Schimmelinfecties in de mond

Adaptatie van Duodecim richtlijn “Fungal infections of the mouth”

Risicofactoren en behandeling van schimmelinfecties in de mond

Dr. Rani De Meulenaer, Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: Prof. Dr. Marc Van Nuland, Katholieke Universiteit Leuven

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.
Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

Titel: Schimmelinfecties in de mond. Adaptatie van Duodecim richtlijn "Fungal infections of the mouth" – Risicofactoren en behandeling van schimmelinfecties in de mond.

Auteur: Dr. Rani De Meulenaer, huisarts in opleiding, Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: Prof. Dr. Marc Van Nuland, Faculteit Geneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven

Context: Orale schimmelinfecties komen regelmatig voor in de huisartsenpraktijk. Het doel van deze thesis is de huisarts van een actuele en toepasbare richtlijn over schimmelinfecties in de mond te voorzien. Hiervoor passen we een Duodecim richtlijn aan aan de huidige Belgische zorgcontext en de actuele beschikbare wetenschappelijke evidentie.

Onderzoeksvraag: Er werden 6 klinische vragen opgesteld, waarvan er drie in deze thesis behandeld worden. Vraag 1: Wat zijn predisponerende factoren voor orale schimmelinfecties? Vraag 2: Wat zijn de niet-medicamenteuze behandelopties bij orale schimmelinfecties? Vraag 3: Wat zijn de medicamenteuze behandelopties bij orale schimmelinfecties? De vragen met betrekking tot kliniek, differentiaal diagnose en diagnose van orale schimmelinfecties kan u terugvinden in de thesis van collega-HAIO Ali Zamani.

Methode: De adaptatie van de richtlijn gebeurde volgens het gestandaardiseerde "Adapte" proces zoals beschreven in het handboek van EBPracticeNet. We noteerden alle bevindingen in een matrix in Excel. Na het opstellen van de PIPOH met bijhorende klinische vragen volgde een screeningsfase. Deze bestond uit een systematische zoektocht in een aantal internationale databanken en Belgische bronnen. Dan volgde een kritische beoordeling van de gevonden literatuur aan de hand van het AGREE-II-instrument. In de adaptatiefase werd één geselecteerde richtlijn beoordeeld op inhoud, courantheid, samenhang en relevantie voor de Belgische zorgcontext. We vergeleken deze dan met de aanbevelingen en onderbouwing van de oorspronkelijke Duodecim richtlijn. De al-dan-niet geadapteerde aanbevelingen werden voorzien van een GRADE. In de implementatiefase werden de aangepaste aanbevelingen tenslotte onderworpen aan een peer review.

Resultaten: De aanbevelingen van de Duodecim richtlijn konden grotendeels worden overgenomen. De aanbeveling over de topische behandeling werd geadapteerd en uitgebreid: Geef kinderen onder de leeftijd van 6 maanden Nystatine orale suspensie (100 000 IE/mL) 1-2mL 4 keer per dag. Geef kinderen van 6 maanden tot 2 jaar miconazol 20mg/g of 2% orale gel, 1,25mL elke 6 uur. Geef kinderen ouder dan 2 jaar en volwassenen miconazol 20mg/g of 2% orale gel, 2,5mL elke 6 uur. Indicaties voor systemische behandeling werden toegevoegd: We suggereren systemische medicatie in de volgende situaties: recidiverende infectie, uitgebreide of ernstige infectie, of therapiefalen waarbij de diagnose reeds met een wisser bevestigd werd.

Conclusie: De aangepaste richtlijn bevat aanbevelingen die een antwoord kunnen geven op klinische vragen met betrekking tot predisponerende factoren en behandeling van orale schimmelinfecties. De geadapteerde aanbevelingen worden voorgelegd aan de leescommissie van EBPracticenet. Na hun goedkeuring kan de richtlijn online beschikbaar worden gesteld.

ICPC-code: S75.01 - Candidiasis mond/spruw

Contact: ranidemeulenaer@hotmail.com

Inhoudsopgave

Inleiding **1**

1. Motivatie *1*

2. Onderwerp *1*

3. Doelstelling *2*

Methodologie **3**

1. Screeningsfase *3*

2. Adaptatiefase *4*

3. Implementatiefase *5*

Resultaten **6**

1. Literatuurstudie *6*

2. Adaptatie tot een proefversie van de richtlijn *9*

2.1 Klinische vraag: Wat zijn predisponerende factoren voor orale schimmelinfecties? 9

2.2 Klinische vraag: Wat zijn de niet-medicamenteuze behandelopties bij orale schimmelinfecties?. 11

2.3 Klinische vraag: Wat zijn de medicamenteuze behandelopties bij orale schimmelinfecties? 12

3. Implementatie: Peer review *14*

Discussie **16**

1. Belangrijkste bevindingen *16*

2. Sterktes *16*

3. Beperkingen *16*

4. Voorstellen voor verder onderzoek *17*

Besluit **17**

Dankwoord **18**

Referenties **19**

Bijlagen **20**

Bijlage 1: Matrix *20*

Bijlage 2: Laatste versie van de Engelstalige Duodecim-richtlijn *21*

Bijlage 3: GRADE *23*

Bijlage 4: Informed consent *25*

Bijlage 5: Belangenverklaring *27*

Bijlage 6: AGREE II *34*

Bijlage 7: Vragenlijst ronde 1 ..... *38*

Bijlage 8: Vragenlijst ronde 2 ..... *45*

Bijlage 9: Antwoorden Peer review *52*

Bijlage 10: Geadapteerde richtlijn *53*

Inleiding

Bij het kiezen van een thesisonderwerp kwam ik al snel uit bij het Duodecimproject. Steeds meer wordt er tijdens de artsenopleiding nadruk gelegd op het belang van evidence based medicine. Een belangrijke bron voor het opzoeken van kwaliteitsvolle richtlijnen is EBPracticeNet. Dit is een online databank met evidence-based richtlijnen en informatie voor Belgische zorgverleners in de eerste lijn. Ze willen de ontdekkingen van onderzoekers tot in het hart van de klinische praktijk brengen. EBPracticeNet maak gebruikt van een netwerk van nationale en internationale organisaties die aanbevelingen maken volgens de strengste wetenschappelijke kwaliteitsnormen. Eén van deze organisaties is de Finse artsenvereniging Duodecim. De meeste van hun aanbevelingen zijn inhoudelijk juist en zijn toepasbaar in de Belgische zorgcontext. Sommigen kregen echter een negatieve beoordeling door de leden van Ebpracticenet en moeten dus herzien worden.[1]
De eerste stappen van het adaptatieproces doorliep ik gedurende het eerste jaar samen met toenmalig collega huisarts in opleiding (HAIO) Lotte Blocquiaux. Zij koos er echter voor na 1 jaar de opleiding tot huisarts stop te zetten. Gelukkig vond ik al snel een nieuwe thesispartner, Ali Zamani, die het werk van Lotte overnam. In samenwerking met hem werd uiteindelijk de richtlijn 'Fungal infections of the mouth' inhoudelijk en contextueel aangepast. In mijn thesis ligt de focus op risicofactoren en behandeling van orale schimmelinfecties. Ali spitste zich toe op kliniek, differentiaal diagnose en diagnose van orale schimmelinfecties.

1. Motivatie

Het aanpassen van een richtlijn leek me een heel nuttig en zinvol project waar ik graag mijn schouders onder wilde zetten. De gestructureerde manier van werken met de regelmatige begeleidingsmomenten en de procesondersteunende documenten spraken me aan. Verschillende richtlijnen over heel uiteenlopende onderwerpen waren beschikbaar voor adaptatie. Uiteindelijk koos ik voor "Fungal infections of the mouth". Het leek me een interessant onderwerp om verder uit te diepen. De kliniek is niet altijd even voor de hand liggend en het kan in verschillende patiëntenpopulaties, van jong tot oud, voorkomen. Tot op heden is er hiervoor geen goede Belgische praktijkrichtlijn beschikbaar.

2. Onderwerp

Orale schimmelinfectie, ook gekend als spruw, is een regelmatig voorkomende aandoening in de huisartsenpraktijk. De infectie wordt in de meeste gevallen veroorzaakt door een overgroei van een Candida soort. De meest voorkomende hiervan is de Candida albicans. De gist wordt in de mondholte aangetroffen bij 45-65% van gezonde kinderen en bij 30-55% van gezonde volwassenen.[2] Bij immuungecompromitteerde patiënten komen ook andere, meer zeldzame, schimmelinfecties voor, welke buiten het kader van dit onderzoek vallen. Overgroei wordt geassocieerd met lokale factoren zoals verminderde speekselvloed, inhalatiecorticosteroïden en systemische factoren zoals antibiotica, immuunsuppressiva en diabetes. Bij de meeste mensen blijft een onbehandelde orale schimmelinfectie voor maanden tot jaren bestaan tenzij de risicofactoren worden weggenomen of behandeld.[3]
Op de Intego databank zijn geen specifieke cijfers terug te vinden voor de ICPC-code S75.01 - Candidiasis mond/spruw, maar enkel voor de bredere code S75 – Candidiasis huid. We kunnen dus geen concrete epidemiologische cijfers vermelden voor de Belgische populatie. Wel is duidelijk dat deze aandoening de afgelopen jaren frequenter voorkomt, zoals wordt weergegeven door een toegenomen incidentie van candidiasis wereldwijd.[4]
Mogelijke verklaringen vinden we in veranderingen in de praktisering van de geneeskunde, bijvoorbeeld met de introductie van breedspectrum antibiotica en immuunsuppressiva en ook door frequenter voorkomen van morbiditeiten zoals diabetes.[5]
Orale candida kan in vier hoofdtypes worden onderverdeeld:
1) Pseudo-membraneuze candidiasis (de klassieke "spruw"): een wit beslag dat af te schrapen is waarna een erythemateuze achtergrond tevoorschijn komt. Te vinden op de slijmvliezen van wang, tandvlees, tong en keel.
2) Erythemateuze candidiasis: rode erosies op het harde of zachte palatum, dorsum van de tong of op de wangslijmvliezen.
3) Hyperplastische candidiasis: witte plaques die niet weg te schrapen zijn. Te vinden op tong, wangslijmvlies en palatum.
4)Angulaire cheilitis: rode laesies aan mondhoeken en vaak ter hoogte van prothese dragende stukken op het harde palatum.

3. Doelstelling

Het doel van onze studie is de huisarts van een actuele en toepasbare richtlijn over orale schimmelinfecties te voorzien die gebruikt kan worden in de dagelijkse praktijkvoering. Hiervoor passen we de Duodecim richtlijn over schimmelinfecties in de mond aan aan de huidige Belgische zorgcontext en de actuele beschikbare wetenschappelijke evidentie. We hebben ons geëngageerd om een thesis te maken die zowel voor ons als voor onze collega's interessant en praktisch toepasbaar is. Na goedkeuring door de leescommissie van EBPracticeNet zal deze richtlijn beschikbaar zijn voor alle zorgverleners met toegang tot EBPracticeNet.

Methodologie

Ebpracticenet stelt een handboek[6] ter beschikking voor HAIO's die meewerken aan het duodecim project: "Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim richtlijnen op Ebpracticenet.be". Het adaptatieproces bestaat uit verschillende fasen, onderverdeeld in een aantal stappen die systematisch doorlopen dienen te worden. Dit proces werd opgemaakt aan de hand van de "Adapte Manual and Resource Kit"[7].
Het proces van adaptatie verloopt in drie fases: de screeningsfase, de adaptatiefase en de implementatiefase. De eerste twee fasen werden met collega-HAIO Ali Zamani doorlopen en gestructureerd genoteerd in een gestandaardiseerde matrix in excel (zie link in Bijlage 1). In dit werkdocument werd elke uitkomst en beslissing gedocumenteerd zodat het nadien gemakkelijk kan worden gereconstrueerd en beoordeeld. Dit deel van het onderzoek komt overeen met een literatuurstudie en kritische beoordeling van de gevonden literatuur. We bekeken andere (inter)nationale richtlijnen waarmee we de aanbevelingen en onderbouwing van de oorspronkelijke Duodecim richtlijn vergeleken. De laatste versie van de Engelstalige Duodecim-richtlijn zit bijgevoegd in Bijlage 2. In de derde en laatste fase wordt de ontwikkelde richtlijn teruggekoppeld naar de dagelijkse praktijk. Uiteindelijk zal de inhoud van de praktijkrichtlijn beschikbaar worden gesteld voor huisartsen en andere zorgverleners via EBPracticeNet.

