimycoticum gedurende drie opeenvolgende dagen de voorkeur boven een eenmalige hoge dosis (Miconazol 3 x 400mg; Clotrimazol 3 x 200mg).

Partnerbehandeling

In tegenstelling tot bacteriële vaginosis en trichomonas vaginalis is een vaginale candidosis geen seksueel overdraagbare aandoening. Dat betekent dat behandeling van de man niet nodig is. Placebogecontroleerde studies hebben de zinloosheid hiervan aangetoond.¹⁴

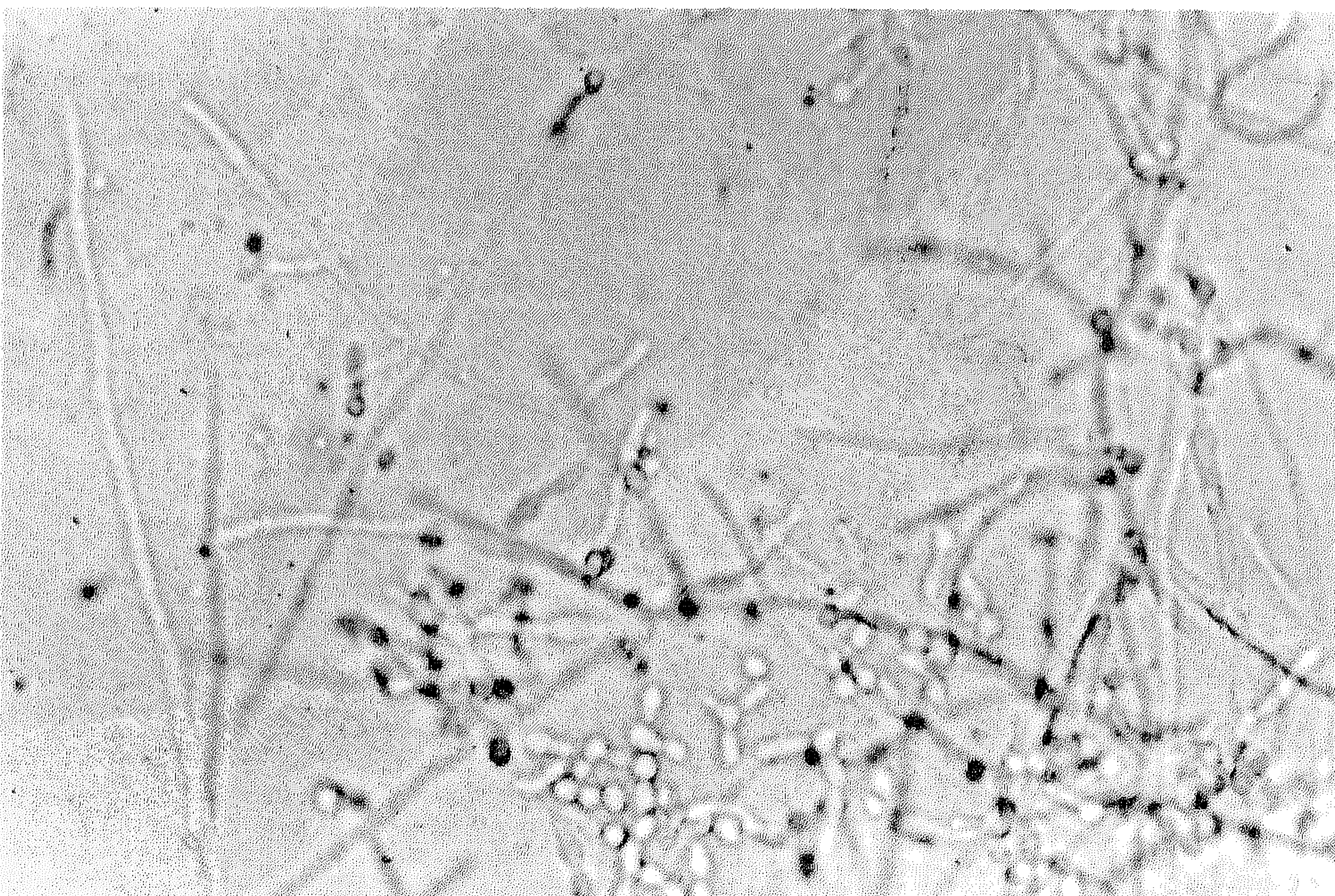
Preventie

In het bijzonder in de zwangerschap is de kans op een recidief van de vaginale candidosis hoger. Dit roept de vraag op of er preventieve maatregelen zijn om een hernieuwde vaginale candida-infectie te voorkómen. Het vermijden van het gebruik van antibiotica draagt daaraan bij. Ook worden soms

dieetmaatregelen genoemd. Alleen oraal gebruikte yoghurt lijkt preventief (zie later). In geen enkel goed onderzoek is aangetoond dat irrigeren van de vagina met een zure oplossing (lactacyd) een nuttige preventieve maatregel is. Evenmin is het waarschijnlijk dat preventie van vaginale candidosis een bijdrage levert aan de preventie van vroeggeboorte zoals dat bij bacteriële vaginosis wel het geval lijkt.

Alternatieve medicatie.