1. Screeningsfase

1.1 Stap 1: Definiëren van klinische vragen

Elke Duodecim-richtlijn is gestructureerd in een aantal categorieën die bepaalde thema's omvatten. Deze thema's moeten in een PIPOH vertaald worden. Dit acroniem staat voor:

- **P:** Patient population/disease characteristics
- **I:** Intervention(s) of interest
- **P:** Professionals targeted by the guideline
- **O:** Outcomes and endpoints to be taken into consideration
- **H:** Healthcare setting and context

Aan de hand van deze PIPOH worden de klinische vragen opgesteld. Met deze klinische vragen wordt de zoektocht gestart. Aanpak van orale schimmelinfecties bij immuungecompromitteerde patiënten of in een palliatieve setting valt buiten het bestek van ons onderzoek.

1.2 Stap 2: Zoeken naar relevante richtlijnen

In deze stap verrichtten we een systematische zoektocht naar relevante richtlijnen. We consulteerden hiervoor de volgende internationale databanken en bronnen: G-I-N (Guidelines International Network), Guideline.gov, NICE (National Institute for Health and Care Excellence), SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), NHS (National Health Service) Guideline finder, Guideline Central en Trip database. De volgende zoektermen werden hiervoor geformuleerd: fungal infection of the mouth, oral fungal infection, oral candida, oral candidiasis, candida, thrush, mouth diseases (MeSH) en oral pain. Voor achtergrondinformatie en Belgische bronnen werd met de termen orale schimmel, orale candida, candida, en schimmelinfectie mond gezocht op CDLH (Cebam Digital Library for Health), KCE (Federaal Kenniscentrum voor gezondheidszorg), HGR (Hoge Gezondheidsraad), Minerva, BCFI (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) en FOD volksgezondheid. Enkel artikels en richtlijnen in het Engels of Nederlands werden verder bekeken. De zoektocht gebeurde in augustus 2020.

1.3 Stap 3: Screenen van gevonden richtlijnen

De gevonden richtlijnen werden geïnventariseerd in de matrix en gescreend aan de hand van het abstract. Er werd nagegaan of de richtlijn een antwoord kon formuleren op de klinische vragen. Recente richtlijnen van organisaties met een gekende hoge kwaliteit primeerden. We hebben dan de gevonden richtlijn getoetst aan de items 7, 9 en 23 van de AGREE II. Dit is afzonderlijk door beide onderzoekers gedaan en dan vergeleken. Zo is er een algemene inclusie en exclusie van de richtlijnen tot stand gekomen.

1.4 Stap 4: Waarderen van gevonden richtlijnen

1.4.1 Stap 4.1: Evalueer richtlijnen met AGREE II

In stap 4.1 werden de weerhouden richtlijnen beoordeeld. Dit gebeurde aan de hand van het AGREE II-instrument (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation). Dit instrument is een hulpmiddel voor richtlijnmakers en -gebruikers om de methodologische kwaliteit van klinische richtlijnen te beoordelen. Het bestaat uit 23 items verdeeld over zes domeinen, gevolgd door twee globale scoringsitems ('Algemeen oordeel'). Elk domein beslaat een aparte dimensie van de kwaliteit van richtlijnen.[8] Elke richtlijn werd door beide onderzoekers onafhankelijk van elkaar beoordeeld. Scores werden vergeleken en indien ze niet overeenkwamen, werd een consensus gezocht. Tot en met deze stap werkte ik samen met Lotte Blocquiaux, de stappen nadien werden doorlopen met collega-Haio Ali Zamani.

1.4.2 Stap 4.2-4.6: Aanbevelingen inventariseren en waarderen op samenhang, courantheid en toepasbaarheid.

Voor elke klinische vraag werden de aanbevelingen uit zowel de oorspronkelijke Duodecim richtlijn als de geselecteerde richtlijnen in de matrix geregistreerd. Hierbij werd, indien beschikbaar, de evidentie en graad van aanbeveling vermeld. Randinformatie die niet tot de kern van de aanbeveling behoorde, werd in een apart tabblad genoteerd. De samenhang van de aanbevelingen werd op verschillende niveaus nagegaan:

- Consistentie tussen de zoekstrategie en de klinische vraag
- Consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten
- Consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling

Zo probeerden we te achterhalen of de auteurs hun geselecteerde bronnen en dus het onderbouwende bewijs correct interpreteerden en vertaalden in een aanbeveling. Vervolgens bekeken we of de geselecteerde richtlijnen nog up-to-date waren. Aan de hand van de PICO-elementen en bijbehorende MeSH termen werd systematisch gezocht naar nieuw verschenen literatuur. Deze zoektocht naar systematische reviews gebeurde volgens het watervalprincipe. Er werd eerst in de Cochrane databank en vervolgens in MEDLINE gezocht. Dan keken we na of de aanbevelingen in de Belgische zorgcontext konden worden toegepast. Hierbij werd rekening gehouden met de doelgroep, voorkeuren van patiënten, organisatie van de praktijk, terugbetalingsmodaliteiten, enz. Tot slot verifieerden we nog of er specifieke Belgische EBM-bronnen beschikbaar waren.

1.5 Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

In deze stap werd voor elke klinische vraag de aanbeveling en zijn onderbouwing geanalyseerd en vergeleken. Ook werd gekeken of de aanbevelingen toepasbaar waren in de Belgische zorgcontext. Zo kwamen we tot een inventarisatie van alle referenties die een invloed hebben gehad op de formulering van de al-dan-niet geadapteerde aanbevelingen. Op basis van deze analyse en vergelijking werd gekozen welke richtlijn overgenomen (adopteren), overgenomen met aanpassingen (adapteren) of niet overgenomen zou worden. Nadien werden de aanbevelingen vergeleken met de oorspronkelijke Duodecim richtlijn. Ten slotte werd aan de aanbevelingen een GRADE toegekend. Zie stap 7 voor een toelichting over de GRADE.

1.6 Stap 6: Nazicht door leescommissie

Na het doorlopen van de voorgaande stappen 1 t.e.m. 5 werd de voorlopige matrix voor een eerste evaluatie doorgestuurd naar de leescommissie van Ebpracticenet.

2. Adaptatiefase

2.1 Stap 7: Eerste versie opmaken

Met deze laatste fase is de matrix volledig afgewerkt. Onvolledige of verouderde aanbevelingen van de Duodecim richtlijn werden geadapteerd en een eerste versie van de nieuwe richtlijn werd opgemaakt. De al-dan niet geadapteerde aanbevelingen werden voorzien van een GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). GRADE omvat twee onderdelen. Enerzijds een beoordeling van de bewijskracht (letter) en anderzijds een beoordeling van de graad van aanbeveling (cijfer).[9,10] Een overzicht in Bijlage 3.

3. Implementatiefase

3.1 Stap 8: Peer review

De richtlijn werd ter beoordeling voorgelegd aan een groep van eindgebruikers en inhoudelijke experts. De groep bestond uit twee huisartsen, één klinisch bioloog, één MKA-arts, één tandarts en één NKO-arts die vanuit ons persoonlijk en professioneel netwerk zijn gecontacteerd.

Om tot een consensus te komen hebben we gebruik gemaakt van de modified Delphi methode. Dit is een manier om een collectieve mening van experten te identificeren via een online vragenlijst. De vragenlijst werd aan de hand van de antwoorden van de pannelleden elke ronde aangepast om zo een overeenstemming te bereiken. Dit werd gedaan totdat alle aanbevelingen werden aangenomen of verworpen. De aanbevelingen in de vragenlijst werden kwantitatief beoordeeld met behulp van een Likertschaal van één tot en met vijf, waarbij één: helemaal oneens en vijf: helemaal eens. Een aanbeveling werd aangenomen als 80% van de pannelleden een vier of een vijf als score gaf. Open vragen werden gesteld voor een kwalitatieve beoordeling. We hebben gekozen voor deze methode omwille van een aantal belangrijke redenen:

- De studies die de aanbevelingen onderbouwen zijn grotendeels van lage kwaliteit.
- Er is een diverse groep zorgverleners betrokken bij de diagnose en behandeling van orale schimmelinfecties, welke zich op geografisch verschillende locaties bevonden, en tijdens de corona pandemie ook gemakkelijker virtueel te bereiken waren.
- Een periode van 'considered thought' wordt ingebouwd: de experten worden op verschillende momenten geraadpleegd, waardoor ze hun uitspraken en suggesties kunnen wijzigen of zelfs terugtrekken.

Als leidraad voor het exacte verloop de consensusprocedure hebben we gebruikgemaakt van "Eerste hulp bij ... consensusmethoden: de Delphi-methode en de nominale-groepstechniek" [11] en "Rapport consensusprocedures toegepast in het kader van de ontwikkeling van een richtlijn".[12] De vragenlijst werd opgesteld in een Google form. Elk panellid vulde een informed consent en verklaring van mogelijke belangenconflicten in vooraleer hij mocht deelnemen aan het onderzoek. Deze documenten zijn respectievelijk terug te vinden in Bijlagen 4 en 5.

3.2 Stap 9: Finaal nazicht door de leescommissie

De geadapteerde richtlijn wordt tenslotte nog een laatste keer nagekeken door de leescomissie van EBPracticenet ter finale goedkeuring.

Resultaten

1. Literatuurstudie

In stap 1 hebben we zes klinische vragen geformuleerd die zes belangrijke onderdelen van de duodecim richtlijn bevatten. Deze thesis behandelt klinische vragen 1, 5 en 6. Vragen 2 t.e.m. 4 worden besproken in de thesis van collega-HAIO Ali Zamani.

Klinische vraag 1: Wat zijn predisponerende factoren voor orale schimmelinfecties?

P: Algemene bevolking
I: Aanwezigheid mogelijke predisponerende factoren (kunstgebit, immuundeficiëntie...)
P: Zorgverlener
O: Ontwikkelen van orale schimmelinfectie
H: Eerste lijn Belgische gezondheidszorg

Klinische vraag 2: Wat zijn de klinische manifestaties van orale schimmelinfecties?

P: Algemene bevolking
I: Symptomen van orale schimmelinfecties
P: Zorgverlener
O: Diagnose van orale schimmelinfectie
H: Eerste lijn Belgische gezondheidszorg

Klinische vraag 3: Wat is de differentiaal diagnose bij een patiënt met pijn en/of een brandend gevoel in de mond, niet te verklaren door een orale schimmelinfectie?

P: Patiënt met pijn en/of brandend gevoel in de mond
I: Kenmerken, klinische symptomen en tekens
P: Zorgverlener
O: Diagnose andere dan orale schimmelinfectie
H: Eerste lijn Belgische gezondheidszorg

Klinische vraag 4: Hoe stelt men de diagnose van orale schimmelinfecties?

P: Patiënt met pijn en/of brandend gevoel in de mond
I: Uitvoeren diagnostische test
P: Zorgverlener
O: Bevestigde diagnose van orale schimmelinfectie
H: Eerste lijn Belgische gezondheidszorg

Klinische vraag 5: Wat zijn de niet-medicamenteuze behandelopties bij orale schimmelinfecties?

P: Patiënt met orale schimmelinfectie
I: Niet-medicamenteuze behandeling
P: Zorgverlener
O: Duur van klachten, bijwerkingen
H: Eerste lijn Belgische gezondheidszorg

Klinische vraag 6: Wat zijn de medicamenteuze behandelopties bij orale schimmelinfecties?

P: Patiënt met orale schimmelinfectie
I: Medicamenteuze behandeling
P: Zorgverlener
O: Duur van klachten, bijwerkingen
H: Eerste lijn Belgische gezondheidszorg

Aan de hand van deze klinische vragen werd gezocht naar relevante richtlijnen. De zoektermen, het aantal hits en een korte toelichting bij de ruwe selectie worden weergegeven in Tabel 1. Er is gezocht van 4 augustus tot en met 25 augustus 2020. In totaal zijn er 1247 hits op de verschillende databanken. Na een eerste ruwe selectie bracht deze zoektocht zes richtlijnen op.

Tabel 1

Geconsulteerde databank	Zoektermen	Aantal hits	Commentaar (korte toelichting bij ruwe selectie)
G-I-N	Fungal infection of the mouth	0	
	Oral candidiasis	3	2 niet relevant, 1 VS 2009 2 niet relevant, 1 richtlijn, VS, 2009
	Mouth diseases (MeSH)	9	8 niet relevant, 1 Nederland 2010 ivm ondersteunende therapie kanker
	oral pain	3	1 australische richtlijn uit 1998, niet beschikbaar voor ons + 2 hits niet relevant voor onze zoekopdracht
	candida	2	1 duitse richtlijn momenteel in herziening dus nog niet beschikbaar + 1 hit niet relevant
Guideline.gov	"oral fungal infection"	295	overwegend korte health topics, geen richtlijnen, niets relevant voor onze zoekopdracht
CDLH	Fungal infection of the mouth	89	2 richtlijnen over orale candidiase wv 1 specifiek over kinderen, van Dynamed, laatste update in 2018 + richtlijn KCE over ondersteunende therapie bij kanker uit 2012 + 1 richtlijn ook van Dynamed specifiek over doseringen van Nystatine + verder niet relevant
NICE	oral fungal infection	7	geen relevante
	oral candida	3	geen relevante
	thrush	8	geen relevante
SIGN	oral candida	6	geen relevante
Evidence.nhs.uk	Fungal infection of the mouth	443	Enkele hits die zeker relevant leken o.b.v. titel meer telkens foutmelding dat deze enkel beschikbaar zijn voor de UK
	Fungal infection of the mouth vanaf 01/01/2015	264	Enkele hits die zeker relevant leken o.b.v. titel meer telkens foutmelding dat deze enkel beschikbaar zijn voor de UK
Trip Database	"oral fungal infection"	42	1 best practice van BMJ + ongoing trials, primary research (vooral i.v.m. kankerbehandelingen) dus niet relevant
KCE	orale schimmel	3	niet relevant
	orale candida	15	1 hit i.v.m. ondersteunende therapie bij kanker (idem gevonden via CDLH) + verder niet relevant
HGR-CSS	orale schimmel	20	geen relevante
	orale candida	7	geen relevante
Minerva	orale schimmel	0	
	orale candida	0	
	candida	1	geen relevante
BCFI farmaka archieven	orale schimmel	0	
	orale candida	0	
	candida	1	huidproblemen en huidverzorging bij ouderen, niet relevant
BCFI Formularium ouderenzorg	orale schimmel	10	1 relevant, NKO aandoeningen keel en mond: orale candidose (idem gevonden onder NKO-infecties)
	orale candida	10	zelfde resultaat als orale schimmel: 1 relevant: NKO aandoeningen keel en mond: orale candidose (idem gevonden onder NKO-infecties)
FOD Volksgezondheid	orale schimmel	4	geen relevante
	orale candida	0	
	schimmelinfectie mond	1	geen relevante
Guideline central	oral fungal infection	0	
	candida	1	geen relevante

Zoals in de methodiek uitgelegd, hebben we dan deze zes richtlijnen getoetst aan de items 7, 9 en 23 van de AGREE II (duidelijk beschreven wetenschappelijke methodologie, de sterktes en zwaktes van het bewijs en conflicterende belangen). Een overzicht van de richtlijnen vindt u terug in Tabel 2. Van de zes richtlijnen werd de richtlijn van BAPCOC (Belgian Antibiotic Policy Coordination Commission) initieel uitgesloten omdat deze enkel de behandeling van orale schimmelinfecties besprak. Later bleek deze echter nuttige info te bevatten over de medicamenteuze behandeling, specifiek voor de Belgische zorgcontext, en met een goede opsplitsing in leeftijdscategorieën. Gezien hier dus toch rekening mee werd gehouden bij het opstellen van de aanbevelingen, werd later in het proces een korte evaluatie van de methodologische kwaliteit uitgevoerd, zij het niet aan de hand van het hele proces van AGREE II.
De vijf overige richtlijnen werden weerhouden om verder te evalueren aan de hand van AGREE II.

Tabel 2

Richtlijntitel/titel Belgische EBM-informatie	Organisatie	Land	Publicatiejaar	Periode waarin naar literatuur werd gezocht	Geselecteerd
Fungal infections of the mouth	Duodecim publishing company	FI	2020		ja
Oral Candidiasis	Dynamed	VS	1995 - laatste update 30/11/2018	1995 - 30/11/2018	ja
Oral Candidiasis in Infants	Dynamed	VS	1995 - laatste update 30/11/2018	1995 - 30/11/2018	ja
BMJ Best practice oral candidiasis	BMJ Group	UK	Laatste update18/10/2019		ja
Orale candidose	BAPCOC	BE	2021	3/31/2017	nee
Candida - oral	CKS	UK	2003 - laatste update 9/2019	06/2013 - 04/2017	ja

In de volgende stap werden de weerhouden richtlijnen gewaardeerd aan de hand van AGREE II. Deze waardering zit bijgevoegd in Bijlage 6. Algemeen scoorden ze allen vrij goed. Er waren een paar scores die initieel niet goed overeen kwamen bij vergelijking tussen de twee onderzoekers, maar er werd al snel een consensus gevonden. Voor de richtlijnen van Dynamed en BMJ (British Medical Journal) was er enkel een algemene beschrijving van de methodologie beschikbaar, maar dus geen specifieke voor de nagekeken richtlijn. Dit vonden we toch een grote beperking. Uiteindelijk kwam de Candida - oral richtlijn van Prodigy[13] er als methodologisch beste richtlijn uit.

2. Adaptatie tot een proefversie van de richtlijn

Voor het opstellen van de nieuwe richtlijn werd uiteindelijk met drie belangrijke bronnen gewerkt:

1. De oorspronkelijke Duodecim richtlijn "Fungal infections of the mouth" (2020, Bijlage 2)
2. De Prodigy richtlijn "Candida – oral" (2017)[13]
3. De Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de dagelijkse praktijk – hoofdstuk "Orofaryngeale candidose" (2021)[14]

Het is belangrijk te vermelden dat de auteurs van de Duodecim richtlijn voor alle aanbevelingen in hun geheel refereren naar twee bronnen.[15,16] Er is geen specifieke zoekstrategie vermeld. Voor een beoordeling op vlak van inhoud, courantheid, samenhang en toepasbaarheid is er dus onvoldoende informatie beschikbaar.
In de Prodigy richtlijn wordt enkel een algemene zoekstrategie vermeld, die alle klinische vragen overkoepelt. De zoektoch gebeurde op Medline met de volgende zoektermen: Candidiasis, Oral/ (mucosal adj candida).tw. (candida OR candidal OR candidiasis OR candidoses OR candidosis OR moniliasis OR thrush).tw AND (oral or oropharyngeal or oro-pharyngeal or oropharynx or mouth).tw. Deze zijn breed geformuleerd, maar consistent met de klinische vragen. Enkel Engelstalige literatuur werd weerhouden. De laatste herziening van de Prodigy richtlijn gebeurde in september 2019. Er zijn sinds deze herziening nog enkele kleine studies gepubliceerd, maar de algemene info uit de kernaanbevelingen is zeker nog up-to-date. Zij gebruiken ook de principes van GRADE en AGREE II om de kwaliteit van respectievelijk gepubliceerde onderzoeken en gepubliceerde richtlijnen te beoordelen. Er werd geen gebruik gemaakt van evidence tabellen.
De BAPCOC-gids staat voor een rationeel antibioticagebruik, met oog voor juiste indicatiestelling en correct gebruik. De gids is gebaseerd op bestaande richtlijnen van goede kwaliteit, aangevuld met systematische literatuurreviews. Hun methodologie staat duidelijk beschreven op de website van het BCFI. Elke opgestelde aanbeveling werd uitvoerig besproken in de auteursgroep, dan nagelezen en becommentarieerd door experten en tenslotte doorgenomen door een validatiecommissie. Ook zij kennen aan de indicaties en aanbevelingen een GRADE toe. Dit gebeurde niet voor de keuze van antibiotica gezien dit vooral bepaald wordt op basis van bacteriologische gegevens i.v.m. lokale-resistentie- of gevoeligheidscijfers. Het is dus zeker interessant om met deze aanbevelingen rekening te houden, gezien zij een inkijk geven in de Belgische context. Een laatste update gebeurde nog maar recent in 2021. Specifiek voor het hoofdstuk "Orofaryngeale candidose" verwijst men naar vijf bronnen.[3, 16-19] Zij zijn op één bron na allen courant en consistent met de geformuleerde aanbevelingen. Men verwijst namelijk naar de transparantiefiche dermatomycosen[16], maar hierin wordt geen melding gemaakt van orale schimmelinfecties.
Om na te gaan of er sinds de publicatie en laatste update van deze richtlijnen nog nieuwe studies verschenen, werd steeds een nieuwe zoektocht op Cochrane en Medline verricht.
Hieronder ziet u per klinische vraag de kernaanbevelingen van de verschillende richtlijnen met telkens een korte toelichting over hun inhoud en wetenschappelijke onderbouwing. De details van deze fase van het onderzoek zijn terug te vinden via de link naar de matrix in Bijlage 1.

2.1 Klinische vraag: Wat zijn predisponerende factoren voor orale schimmelinfecties?

Duodecim aanbeveling:

- Local predisposing factors include the lack of normal bacterial flora in newborn babies, poor oral hygiene in denture wearers, reduced salivation, smoking and inhaled glucocorticoids.
- Systemic predisposing factors include antibiotics, diabetes, Down syndrome, APECED (autoimmune polyendocrinopathy-candidosis-ectodermal dystrophy, advanced cancer, immunodeficiency, immunosuppressive therapy and radiotherapy around the salivary gland area.

In de oorspronkelijke Duodecim richtlijn somt men bondig een aantal lokale en systemische predisponerende factoren op. Er werd geen grade of recommendation toegekend.

Prodigy aanbeveling:

- Extremes of ages — due to immature or weakened immunity. In addition, elderly people are more likely to have reduced salivary flow (xerostomia).
- Immunocompromise or systemic immunosuppression. This covers a wide spectrum of conditions, including:
    - Haematological cancer (for example acute leukaemia).
    - Chemotherapy and radiotherapy (for the treatment of cancer).
    - HIV infection and AIDS.

- Recent or concurrent use of drugs that promote candidal growth, particularly broad spectrum antibiotics and inhaled or oral corticosteroids.
- Diabetes mellitus (types 1 and 2) — chronic hyperglycemia is associated with impaired wound healing and higher susceptibility to infections.
- Other endocrine disorders or disturbances, including undiagnosed hypo-endocrine states (such as hypothyroidism or Addison's disease), and pregnancy — due to reduced effectiveness of the immune response.
- Dental prostheses — possibly due to enhanced adherence of Candida to the acrylic, ill-fitted appliances, decreased saliva flow under the denture surfaces, or inadequate hygiene.
- Poor dental hygiene — expert opinion in a review article is that regular oral and dental hygiene with periodic oral examination will prevent most cases of oral candidiasis
- Local trauma, including mucosal irritation.
- Smoking — this is regarded as a significant cause of oral candidiasis, particularly median rhomboid glossitis, and smoking cessation alone may clear infection in these people.
- Poor diet — unbalanced dietary intake of refined sugars, carbohydrates, and dairy products (containing high content of lactose) might serve as growth enhancers by reducing the pH levels and hence favouring overgrowth of Candida.
- Nutritional deficiency — iron is the most common deficient essential micronutrient implicated in the colonization of Candida, as iron deficiency diminishes the fungistatic action of transferrin and other iron-dependant enzymes. Other nutrients frequently deficit in chronic candidiasis include essential fatty acids, folic acid, vitamins A, B6, and B12, magnesium, selenium, and zinc.
- Impaired salivary function — reduced or absent salivation can predispose to oral candidiasis, as the antimicrobial proteins in saliva prevent candidal overgrowth.