Ik wees er reeds op dat de pH van de vagina bij vaginale candidosis niet is veranderd. Op theoretische gronden kan dus van aanzuren geen nuttig effect worden verwacht. In de jaren tachtig was het gebruik van yoghurt, in het bijzonder biogardeyoghurt, en ook de vaginale toediening van yoghurt populair ter behandeling van of ter preventie van vaginale candidosis. Yoghurt zou door toevoegen van lactobacillen de vaginale zuurgraad herstellen en aldus genezing tot stand brengen. Muller en medewerkers vonden echter in een kwantitatieve studie een statistisch significant hoger aantal lactobacillen bij vrouwen met een candidosis vaginalis¹⁵



en in 1987 hebben wij aangetoond dat yoghurt bij de behandeling van candidosis vaginalis niet werkzaam is indien toegediend in de vagina.¹⁶

Amerikaans onderzoek uit 1992 heeft wel aannemelijk gemaakt dat yoghurt waarin veel melkzuurbacteriën voorkomen, indien *oraal* genuttigd een remmend effect heeft op de terugkeer van vaginale candida-infecties.¹⁷

Eveneens worden vele homeopathische middelen gepropageerd ter bestrijding van vaginale candidosis. Van geen ervan is het effect aangetoond. Temeer daar soms niet bekend is wat de samenstelling van deze middelen is, moet het gebruik ervan aan zwangeren sterk worden ontraden. Ruim 10 jaar geleden verschenen publicaties waarbij in laboratoriumonderzoek werd vastgesteld dat extract van knoflook de lipidesynthese van candida albicans blokkeert. Gesuggereerd werd dat het gebruik van knoflook een goede preventieve maatregel zou zijn. Enkele jaren later werd vanuit Japan gefermenteerde knoflook op de markt gebracht die in 1988 ook in Nederland op de markt kwam. Gunstige resultaten zijn nooit gepubliceerd.

Samenvatting

Een candida-infectie komt bij 10% van de zwangeren vrouwen voor. Het risico is verhoogd bij aanwezigheid van een corpus alienum. De zwangerschap wordt er zelden door bedreigd. De kans op partus praematurus is niet of nauwelijks verhoogd. De kans op infectie van de vrucht is het hoogst tijdens de vaginale baring. De waarschijnlijkheidsdiagnose berust op de symptomen jeuk plus afscheiding in samenhang met de bevindingen bij het onderzoek. Een kweek kan in eerste instantie achterwege blijven. Behandeling bestaat uit driedaagse lokale toediening van een imidazole-antimycoticum. Preventie bestaat uit vermijden van het gebruik van antibiotica. De zin van alternatieve medicatie is noch ter preventie noch als behandeling aangetoond.

De auteur dankt mevr. Garbis voor de informatie omtrent het fluconazolgebruik in de zwangerschap. ■

Literatuur

- 1 Potetman I, Leibovita L, Sharf M. Candidia sepsis in pregnancy and the post partum period. Rev. Infect. Dis. Child 1985;139:178-181.
- 2 Wilkinson S, the development of epiphytes. Lancet 1849;3:448
- 3 Odds FC, Webster CE, Riley VC, Fisk PG. Epidemiology of vaginal candida infection. Significance of number of vaginal yeasts and their biotypes. Eur J Obstet Gynecol. Reprod. Biol. 1987;25:53-66
- 4 Hurley R, Heask BGS, Factor JA, De Fonseka CI. Incidence and distribution of yeast species and of trichomonas vaginalis in the vagina of pregnant women. The Journal of Obstet Gynaecol British Commonwealth 1973;80:252-257
- 5 Bodey GP. Candidiasis. Pathogenesis, diagnosis and treatment. Raven Press, New York 1993;p.286
- 6 Hesseltine HC, Borts JC, Plass ED. Pathogenesis of the Monilia (Castellani) vaginitis and the oral thrush. Am J Obstet Gynecol 1934;27:112-122
- 7 Brooke Bland P, Rakoff AE, Pincus IJ. Experimental vaginal and cutaneous moniliasis. Arch. Derm. and Syph 1937;36:760-780
- 8 Imman W, Pearce G, Wilton L. Safety of fluonazole in the treatment of vaginal cadidiasis. Eur J Clin. Pharmacol 1994;46:115-118
- 9 Lee BE, Feinberg M, Abraham J, Murthy ARK. Congenital malformations in an infnt born to a woman treated with fluonazole. Pediatric Infect 1992;11:1062-1064
- 10 Pursley TJ, Blomquist JK, Abraham J, Andersen HF, Bartley JA. Fluconazole induced congenital anomalies in three infants. Clin. Infect. Dis. 1996;22:336-340
- 11 Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD, Serafini MA, Finardi A, Caramelli L, Fusco D. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first trimester exposure to fluconazole. Am J Obstet Gynecol 1996;175:1645-1650
- 12 Garbis H, Teratologie Informatie Service RIVM Bilhoven (persoonlijke mededeling)
- 13 Donders GG, Moerman P, Caudron J, Van Assche FA. Intra uterine candida infection: a report of four infected fetuses from two mothers. Eur J Obstet Gynecol Reprod. Biol 1991; 38:233-238
- 14 Bisschop MPJM, Merkus JMWM, Scheygrond H, Van Cutsem J. Co-treatment of the male partner in vaginal candidosis: a double blind randomized controlled study. Br J Obstet Gynecol 1986;93:79-81
- 15 Muller J, Nold B, Kubitna D, Buamat J, In: Seeliger HPR. Quantative studies of Döderlein flora in healthy female salopets and mycosis patients under local isoconazole therapy. Gyno travogen monograph Amsterdam Exerpta Medica 1981
- 16 Bisschop MPJM, Merkus JMWM, Van Cutsem I, Nuyten ATH. Yoghurt oraal of vaginaal? De werkzaamheid van yoghurt bij de behandeling van candidosis vaginalis. Ned Tijdschr Geneesk 1987;131;4:159-161
- 17 Hilton & Isenberg HD, Alperstein P, France K, Dorenstein NT. Ingestion of yoghurt containing lactobacillus acidophilus as prophylaxis for candidal vaginitis. Ann Intern Med 1992;116:353-357