Ook de Prodigy richtlijn geeft een antwoord op deze klinische vraag, zij het iets uitgebreider dan de oorspronkelijke Duodecim richtlijn. Het is een lange opsomming van risicofactoren, wat niet vlot leest. De aanbevelingen komen grotendeels overeen. Enkele elementen zoals slecht dieet en nutritionele deficiëntie zijn niet vermeld in de Duodecim richtlijn, maar gezien de beperkte onderbouwing lijkt het ons geen meerwaarde om dit aan de nieuwe richtlijn toe te voegen.
Er is geen grade of recommendation of niveau van evidentie vermeld, bovenstaande info is gebaseerd op expert opinion in een groot aantal studies. Iets verder in de richtlijn bespreekt men wel de epidemiologie van orale candidiasis, waarbij duidelijk wordt dat de incidentie sterk toeneemt bij aanwezigheid van risicofactoren zoals immuunsupressie, diabetes mellitus, dragen van een kunstgebit of roken.
Er zijn sinds de laatste herziening van de richtlijn in 2019 geen relevante nieuwe systematic reviews of RCT's verschenen die een antwoord geven op deze klinische vraag. Gezien het hier een set risicofactoren betreft, is de vraag of de aanbeveling toepasbaar is in de Belgische zorgcontext, niet echt geschikt. In België vinden we uiteraard zeker gelijkaardige risicofactoren terug. Er waren verder geen Belgische bronnen beschikbaar.
Gezien alle belangrijke elementen op een bondige manier in de Duodecim richtlijn vermeld waren, hebben we ervoor gekozen deze ongewijzigd over te nemen ("adopteren"). De meeste onderbouwende studies zijn literatuurstudies, niet gebaseerd op onderliggende grote of kwaliteitsvolle studies. Er is geen vermelding van sensitiviteit/specificiteit of effectgrootte. Het betreft hier een sterke aanbeveling ("1") met een matige kwaliteit van bewijs ("B")

Proefversie nieuwe aanbeveling*:

- Lokale predisponerende factoren zijn onder meer het ontbreken van normale bacteriële flora bij neonaten, slechte mondhygiëne bij een kunstgebit, verminderde speekselvloed, roken en inhalatiecorticosteroïden. *(GRADE 1B)*
- Systemische predisponerende factoren zijn onder meer antibiotica, diabetes, het syndroom van Down, APECED (auto-immune polyendocrinopathy-candidosis-ectodermal dystrophy), gevorderde kanker, immunodeficiëntie, immuunsuppressieve therapie en radiotherapie rond het speekselkliergebied. *(GRADE 1B)*

*geen wijzigingen ten opzichte van originele Duodecim richtlijn

2.2 Klinische vraag: Wat zijn de niet-medicamenteuze behandelopties bij orale schimmelinfecties?

Duodecim aanbeveling:
If only possible, treatment is always based on the elimination of local and systemic factors that predispose the patient to candidal infections.
In patients wearing dentures, rebasing or renewal of these should be considered. Dentures should be daily brushed using e.g. a dishwashing liquid, taken out of the mouth for the night and stored dry. During the antifungal medication, the dentures should be disinfected daily, then once a week. Possible disinfectant agents to be used: 0.2% chlorhexidine solution, 0.02% sodium hypochlorite solution, or effervescent denture cleansing tablets. After 15–30 min of disinfection the dentures are carefully rinsed with water.

De Clinical Practice Guideline for the Management of candidiasis formuleert de volgende aanbeveling: "For denture-related candidiasis, disinfection of the denture, in addition to antifungal therapy is recommended (strong recommendation; moderate-quality evidence).[15] Er wordt voor deze aanbeveling ook verwezen naar de systematische review van Caroline Pankhurst: Candidiasis (oropharyngeal).[3] In deze studie bekeek men de resultaten van 4 RCT's. Het is niet duidelijk of gebitshygiëne of verwijderen van het vals gebit gedurende de nacht het risico op ontwikkelen van een orale schimmelinfectie verminderd. Bij de behandeling van een bestaande infectie is er echter, hoewel beperkt, bewijs dat dagelijkse desinfectie van het kunstgebit de symptomen kan verminderen. Welk antimicrobieel middel hiervoor gebruikt moet worden, wordt niet gespecifieerd. Er werd geen grade of recommendation toegekend aan de oorspronkelijke Duodecim aanbeveling.

Prodigy aanbeveling:
Scenario: children from birth to 15 years, not immunocompromised
- If the child can be managed in primary care: Exclude risk factors for oral candidiasis
- Give appropriate lifestyle advice to aid healing and prevent recurrence. In particular:
    - Advise on good dental hygiene.
    - If the child is using an inhaled corticosteroid, advise the following: good inhaler technique; rinsing the mouth with water (or cleaning the teeth) after inhalation, to remove any drug particles; using a spacer device to reduce the impaction of particles in the oral cavity; and stepping down the dose of inhaled corticosteroid when appropriate.

Scenario: from age 16 years onwards, not immunocompromised, including people who have diabetes, use inhaled corticosteroids, or wear dentures
- If the person can be managed in primary care: Exclude risk factors for oral candidiasis
- Give appropriate lifestyle advice to aid healing and prevent recurrence. In particular:
    - Advise on good dental hygiene.
    - If the person is a smoker, offer advice on smoking cessation.
    - If the person is using an inhaled corticosteroid, advise the following: good inhaler technique; rinsing the mouth with water (or cleaning the teeth) after inhalation, to remove any drug particles; using a spacer device to reduce the impaction of particles in the oral cavity; and stepping down the dose of inhaled corticosteroid when appropriate.
    - If the person wears dentures, advise them to: Leave the dentures out for at least 6 hours in each 24-hour period to promote healing of the gums. If the gums are inflamed, they may benefit from the dentures being left out for longer. Clean dentures by brushing and then soaking them in a disinfectant solution (for example chlorhexidine or hexetidine) overnight. The dentures can be soaked in any solution marketed to sterilize baby's bottles (providing the dentures contain no metal). Allow the dentures to air-dry after disinfection — this also kills adherent Candida. Brush the mucosal surface regularly with a soft brush. See a dentist to correct ill-fitting dentures.
    - If the person has diabetes, review diabetic control and manage accordingly, particularly if there are recurrent episodes of oral candidiasis.

In de Prodigy richtlijn bespreekt men in meer detail wat het elimineren van risicofactoren inhoudt: goede gebitshygiëne, rookstop, correct gebruik van inhalatiecorticosteroïden en een goede glycemiecontrole bij diabetespatiënten. Ook bovenstaande aanbevelingen zijn gebaseerd op expert opinion en er is wederom geen grade of recommendation vermeld. Er is consistentie tussen de geselecteerde evidentie, de interpretatie en samenvatting hiervan en de uiteindelijke formulering. Er zijn sinds 2019 geen nieuwe gerandomiseerde studies of systematische reviews meer verschenen over niet-medicamenteuze behandelopties.

BCFI – BAPCOC 2021:
Bij volwassenen dienen onderliggende oorzaken (vb. slechte hygiëne kunstgebit) behandeld te worden om tot duurzame genezing te komen.

Het komt er in de verschillende richtlijnen dus op neer dat eliminatie van onderliggende risicofactoren de basis is van een goede behandeling.

Proefversie nieuwe aanbeveling*:
Indien mogelijk is de behandeling altijd gebaseerd op de eliminatie van lokale en systemische factoren die de patiënt predisponeren voor candida-infecties. (*GRADE 1C*)
Bij patiënten met een kunstgebit moet aanpassing of vernieuwing overwogen worden. Het kunstgebit moet dagelijks geborsteld worden met bv. een afwasmiddel, en voor de nacht uit de mond genomen en droog bewaard worden. Tijdens een antischimmelbehandeling met geneesmiddelen moet het kunstgebit dagelijks gedesinfecteerd worden, daarna eenmaal per week. Deze ontsmettingsmiddelen mag men gebruiken: 0.2% chloorhexidineoplossing, 0.02% natriumhypochlorietoplossing of bruistabletten voor tandreiniging. Spoel het kunstgebit (de prothese) na 15-30 minuten desinfectie zorgvuldig met water. (*GRADE 1B*)
*geen wijzigingen ten opzichte van originele Duodecim richtlijn

2.3 Klinische vraag: Wat zijn de medicamenteuze behandelopties bij orale schimmelinfecties?

Duodecim aanbeveling:
Topical drug therapy (the most recommended); treatment is continued for at least one week after the symptoms have disappeared (the prescription can be written for e.g. 4 weeks)
- Nystatin oral suspension (100 000 IU/ml) 1–5 ml 3–4 times daily
- Miconazole 20 mg/g or 2% oral gel, 2.5 ml every 6 hours (may require special permit)
- Amphotericin B 10 mg lozenges, 1 tablet 4 times daily; duration of treatment usually about 2 weeks, which may be extended, as required, according to the clinical picture (may require special permit)

Systemic drug therapy (recommended for prophylaxis (*1) in patients receiving cancer treatment; may also be somewhat more effective in the treatment (*2) of oral fungal infections)
- Primarily fluconazole 200–400 mg once on the first day, then 100–200 mg once daily for 1–2 weeks

De Clinical Practice Guideline for the Management of candidiasis formuleert de volgende relevante aanbevelingen over topische behandeling:
- "For mild disease miconazole mucoadhesive buccal 50-mg tablet applied to the mucosal surface over the canine fossa once daily for 7–14 days is recommended" (strong recommendation; high-quality evidence).
- "Alternative for mild disease includes nystatin suspension (100 000 U/mL) 4–6 mL 4 times daily, for 7–14 days is recommended" (strong recommendation; moderate-quality evidence).

In dezelfde richtlijn beveelt men bij milde tot ernstige ziekte systemische behandeling aan: For moderate to severe disease, oral fluconazole, 100–200 mg daily, for 7–14 days is recommended (strong recommendation; high-quality evidence).[15]
In de systematische review van Caroline Pankhurst lezen we: "Both miconazole and fluconazole seem more effective than nystatin at increasing rates of clinical cure of oral candidiasis in immunocompetent infants (moderate-quality evidence)." De kwaliteit van het bewijs is matig omdat de onderbouwende RCT's noch geblindeerd, noch placebo-gecontroleerd waren. Over topische behandeling bij volwassenen en systemische behandeling bij immuuncopetente personen wordt in deze studie niets vermeld.[3] Profylaxe bij patiënten die een kankerbehandeling ondergaan, wordt niet besproken in onze thesis.
In België is er geen speciale vergunning nodig voor miconazole orale gel. Amfotericine B wordt in België alleen gebruikt bij ernstige en veralgemeende infecties met gevoelige schimmels of gisten (dus tweede lijn). Het is alleen beschikbaar als lipidencomplex of in liposomen.[20]

Prodigy aanbeveling:
Scenario: children from birth to 15 years, not immuncompromised Prescribe topical antifungal treatment for 7 days.
- Offer miconazole oral gel first-line for children aged 4 months and over (unlicensed for use in a child aged younger than 4 months, or 5–6 months for an infant born pre-term).
- If miconazole oral gel is unsuitable, offer oral nystatin suspension (unlicensed for use in neonates).

Scenario: from age 16 years onwards, not immunocompromised, including people who have diabetes, use inhaled corticosteroids, or wear dentures.

- If the infection is mild and localized, prescribe topical antifungal treatment for 7 days.
  - Offer miconazole oral gel first-line.
  - If miconazole is unsuitable, offer nystatin suspension.
- If the infection is extensive or severe, consider one of the following:
  - Prescribe oral fluconazole 50 mg a day for 7 days.

Bovenstaande Prodigy aanbevelingen zijn gebaseerd op expert opinion en er is geen grade of recommendation vermeld. Voor zover beoordeelbaar (niet alle studies zijn online volledig terug te vinden) is de geselecteerde evidentie consistent met de interpretatie en samenvatting van de auteurs. De studies waarnaar verwezen wordt, zijn heterogeen. Er ontbreken goede, placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studies en de studies zijn voornamelijk gebeurd bij zuigelingen gezien de hogere prevalentie in deze populatie. Sinds de laatste herziening van deze richtlijn, verscheen er één nieuwe systematic review en meta-analyse die het effect van probiotica op orale schimmelinfecties evalueert.[21] De geselecteerde studies zijn echter beperkt in aantal, heterogeen en er is een aanzienlijk risico op bias. Verder verschenen er een aantal kleine RCT's die nieuwere behandelmethoden zoals fotodynamische therapie en essentiële olie van kaneel onderzoeken.[22-24] De nieuwe evidence is dus niet sterk genoeg om mee te nemen naar de neiuwe aanbevelingen.

BCFI – BAPCOC 2021:

- Indien behandeling nodig geacht wordt omwille van pijn of voedingsproblemen, is **lokale behandeling** de eerste keuze (GRADE 1B). Bij therapiefalen kan **systemische** behandeling overwogen worden (GRADE 1B). Zuigelingen jonger dan 1 maand worden in dat geval verwezen naar de pediater.
- **spruw bij zuigelingen en kinderen**

1. **lokale behandeling**
   Hoewel miconazol orale gel effectiever is dan nystatine orale suspensie, is het gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 maanden wegens een klein risico op verstikkingsgevaar.
   - < 6 maanden: ***nystatine orale suspensie***
     - 4 ml per dag in 4 giften tot 1 week na verdwijnen van de letsels
   - > 6 maanden: ***miconazol orale gel***
     - 4 applicaties van 1,25 ml per dag tot 1 week na verdwijnen van de letsels (de gel met de vinger goed uitsmeren over de slijmvliezen, niet tot aan het weke verhemelte)
2. **systemische behandeling**
   - ***fluconazol oraal***
     - 3 mg/kg/dag gedurende 7 dagen (bij zuigelingen vanaf 1 maand)

- **stomatitis bij immuuncompetente volwassenen**

- **Lokale behandeling**
  - ***miconazol orale gel***
    - 4 applicaties van 2,5 ml per dag tot 1 week na verdwijnen van de letsels
  - alternatief, maar minder effectief: ***nystatine orale suspensie***
    - 6 ml per dag in 4 giften tot 1 week na verdwijnen van de letsels
- **Systemische behandeling**
  - ***fluconazol oraal***
    - dag 1: 200 mg in 1 gift. Verder 100 mg per dag in 1 gift gedurende 7 tot 21 dagen volgens klinische evolutie.
  - bij atrofische candida stomatitis ten gevolge van kunstgebit: ***fluconazol oraal***
    - 50 mg per dag in 1 gift gedurende 14 dagen

Het belangrijkste om bij deze aanbevelingen te vermelden, is dat men miconazole orale gel afraadt bij kinderen onder de leeftijd van zes maanden (ten opzichte van 4 maanden in de Prodigy richtlijn en geen onderscheid in leeftijd in de Duodecim richtlijn) wegens een klein risico op verstikkingsgevaar. Verder komen ze goed overeen met de andere richtlijnen.
De voorkeur gaat uit naar lokale behandeling omdat dit algemeen minder bijwerkingen heeft en minder kans op interacties met andere geneesmiddelen.

Proefversie nieuwe aanbeveling*:
Topische behandeling is het meest aanbevolen. De behandeling wordt gedurende minstens een week voortgezet nadat de symptomen verdwenen zijn. (*GRADE 1B*)

- Geef kinderen onder de leeftijd van 6 maanden Nystatine orale suspensie (100 000 IE/mL) 1-5mL 3-4 keer per dag. (*GRADE 1B*)
- Geef kinderen ouder dan 6 maanden en volwassenen miconazol 20mg/g of 2% orale gel, 2,5mL elke 6 uur. (*GRADE 1B*)

Systemische medicatie zou wat effectiever kunnen zijn bij de behandeling van orale schimmelinfecties. (*GRADE 1C*)

- We suggereren dan fluconazol 200-400mg eenmaal op de eerste dag, daarna 100-200mg eenmaal daags gedurende 1-2 weken. (*GRADE 2C*)

* wijzigingen ten opzichte van originele Duodecim richtlijn:

- Amfotericine B weggelaten gezien in België niet beschikbaar voor topische behandeling
- Profylaxe bij patiënten die een kankerbehandeling ondergaan wordt niet besproken
- Topische behandeling opgedeeld in leeftijdscategorieën

3. Implementatie: Peer review

Initieel werd er ook een tandarts in het expertenpanel geïncludeerd, maar deze gaf aan weinig ervaring te hebben met de diagnose en behandeling van orale schimmelinfecties. We deden korte navraag bij twee tandartsen die we uit ons eigen netwerk contacteerden. Ook zij gaven aan weinig kennis te hebben orale schimmelinfecties. Daarom werden de antwoorden van de tandarts niet geïncludeerd. De proefversie van de nieuwe aanbevelingen werd uiteindelijk door vijf artsen beoordeeld. De opgestelde vragenlijsten (beperkt tot mijn klinische vragen, de nadere kan u terugvinden in de thesis van Ali Zamani) vindt u in Bijlage 7 (Ronde 1) en Bijlage 8 (Ronde 2). Een overzicht van de commentaren kan u terugvinden via de link in Bijlage 9. Stelling zes komt overeen met de proefversie van de eerste aanbeveling , stelling zeven met de tweede, enzovoort.
Eerst werd er gepolst naar de vertrouwdheid van de artsen met het diagnosticeren en behandelen van orale schimmelinfecties. Algemeen kunnen we stellen dat ze hiermee redelijk tot zeer vertrouwd waren. Eén arts gebruikte hiervoor geen richtlijnen, de anderen deden beroep op verschillende Belgische en Nederlandse bronnen zoals BCFI (BAPCOC), farmacotherapeutisch kompas, huidziekten.nl, NHG (Nederlands HuisartsenGenootschap) en Kind en Gezin. De klinisch bioloog verwees ook naar de NVMM (Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie).
Enkel de voornaamste aanbevelingen of die met een belangrijke aanpassing, werden voorgelegd aan de pannelleden. Omwille van deze reden werd de proefversie van de eerste aanbeveling (risicofactoren) niet opgenomen in de peer review. Hieronder vindt u een overzicht van de proefversies van de aanbevelingen die wel door de panelleden beoordeeld werden, met een korte toelichting over hun feedback bij de twee vragenrondes.

1. **Proefversie aanbeveling:**

    - Ronde 1: Topische behandeling is het meest aanbevolen. De behandeling wordt gedurende minstens een week voortgezet nadat de symptomen verdwenen zijn.

        Deze aanbeveling kreeg onmiddellijk van alle artsen een 4/5 of 5/5. De gemiddelde score was 4,4/5. Een van de artsen suggereerde om toe te voegen dat de maximale behandelduur 14 dagen bedraagt. Dit vanuit de idee dat een ongecompliceerde orale candidose doorgaans na 14 dagen lokale behandeling genezen is. Hij zou dan de patiënt na 14 dagen terugzien ter evaluatie en bij onvoldoende respons de therapie aanpassen. We hebben ervoor gekozen om dit niet toe te voegen aan de aanbeveling gezien dit de visie en ervaring van één arts betreft.

2. **Proefversie aanbeveling:**

    - Ronde 1: Geef kinderen onder de leeftijd van 6 maanden Nystatine orale suspensie (100 000 IE/mL) 1-5mL 3-4 keer per dag.

        Twee artsen scoorden deze aanbeveling een 3/5. Eén maakte de algemene opmerking dat in zijn ervaring heel lage dosissen reeds volstaan voor een adequate behandeling, zonder concrete dosissen te vernoemen. De andere arts behandelde in overeenstemming met de

dosages van het kinderformularium: tot en met de leeftijd van één jaar 400.000 - 800.000 IE/dag in 4 doses en vanaf één jaar 1.600.000 – 2.400.000 IE/dag in 4 doses.[25]

- Ronde 2: Geef kinderen onder de leeftijd van 6 maanden Nystatine orale suspensie (100 000 IE/mL) **1-2mL 4 keer per dag**.

  Rekening houdend met de feedback van de panelleden werd de marge van de dosis Nystatine verlaagd. De gemiddelde score na deze aanpassing bedroeg 4,2 en de aanbeveling werd aanvaard.

3. Proefversie aanbeveling:

- Ronde 1: Geef kinderen ouder dan 6 maanden en volwassenen miconazol 20mg/g of 2% orale gel, 2,5mL elke 6 uur.

  Ook deze aanbeveling scoorde initieel niet zo goed met als voornaamste opmerking dat de dosis voor jonge kinderen te hoog is. Twee artsen suggereerden in overeenstemming met BAPCOC en farmacotherapeutisch kompas nog op te splitsen in jonger of ouder dan twee jaar.

- Ronde 2: Geef kinderen van **6 maanden tot 2 jaar** miconazol 20mg/g of 2% orale gel, **1,25mL** elke 6 uur. Geef kinderen **ouder dan 2 jaar en volwassenen** miconazol 20mg/g of 2% orale gel, **2,5mL** elke 6 uur.

  Ook deze aanbeveling scoorde beter na aanpassing met een gemiddelde van 4,2/5 en werd zo aanvaard.

4. Proefversie aanbeveling:

- Ronde 1: Systemische medicatie zou wat effectiever kunnen zijn bij de behandeling van orale schimmelinfecties. We suggereren bij therapiefalen fluconazol 200-400mg eenmaal op de eerste dag, daarna 100-200mg eenmaal daags gedurende 1-2 weken.

  In ronde 1 scoorde deze aanbeveling drie keer 5/5, maar ook één keer 2/5 en één keer 3/5. Men merkt op:

  - Moet bij therapiefalen de diagnose geherevalueerd worden en is er bijkomende diagnostiek nodig?
  - Enkel systemische behandeling bij recidieven of immungecdompromiteerde patiënten zoals beschreven in de Nederlandse Swab guideline.[26]

- Ronde 2: Systemische medicatie zou wat effectiever kunnen zijn bij de behandeling van orale schimmelinfecties. We suggereren dit in de volgende situaties: recidiverende infectie, uitgebreide of ernstige infectie, of therapiefalen waarbij de diagnose reeds met een wisser bevestigd werd. We suggereren dan fluconazol 200-400mg eenmaal op de eerste dag, daarna 100-200mg eenmaal daags gedurende 1-2 weken.

  De aanbeveling scoorde in ronde 2 gemiddeld 4,6/5 voor inhoud en 4,4/5 voor formulering. Eén arts vermeld hier nog als nieuwe opmerking over de formulering dat hij “systemische medicatie is effectiever” in plaats van “zou effectiever zijn” zou gebruiken. We hebben deze suggestie niet overgenomen gezien de onderliggende bewijskracht voor de effectiviteit van systemische medicatie ten opzichte van topische medicatie bij milde infecties niet sterk is.

Discussie

1. Belangrijkste bevindingen

De oorspronkelijke Duodecim richtlijn was op sommige vlakken niet concreet toepasbaar in de dagelijkse praktijkvoering. De gebruiker zoekt de info meestal op tijdens een consultatie en moet dus snel een duidelijke aanbeveling kunnen terugvinden. Een herziening en adpatatie was dus zeker zinvol. Het opstellen van een PIPOH was een interessant hulpmiddel om dit proces te starten en de zoektocht in databanken af te grenzen. De literatuurstudie leverde vijf richtlijnen op. De Prodigy richlijn "Candida-Oral" had de beste methodologische kwaliteit. Er werd ook rekening gehouden met de aanbevelingen van de Belgische BAPCOC-antibioticagids.
Er is over dit onderwerp echter weinig onderbouwende kwaliteitsvolle evidence. Orale schimmelinfecties zijn een frequent probleem maar zorgen algemeen voor weinig morbiditeit en mortaliteit in de eerste lijn. Er was vaak onzekerheid over kwaliteit van bewijs en de sterkte van aabeveling. Dit wordt weergegeven door de lage GRADE-scores. Auteurs baseren hun aanbevelingen al dan niet op een goede wetenschappelijke onderbouwing. Het is dan ook belangrijk te beseffen dat richtlijnen een zekere houvast kunnen bieden, maar steeds kritisch moeten bekeken worden.
De belangrijkste adaptatie was het opsplitsen van de medicamenteuze behandeling in verschillende leeftijdscategorieën. Tijdens de peer review kregen we feedback op een proefversie van de nieuwe aanbevelingen. De meeste opmerkingen gingen over de dosages van de topische behandeling en over concrete indicatiestelling voor het starten van systemische therapie. Er was dus ook bij de pannelleden nog nood aan een verdere verduidelijking en concretisering van de aanbevelingen.

2. Sterktes

Een Duodecim adaptatie is een gestandaardiseerd en gestructureerd proces dat wordt begeleid door ervaren onderzoekers van EBPracticeNet. Dit is waarschijnlijk de belangrijkste sterkte. Er werd gewerkt met goed geformuleerde klinische vragen om vooraf duidelijk een onderwerp af te lijnen. Zo konden we vlot een zoektocht in de literatuur uitvoeren. De ADAPTE procedure werd systematisch doorlopen waardoor we als onervaren onderzoekers toch op een wetenschappelijk onderbouwde manier te werk konden gaan.
Tijdens de peer review werd ons onderzoek gevalideerd door artsen met kennis over orale schimmelinfecties. We kregen waardevolle feedback en konden zo onze aanbevelingen nog verder verbeteren. We gebruikten hiervoor de Delphi methode, waardoor er op een snelle en efficiënte manier een consensus kon worden bereikt.

3. Beperkingen

Een beperking zou kunnen zijn dat zowel ik als voor collega-HAIO Ali Zamani onervaren zijn in het aanpassen van een richtlijn. Ondanks de gestructureerde opzet van het adaptatieproces, moesten er regelmatig keuzes gemaakt worden over het al dan niet weerhouden van bepaalde info, wat een bias kan veroorzaken. Mogelijks hebben we niet alle evidence teruggevonden en de gevonden wetenschappelijke bewijzen niet steeds correct geïnterpreteerd. Er waren begeleidingsmomenten en er werd regelmatig feedback gevraagd aan onze promotor Marc Van Nuland en aan Nicolas Delvaux, maar er werd doorgewerkt zonder tussentijdse feedback van de leescommissie.
Niet alle vragen waarmee een huisarts deze richtlijn raadpleegd, zullen beantwoord worden. Aanpak van orale schimmelinfectie bij patiënten met een imuundeficiëntie, patiënten onder immuunsuppresieve therapie en in een palliatieve setting werden in deze thesis niet besproken. De reden hiervoor is dat we het project niet te uitgebreid wilden maken en de aanbevelingen duidelijk wilden aflijnen.
Al de richtlijnen die we tijdens onze literatuurstudie vonden, beperken zicht tot orale Candida. Dit is de meest voorkomende schimmelinfectie, zeker in onze geselecteerde populatie van patiënten zonder immuundeficiëntie. Er zijn echter veel meer schimmelsoorten die een orale infectie kunnen veroorzaken. Hierover hebben we dus geen bijkomende info kunnen vermelden.
Verder hebben we voor de peer review slecht een beperkt aantal artsen gecontacteerd en was er weinig tijd tussen de twee vragenrondes. We hebben niet op voorhand onderzocht hoe vertrouwd de verschillende medische specialisten zijn met het diagnosticeren en behandelen van orale schimmelinfecties. Bij een bredere rondvraag hadden we misschien toch wel een ervaren tandarts kunnen vinden.

4. Voorstellen voor verder onderzoek

Er werden vaak aanbevelingen geformuleerd op basis van publicaties met beperkte bewijskracht. Het is dus zeker belangrijk dat er in de toekomst meer onderzoek gebeurt naar diagnose en behandeling van orale schimmelinfecties, liefst aan de hand van gerandomiseerde en geblindeerde RCT's. Verder kan het zeker nog een meerwaarde zijn om de opgestelde aanbevelingen te gaan toetsen aan de praktijk. Hoe goed zijn ze in de dagdagelijkse praktijkvoering te implementeren? Welke middelen (praktijkrichtlijn, patiëntenfolders,…) kunnen hierbij helpen?

Besluit

Het doel van deze thesis was de huisarts van een actuele en toepasbare richtlijn over schimmelinfecties in de mond te voorzien. Hiervoor pasten we de oorspronkelijke Duodecim richtlijn aan aan de Belgische zorgcontext en de actuele beschikbare wetenschappelijke evidentie. Bij het formuleren van de aanbevelingen werd er rekening gehouden met de mening en expertise van huisartsen en een aantal specialisten betreffende het vakgebied. Ik richttte me voornamelijk op predisponerende factoren en behandeling, terwijl collega Haio Ali Zamani zich toelegde op de kliniek en diagnostiek van orale schimmelinfecties. De kernaanbevelingen van de richtlijn waren grotendeels correct en toepasbaar in de Belgische zorgcontext. De belangrijkste aanpassing ten opzichte van de oorspronkelijke richtlijn is het opsplitsen van de medicamenteuze behandeling in verschillende leeftijdscategorieën. De volledige geadapteerde richtlijn (onderdeel predisponerende factoren en behandeling van orale schimmelinfecties) kan u nalezen in Bijlage 10. De uiteindelijke aanbevelingen worden voorgelegd aan de leescommissie van EBPracticenet. Na hun goedkeuring kan de richtlijn beschikbaar worden gesteld voor zorgverleners met toegang tot EBPracticenet.

Dankwoord

Als eerste wil ik mijn promotor Prof. Dr. Marc Van Nuland bedanken. Hij was tijdens het maken van deze thesis steeds laagdrempelig te bereiken voor het stellen van vragen en kon snel waardevolle feedback geven. Bedankt ook aan Dr. Nicolas Delvaux en Martine Goosssens voor het delen van hun kennis en de begeleiding tijdens het adaptatieproces. Dr. Anne-Marie Wuyts, bedankt voor de steun en hulp als praktijkopleider. Verder wil ik ook mijn eerste thesispartner Lotte Blocquiaux bedanken voor de fijne samenwerking in het eerste jaar van de huisartsenopleiding. Ik wens haar veel succes in haar toekomstige carrière als specialist inwendige geneeskunde. Vervolgens ook een welgemeende dank je wel aan Ali Zamani, die toch een sprong in het diepe waagde door bij een lopend Duodecim project aan te sluiten. We hebben er ondanks het arbeidsintensieve proces samen toch een mooi eindresultaat kunnen inleveren. Tenslotte wil ik ook mijn familie en mijn vriend bedanken om mij de nodige tijd te gunnen om aan mijn thesis te werken en voor hun onvoorwaardelijke steun en aanmoedigingen tijdens de opleiding tot huisarts.

Rani De Meulenaer

Keerbergen, april 2022

Referenties

1. EBMPracticeNet. Onze methodes [Internet]. [cited 2022 Feb 19]. Available from: https://ebpnet.be/nl/over-ons
2. Milsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. Clin Dermatol. 2016 Jul-Aug;34(4): 487-94
3. Pankhurst CL. Candidiasis (oropharyngeal). BMJ Clin Evid. 2013 Nov 8;2013:1304.
4. Williams D, Lewis M. Pathogenesis and treatment of oral candidosis. J Oral Microbiol. 2011 Jan 28;3.
5. Lalla RV, Patton LL, Dongari-Bagtzoglou A. Oral candidiasis: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment strategies. J Calif Dent Assoc. 2013 Apr;41(4):263-8.
6. Delvaux N, Van de Velde S, Philips H, Van Royen P, Vanschoenbeek J, Goossens M. et al. Adaptatie Duodecim Richtlijnen. Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassingen van Duodecim Richtlijnen op Ebpracticenet.be. december 2019; versie 8.
7. The Adapte Collaboration. The Adapte Process: Resource Toolkit For Guideline Adaptation. Version 2.0. Available from http://www.g-i-n.net
8. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor beoordeling van richtlijnen [Internet]. Mei 2009. [cited 2022 Mar 6]; Available from: www.agreetrust.org
9. Atkins D, Best D, Briss P, et al., Grading quality of evidence and strength of recommendations., BMJ 2004;328:1490-500.
10. Masterclass GRADE. NHG en Domus Medica , Rotterdam 14 mei 2009.
11. Vlaams Intstituut Gezond Leven. Eerste hulp bij ... consensusmethoden: de Delphi-methode en de nominale-groepstechniek. Available from: https://www.gezondleven.be/files/EHB...consensus-methoden2020.pdf.
12. Smets K, Peremans L. Rapport consensusprocedures toegepast in het kader van de ontwikkeling van een richtlijn. Antwerpen: UA, december 2011.
13. Prodigy. Candida-oral. [Internet]. Available from https://cks.nice.org.uk/topics/candida-oral/.
14. BAPCOC. De Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de dagelijkse praktijk. 2021. Available from: https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/belgische_gids_bapcoc_nl_2021_a4_2.pdf
15. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Feb 15;62(4):e1-50.
16. BCFI - Transparantiefiche Dermatomycosen – bijgewerkt 2019. https://tf.bcfi.be/nl/frontend/indication-group/75/ summary
17. Vitor Martins, Karine & Gontijo, Sávio. (2017). Treatment of denture stomatitis: literature review.. Revistas. 74. 215. 10.18363/rbo.v74n3.p.215.
18. Zhang, L.-W., et al., Efficacy and safety of miconazole for oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. 2016. 22(3): p. 18
19. Lyu, X., et al., Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. Drug design, development and therapy, 2016. 10: p. 1161-1171
20. BCFI. Amfotericine B [Internet]. [Cited 2022 Apr 26]. Available from: https://www.bcfi.be/nl/chapters/12?frag=10421&view=pvt&vmp_group=1453
21. Mundula T, Ricci F, Barbetta B, Baccini M, Amedei A. Effect of Probiotics on Oral Candidiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2019;11(10):2449.
22. Labban N, Taweel SMA, ALRabiah MA, Alfouzan AF, Alshiddi IF, Assery MK. Efficacy of Rose Bengal and Curcumin mediated photodynamic therapy for the treatment of denture stomatitis in patients with habitual cigarette smoking: A randomized controlled clinical trial. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2021 Sep;35:102380.
23. de Araújo MRC, Maciel PP, Castellano LRC, Bonan PRF, Alves DDN, de Medeiros ACD, de Castro RD. Efficacy of essential oil of cinnamon for the treatment of oral candidiasis: A randomized trial. Spec Care Dentist. 2021 May;41(3):349-357.
24. Alves F, Carmello JC, Alonso GC, Mima EGO, Bagnato VS, Pavarina AC. A randomized clinical trial evaluating Photodithazine-mediated Antimicrobial Photodynamic Therapy as a treatment for Denture stomatitis. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2020 Dec;32:102041.
25. Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij Kinderen. Kinderformularium. [Internet]. [Cited 2022 Apr 26]. Available from: https://www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/95/nystatine
26. Stichting Werkgroep Antibioticabeleid. Antibioticaboekje – candida orofaryngeaal. [Internet]. [Cited 2022 Apr 26]. Available from: https://adult.nl.antibiotica.app/nl/node/8595

Bijlagen

Bijlage 1: Matrix

Beschikbaar via
https://docs.google.com/spreadsheets/d/1XIhXl3gCwQBEUuhucWH4eVRIJ4ttTiTrVJXx5NxQmE4/edit?usp=sharing

Bijlage 2: Laatste versie van de Engelstalige Duodecim-richtlijn

Fungal infections of the mouth

EBM Guidelines
19.2.2020 • Latest change 30.1.2020
Tuula Salo and Maria Siponen

Essentials

- Fungal infections in the mouth are almost exclusively caused by the yeast *Candida albicans*. It is a normal oral parasite and is found in the oral cavity of as many as 20–50% of symptomless individuals.
- Clinical fungal infection develops when the host's resistance is impaired and the natural balance of the oral flora becomes disturbed. Fungal infection is therefore a sign of either a local or systemic impairment of the host's resistance.
- Local predisposing factors include the lack of normal bacterial flora in newborn babies, poor oral hygiene in denture wearers, reduced salivation, smoking and inhaled glucocorticoids.
- Systemic predisposing factors include antibiotics, diabetes, Down syndrome , APECED (autoimmune polyendocrinopathy-candidosis-ectodermal dystrophy), advanced cancer, immunodeficiency, immunosuppressive therapy and radiotherapy around the salivary gland area.

Clinical manifestation

- In modern clinical practice fungal infections of the mouth are considered to be either primary or secondary.
- *Primary* fungal infections can be acute, chronic, associated with candidal infection or they may be keratinised lesions superinfected by fungal infection.
  - The most common form of the acute infections is the erythematous type where mildly painful diffuse reddish areas of varying size are seen on the oral mucosa. The acute pseudomembraneous type (oral thrush) is characterised by light-coloured patches that coat the oral mucosa to varying extent and that can be scraped off.
  - A chronic infection may be either erythematous or pseudomembraneous (picture). A chronic infection may also manifest itself as lesions with hyperplastic, nodular or plaque-like appearance that cannot be scraped away.
  - Conditions associated with candidal infection are denture stomatitis, angular cheilitis (picture) and median rhomboid glossitis (see ; picture).
  - Keratinised lesions often superinfected by fungal infection include leucoplakia, lupus erythematosus and lichen planus .
- *Secondary* oral fungal infections refer to mucocutaneous infections caused by a systemic illness.

Differential diagnosis

- Lichen planus , geographic and hairy tongue , hairy leucoplakia , leuco- and erythroplakias and other hyperkeratotic lesions.

Diagnosis

- Fungal culture sample from the oral mucosa. The sample is collected to a gel-containing transport tube (e.g. Transpocult®) ordered from the microbiology laboratory. The patient may also visit the laboratory for sample taking.
- The culture report indicates the fungal species found and their quantities on a plus scale (+, ++, +++). Two or three pluses suggest an infection to be treated. The symptoms and clinical findings

should, however, be taken into account when making treatment decisions.

- A smear specimen can be taken from a lesion or from the oral mucosa on a microscope slide. It is fixed with alcohol or a special fixative and sent directly to the pathology laboratory for examination. If there is a need to take a biopsy, it can be examined with PAS staining for possible candidal infection.
- Commercial products for cultivating and detecting Candida at the surgery are available. The sample is incubated for e.g. 18–48 hours in an incubator, or longer in room temperature. The results are interpreted according to instructions in the package.

Treatment

- If only possible, treatment is always based on the elimination of local and systemic factors that predispose the patient to candidal infections.
- In patients wearing dentures, rebasing or renewal of these should be considered. Dentures should be daily brushed using e.g. a dishwashing liquid, taken out of the mouth for the night and stored dry.
- During the antifungal medication, the dentures should be disinfected daily, then once a week.
- Possible disinfectant agents to be used: 0.2% chlorhexidine solution, 0.02% sodium hypochlorite solution, or effervescent denture cleansing tablets. After 15–30 min of disinfection the dentures are carefully rinsed with water.
- Drug therapy is prescribed if the clinical signs are suggestive of fungal infection and the patient is symptomatic, e.g. has stinging, burning or tenderness of the mouth. It is advisable to confirm the diagnosis also with culture or from a smear/biopsy.
- Topical drug therapy (the most recommended); treatment is continued for at least one week after the symptoms have disappeared (the prescription can be written for e.g. 4 weeks)
  - Nystatin oral suspension (100 000 IU/ml) 1–5 ml 3–4 times daily
  - Miconazole 20 mg/g or 2% oral gel, 2.5 ml every 6 hours (may require special permit)
    - Note the possibility of drug interactions (e.g. with warfarin) in association with the use of miconazole gel!
  - Amphotericin B 10 mg lozenges, 1 tablet 4 times daily; duration of treatment usually about 2 weeks, which may be extended, as required, according to the clinical picture (may require special permit)
- Systemic drug therapy (recommended for prophylaxis A in patients receiving cancer treatment; may also be somewhat more effective in the treatment C of oral fungal infections)
  - Primarily fluconazole 200–400 mg once on the first day, then 100–200 mg once daily for 1–2 weeks
    - In patients receiving treatment for cancer the doses may be larger and the duration of treatment longer. For prophylaxis in cancer patients 200–400 mg once daily.
  - If there is no response to fluconazole, it is recommended to take a specimen for antifungal drug sensitivity testing and to plan further treatment accordingly.
  - Note: azole antifungal agents may have harmful interactions with a number of other drugs, e.g. warfarin. The risk of azole resistance has to be taken into account when treating recurrent oral candidosis.

References

1. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016;62(4):e1-50. PubMed
2. Pankhurst CL. Candidiasis (oropharyngeal). BMJ Clin Evid 2013;2013():1304. PubMed

Bijlage 3: GRADE

GRADE bestaat uit twee stappen:

- een beoordeling van de kwaliteit van het bewijs,
- een beoordeling van de sterkte van de aanbeveling.

De bewijskracht wordt vertaald naar een lettercode, de graad van aanbeveling in een cijfer.

STAP 1: KWALITEIT VAN HET BEWIJS (≈ NIVEAUS VAN BEWIJSKRACHT, EVIDENCE LEVEL)

Hoog = verder onderzoek zal ons vertrouwen in de schatting van het effect zeer waarschijnlijk niet veranderen = **letter A**

Matig = verder onderzoek zal waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op ons vertrouwen in de schatting van het effect en zou deze schatting kunnen veranderen= **letter B**

Laag en zeer laag = verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op ons vertrouwen in de schatting van het effect en zal waarschijnlijk deze schatting veranderen of eender welke schatting van het effect is zeer onzeker = **letter C**

STAP 2: STERKTE VAN DE AANBEVELING (≈ STRENGTH OF RECOMMENDATION)

Sterke aanbeveling ("1")

- Gebaseerd op het beschikbare bewijs
- Als artsen erg zeker zijn dat de voordelen de nadelen niet / wel waard zijn

Þ Formulering : " we bevelen aan of we raden af"

Zwakke of conditionele aanbeveling ("2")

- Gebaseerd op het beschikbare bewijs
- Als artsen geloven dat:
  - o Voordelen en nadelen (ongeveer) in balans zijn met elkaar
  - o Een redelijke onzekerheid bestaat over de grootte van de voor- en nadelen

Þ Formulering : " we suggereren iets te doen of wij suggereren iets niet te doen "

GRADE (Samenvattende tabel)

		Voordelen vs nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
1 A	Sterke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigend bewijs van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan toegepast worden bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
1 B	Sterke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterk bewijs vanuit observationele studies	
1 C	Sterke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht		Observationele studies of case studies	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er nieuwer bewijs beschikbaar komt *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
2 A	Zwakke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigend bewijs van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen afhankelijk van omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*
2 B	Zwakke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterk bewijs van observationele studies	
2 C	Zwakke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht	Onzekerheid over voor- of nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk	Observationele studies of case studies	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*

Bijlage 4: Informed consent

Informed consent

Informatie voor de deelnemers van het onderzoek:

Titel: Adaptatie van de Duodecim richtlijn van Schimmelinfecties in de mond aan de Belgische zorgcontext.

Onderzoekers: Rani De Meulenaer en Ali Zamani

Toestemming of weigering: Uw deelname aan het onderzoek is volledig vrijblijvend. U kan op elk moment van het onderzoek weigeren de vragen in te vullen en uit het onderzoek stappen, zelfs al hebt u eerder toegestemd om aan deze studie deel te nemen. U hoeft hiervoor geen reden op te geven.

Nadelen: Uw deelname aan het onderzoek brengt geen risico's of nadelen met zich mee.

Voordelen: Uzelf zal geen voordeel halen uit het onderzoek. Uw deelname zal wel bijdragen aan het vervolledigen van een geadapteerde richtlijn voor schimmelinfecties in de mond.

Kosten : U zal geen vergoeding krijgen voor uw deelname aan het onderzoek. Uw deelname brengt echter ook geen kosten met zich mee.

Als u aan het onderzoek deelneemt, verwachten wij: Uw medewerking voor het invullen van de vragenlijst en uw deelname aan de discussie die hierop volgt ter beoordeling van de toepasbaarheid van de aanbevelingen in de huidige Belgische zorgcontext.

Deelnemer

Ik verklaar dat ik **geïnformeerd** ben over de aard, het doel, de duur, de eventuele voordelen en risico's van de studie en dat ik weet wat van mij wordt verwacht. Ik heb kennis genomen van het informatiedocument.

Ik heb alle vragen kunnen stellen die bij me opkwamen en ik heb er een duidelijk antwoord op gekregen.

Ik begrijp dat mijn deelname aan deze studie **vrijwillig** is en dat ik vrij ben mijn deelname aan deze studie stop te zetten. Daarvoor hoef ik geen reden op te geven en ik weet dat er geen nadeel voor mij kan ontstaan.

Ik begrijp dat er tijdens mijn deelname aan deze studie gegevens over mij zullen worden verzameld en dat de onderzoekers de vertrouwelijkheid van deze gegevens verzekeren overeenkomstig de Europese en Belgische wetgeving ter zake. De resultaten en gegevens zullen **anoniem** verwerkt worden. Uw naam zal, indien u hiervoor uw toestemming geeft, echter wel vermeld worden als expert reviewer van de richtlijn.

Naam deelnemer:

Datum:

Handtekening

Onderzoekers

Wij verklaren de benodigde informatie te hebben meegedeeld aan de deelnemers van dit onderzoek.

Namen onderzoekers: Rani De Meulenaer en Ali Zamani

Datum:

Handtekening

Bijlage 5: Belangenverklaring



Algemene belangenverklaring – subtopic Schimmelinfecties in de mond

De Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (hierna 'Werkgroep') is er zich van bewust dat een hoog wetenschappelijk expertiseniveau vaak samengaat met diverse belangen. Sommige van deze belangen zouden, intern of van buitenaf, beschouwd kunnen worden als mogelijk van invloed op de onpartijdigheid van de beslissingen van een groep van deskundigen. De Werkgroep streeft naar transparantie op dit vlak en wil hierin zijn verantwoordelijkheid opnemen. Daarom vraagt de Werkgroep u om elk **financieel of ander belang** in ondernemingen, instellingen en groeperingen aan te geven, zodat de vereniging in staat is de procedures aangaande belangenconflicten toe te passen. Deze verklaring moet spontaan worden geüpdate bij iedere wijziging waarvoor het de moeite loont ze door te geven.

De beoordeling van elk potentieel belangenconflict gebeurt volgens de interne procedure.

Naam	**Werkgever(s)***
	1.
Voornaam	**Functie(s)**
	1.

* Huidige werkgever of evt. werkgevers indien meerdere. Eventueel aangeven dat u als zelfstandige werkt.

Maatregelen in geval van een onvolledige verklaring:

Wanneer een expert een bepaald belang niet heeft aangeven, kan de samenwerking met de Werkgroep onmiddellijk worden beëindigd of kunnen verdere acties ondernomen worden.

Hier speelt uiteraard het proportionaliteitsbeginsel. Het is niet de bedoeling dat de Werkgroep een heksenjacht ontketent omdat een expert vergeten is om een bepaald belang/ conflict in te vullen. De Werkgroep voelt zich tevens niet geroepen om de rol van waakhond of politieagent op zich te nemen en om de ingediende belangenverklaringen

te gaan controleren. Het behoort aan iedere expert toe om zelf, naar eer en geweten, dit document zo correct en volledig mogelijk in te vullen.

Alleen de rechtstreekse of onrechtstreekse belangen in ondernemingen, instellingen en groeperingen waarvan de producten, procedés, diensten of strategie een invloed kunnen hebben op de activiteitsdomeinen van de topic dienen te worden aangegeven.

■ **Het begrip ondernemingen** moet worden opgevat als "bedrijven met commercieel doel" (bijvoorbeeld commerciële privébedrijven en spin-offs).

■ Het begrip **instellingen** moet worden opgevat als "bedrijven zonder commercieel doel" (bijvoorbeeld openbare ziekenhuizen, vzw's en universiteiten).

■ Het begrip **groeperingen** moet worden opgevat als elke vereniging (beroepsverenigingen, werkgevers- en werknemersverenigingen), liefdadigheidsorganisatie, organisatie (bijvoorbeeld lobbygroepen, consumenten- en patiëntenorganisaties) en netwerken.

De algemene activiteitsdomeinen van de Werkgroep omvatten onder andere:

De ontwikkeling van kwaliteitsvolle door CEBAM gevalideerde Belgische mono en multidisciplinaire richtlijnen en het uitwerken en up to date houden van een gedeelde methodologie voor alle richtlijnontwikkelaars in België. De richtlijnen worden herwerkt naar eenzelfde herkenbaar formaat en gedissemineerd door Ebpracticenet.

De specifieke topic omvat:

Schimmelinfecties in de mond

Indien u meer ruimte nodig heeft, mag u een blad aan dit document bijvoegen (noteer duidelijk de betreffende rubriek)

Ik verbind me er toe om spontaan elk nieuw belang te melden, wanneer er een auteurs of richtlijnontwikkelingsgroep wordt samengesteld of wanneer er een specifiek dossier wordt bestudeerd (ad-hocverklaring).

1. Tewerkstelling en/of functie binnen een structuur die verband houdt met de activiteitsdomeinen van de Werkgroep of de specifieke topic

- Zowel voltijds, deeltijds, als zelfstandige in opdracht, enz.
- op dit ogenblik of tijdens de afgelopen 5 jaar
- bij ondernemingen , instellingen of groeperingen zoals beschreven op blz. 2 of als zelfstandige
- onder "Functie in de Onderneming / Instelling / Groepering" wordt verstaan: zelfstandige, eigenaar, manager, partner, werknemer, mandaat als lid van een beslissingsorgaan zoals raad van bestuur.

Naam Onderneming / Instelling / Groepering	Functie in de Onderneming / Instelling / Groepering	Aard contract	Startdatum Jaar	Einddatum Jaar
Bv.1 Ziekenhuis X Bv.2 Adviesorgaan	Diensthoofd Radiologie Voorzitter	Bediende, onbepaalde duur Mandaat	2008 2010	- 2015

☐ Geen

2. Persoonlijke financiële belangen i.v.m. de actiedomeinen van de Werkgroep of de specifieke topic

- Financiële belangen (bv. Aandeelhouderschap in de onderneming) inzake een product of een procedé van een concrete onderneming maar ook van een concurrent ervan op dit ogenblik, voor wat uzelf betreft.
- voor zover u weet, elk financieel belang: maatschappelijk kapitaal, obligaties, aandelen, stock-opties e.a. in een onderneming zoals beschreven op blz. 2 (kader),
- met uitzondering van investeringsfondsen voor collectieve producten, waarop u geen toezicht heeft op het beheer noch op de samenstelling

Onderneming
Bv. Firma X

☐ Geen

3. Expertise, adviesverlening en congressen i.v.m. ondernemingen met commercieel doel die onder de actiedomeinen van de Werkgroep of de specifieke topic vallen

Hieronder worden ook de permanente of regelmatige nevenwerkzaamheden bedoeld die u voor ondernemingen zou verrichten, zoals deelname aan adviesraden van ondernemingen.

3.1. Expertiserapporten en adviesverlening voor ondernemingen met commercieel doel

- op dit ogenblik of tijdens de afgelopen 3 jaar
- opstellen van een expertiserapport, consultant, deelname aan werkgroepen/reflectiegroepen, audit, enz.

Onderneming met commercieel doel	Kader rapport /onderwerp/naam product	Vergoeding	Start-datum Jaar	Eind-datum Jaar
Bv. Firma X	Geneesmiddelen, product Y	☐ Geen ☒ voor uzelf ☐ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling	2011	2012
		☐ Geen ☐ voor uzelf ☐ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling		
		☐ Geen ☐ voor uzelf ☐ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling		
		☐ Geen ☐ voor uzelf ☐ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling		

☐X Geen

3.2. Organisatie van congressen, conferenties, colloquia, andere bijeenkomsten voor één of een beperkt aantal ondernemingen met commercieel doel

- tijdens de afgelopen 3 jaar
- niet aan te geven ingeval meer dan 3 bedrijven samen het evenement organiseren.

Onderneming met commercieel doel	Plaats en naam bijeenkomst / onderwerp / naam product	Jaar
Bv. Firma X	Symposium Z / Product Y / Brussel	2010

☐ **Geen**

Opmerking: voor elk advies zal een ad-hoc-verklaring over de vergoede deelname aan congressen, conferenties, colloquia, enz. betreffende het product of de specifieke onderneming waarvan sprake in het dossier vereist worden.

4. Intellectuele eigendom

- patenthouder
- uitvinder van een product, procedé
- andere vormen van intellectuele eigendom: informaticapakketten, trademarks, copyrights, enz.

Persoonlijk / Onderneming / Instelling / Groepering	Aard van de activiteit/Naam product	Start-datum Jaar	Eind-datum Jaar
Bv. Universiteit X / Dienst Y	Uitvinder van het procedé Z: patent N° XXXXXXXX	2009	2029

☐ **Geen**

5. Deelname aan studies (wetenschappelijke studies, (pre)klinische proeven, enz.) voor ondernemingen met commercieel doel

Het volstaat hier de ondernemingen op te sommen voor wie u heeft meegewerkt aan studies; het is niet de bedoeling hier een in extenso lijst te verschaffen van alle studies over producten of procedés waaraan u heeft meegewerkt. Het gaat hier immers om een algemene belangenverklaring en specifieke gevallen kunnen in de ad-hocverklaring worden aangegeven.

- op dit ogenblik of tijdens de afgelopen 3 jaar
- deelname aan de uitvoering van niet-klinische, pre-klinische, klinische, epidemiologische, observationele studies, HTA (Health Technology Assessment), enz.
- in de hoedanigheid van hoofdonderzoeker, lokale coördinator of medewerker aan het onderzoek

Onderneming	Naam (Sector/ Typeproduct)	Uw rol (hoofdonderzoeker, lokale coördinator, medewerker)	Vergoeding	Start-datum Jaar	Eind-datum Jaar
Bv. Firma X	Vb. 1: Product Y (geneesmiddel /griepvaccin) Vb. 2: Product Y (biocide /pyrethrine) Vb. 3: Product Y (voeding/vetten)	☒ Hoofdonderzoeker ☐ Lokale coördinator ☐ Medewerker	☐ Geen ☐ voor uzelf ☒ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling	2011	2011
		☐ Hoofdonderzoeker ☐ Lokale coördinator ☐ Medewerker	☐ Geen ☐ voor uzelf ☐ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling		
		☐ Hoofdonderzoeker ☐ Lokale coördinator ☐ Medewerker	☐ Geen ☐ voor uzelf ☐ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling		

☐ **Geen**

6. Bevoorrechte of permanente relaties tussen een afdeling/instelling waarvoor u een van de verantwoordelijken bent, en ondernemingen

- voor zover u weet, op dit ogenblik of tijdens de afgelopen 3 jaar
- vallen onder deze rubriek: personen verantwoordelijk voor een onderzoeksentiteit, instelling, afdeling, dienst, onderzoeksvereniging, beroepsvereniging
- bevoorrechte relaties in de vorm van bijdragen, subsidies, beurzen, peterschap, betaling in natura of contant, materiaal, ter beschikking stellen van personeel, *fellowship*, leerstoel, lopende contracten met een onderneming, belangrijke dotaties (zelfs eenmalig), enz.

Onderneming of Instelling	Reden van betaling	Begunstigde instelling	Start-datum Jaar	Eind-datum Jaar
Bv. Firma X	Beurs	Dienst Y van de universiteit Z	2009	2011

☐ **Geen**

7. *Andere persoonlijke activiteiten die een invloed kunnen hebben op uw objectieve beoordeling van een product of procedure*

Op dit ogenblik of tijdens de afgelopen 3 jaar. Bijvoorbeeld:

- werkzaamheden als deskundige en/of adviesverlener voor ondernemingen met niet-commercieel doel, organisaties en groeperingen (nationaal, Europees, enz.)
- lidmaatschap van een (belangen)vereniging, netwerk
- gerechtelijke procedures
- medewerker op een ministerieel kabinet
- lidmaatschap van groeperingen, vooral als deze gefinancierd zijn door de industrie
- andere feiten of belangen die door buitenstaanders als belangenconflict zouden kunnen opgevat worden

Activiteit / Onderneming / Groepering	Start-datum Jaar	Eind-datum Jaar
Bv. Werk voor de Europese Unie over X	2010	2012

☐ **Geen**

Met dit document verklaar ik, ……., naar eer en geweten, dat hierboven alle rechtstreekse en onrechtstreekse belangen vermeld worden, die ik heb in ondernemingen, instellingen en groeperingen die in verband staan met de activiteiten van de Werkgroep. In geval van wijziging verbind ik mij ertoe deze wijzigingen onmiddellijk en uit eigen beweging te melden aan de Werkgroep.

Deze verklaring sluit de noodzaak niet uit van een ad-hocverklaring bij deelname aan een werkgroep of bij het bestuderen van een specifiek dossier.

Datum:……

Handtekening

Bijlage 6: AGREE II

RICHTLIJN TITEL:	Oral candidiasis (Dynamed)			
	Item	**Evaluator 1**	**Evaluator 2**	**major remarks**
Scope and purpose	1	1	1	
	2	7	1	4 (PICO)
	3	6	2	3
TOTAAL /21		14	4	**8**
Stakeholder involvement	4	7	6	7
	5	1	1	(Niet vermeld)
	6	1	4	3 (niet bij de richtlijn, wel in algemene beschrijving website)
TOTAAL /21		9	11	**11**
Rigour of development	7	6	4	5
	8	1	2	1 (Geen inclusie/exclusiecriteria vermeld)
	9	7	7	
	10	7	5	6
	11	3	4	4
	12	7	6	7
	13	5	6	5
	14	4	5	5
TOTAAL /56		40	39	**40**
Clarity and presentation	15	7	5	5 (geen definitie mild/matig/ernstig)
	16	7	7	
	17	7	7	
TOTAAL /21		21	19	19
Applicability	18	1	1	
	19	4	5	4
	20	1	1	
	21	1	1	
TOTAAL /28		7	8	**7**
Editorial independence	22	7	7	
	23	7	7	
TOTAAL /14		14	14	**14**
OVERALL ASSESSMENT		5	4	**4 REMARKS**
Strongly recommend				
Recommend (with provisos / alterations)		x	x	beschrijving methodologie specifiek voor de richtlijn ipv algemene beschrijving website
Would not recommend				
Unsure				

RICHTLIJN TITEL:	Oral candidiasis in infants (Dynamed)			
	Item	**Evaluator 1**	**Evaluator 2**	**major remarks**
Scope and purpose	1	1	1	
	2	7	1	4 (PICO)
	3	6	5	6
TOTAAL /21		14	7	**11**
Stakeholder involvement	4	7	6	7
	5	1	1	
	6	1	4	3
TOTAAL /21		9	11	**11**
Rigour of development	7	6	4	5
	8	1	2	1 (Geen inclusie/exclusiecriteria vermeld)
	9	7	7	
	10	7	5	6
	11	3	4	4
	12	7	6	7
	13	5	6	5
	14	4	5	5
TOTAAL /56		40	39	**40**
Clarity and presentation	15	7	5	5 (verschillen qua dosering)
	16	7	7	
	17	7	7	
TOTAAL /21		21	19	**19**
Applicability	18	1	1	
	19	4	5	4
	20	1	1	
	21	1	1	
TOTAAL /28		7	8	**7**
Editorial independence	22	7	7	
	23	7	7	
TOTAAL /14		14	14	
OVERALL ASSESSMENT		5	4	**4 REMARKS**
Strongly recommend				
Recommend (with provisos / alterations)		x	x	beschrijving methodologie specifiek voor de richtlijn ipv algemene beschrijving website
Would not recommend				
Unsure				

RICHTLIJN TITEL:	BMJ Best practice oral candidiasis			
	Item	**Evaluator 1**	**Evaluator 2**	**major remarks**
Scope and purpose	1	1	1	
	2	1	1	
	3	3	1	2 (Zeer beperkt opgedeeld bij treatment)
TOTAAL /21		5	3	**4**
Stakeholder involvement	4	3	4	3 (Maar 1 auteur, 2 reviewers wel goede match voor onderwerp)
	5	5	4	5 (BMJ patient panel)
	6	5	4	4 (Zeer algemeen 'medical professionals outside of US/Canada)
TOTAAL /21		13	12	**12**
Rigour of development	7	2	3	3 (Geen concrete zoekstrategie)
	8	1	2	2 (Geen inclusie/exclusiecriteria vermeld)
	9	1	1	
	10	2	4	3 (Heel beperkt op website)
	11	3	5	4
	12	3	6	4 (References en key articles, maar niet hoe specifiek naar recommendations)
	13	5	4	4 (Peer reviewers, geen details)
	14	4	6	5
TOTAAL /56		21	31	**26**
Clarity and presentation	15	4	6	5
	16	5	6	5 (verschillende opties, maar niet welke voor wie/wat)
	17	6	7	6
TOTAAL /21		15	19	**16**
Applicability	18	3	1	1
	19	4	5	4 (summary, patiëntenfolders)
	20	1	1	
	21	1	1	
TOTAAL /28		9	8	**7**
Editorial independence	22	7	7	
	23	7	7	
TOTAAL /14		14	14	14
OVERALL ASSESSMENT		3	4	**3 REMARKS**
Strongly recommend				
Recommend (with provisos / alterations)		x	x	indien specifieke methodologie beschikbaar
Would not recommend				
Unsure				

RICHTLIJN TITEL:		Candida - oral - Prodigy		
	Item	**Evaluator 1**	**Evaluator 2**	**major remarks**
Scope and purpose	1	7	7	
	2	7	7	
	3	7	7	
TOTAAL /21		21	21	**21**
Stakeholder involvement	4	5	6	5 (consultation: iedereen mag deelnemen, maar geen specifieke namen)
	5	7	7	
	6	7	7	
TOTAAL /21		19	20	**19**
Rigour of development	7	7	7	
	8	7	7	
	9	7	7	
	10	5	7	6 (enkel algemeen bv grade, geen detail over bv. voting
	11	5	7	7
	12	7	7	
	13	5	7	6
	14	6	6	(geen update proces)
TOTAAL /56		49	55	**53**
Clarity and presentation	15	7	7	
	16	7	7	
	17	7	7	
TOTAAL /21		21	21	**21**
Applicability	18	5	6	5
	19	2	6	4 (enkel summary)
	20	7	7	
	21	1	1	
TOTAAL /28		15	20	**17**
Editorial independence	22	7	7	
	23	7	7	
TOTAAL /14		14	14	**14**
OVERALL ASSESSMENT		6	7	**6 REMARKS**
Strongly recommend		x	x	
Recommend (with provisos / alterations)				
Would not recommend				
Unsure				

Bijlage 7: Vragenlijst ronde 1

Survey thesis orale schimmelinfecties

U krijgt hieronder een aantal aanbevelingen over orale schimmelinfecties te zien. Eerst ziet u de oorspronkelijke aanbeveling uit de Duodecim-richtlijn. Nadien volgen de (al-dan-niet) geadapteerde nieuwe aanbevelingen. Wij vragen u om uw mening te kwantificeren aan de hand van een schaal gaand van 1: helemaal oneens tot 5: helemaal eens.
- Inhoud: zijn alle elementen die vermeld zijn correct en noodzakelijk?
- Formulering: zou u de aanbeveling zo verwoorden?

Verder zijn er ook een aantal open vragen die peilen naar uw ervaring betreffende het vakgebied. Indien u geen ervaring of expertise heeft over een bepaald onderdeel, geef dit dan aan bij de open vragen over die specifieke aanbeveling. U hoeft deze vragen dan niet te beantwoorden.

Deze bevraging zal ongeveer 15 tot 20 minuten duren.

Alvast bedankt voor uw deelname,

Rani De Meulenaer en Ali Zamani

*Vereist

1. Naam

2. Uw discipline

3. Hoe vertrouwd bent u met het diagnosticeren van orale schimmelinfecties? *

4. Hoe vertrouwd bent u met het behandelen van orale schimmelinfecties? *

5. Gebruikt u richtlijnen voor het diagnosticeren en behandelen van orale schimmelinfecties? Zo ja, welke? Zo nee, hoe pakt u dit dan aan?

Klinische vraag: Wat zijn de medicamenteuze behandelopties bij orale schimmelinfecties?

Oorspronkelijke Duodecim richtlijn

Een behandeling met geneesmiddelen wordt voorgeschreven als er klinische symptomen zijn die wijzen op een schimmelinfectie, en als de patiënt symptomatisch is, bijvoorbeeld klaagt over steken, branderigheid of gevoeligheid van mond.
Het is raadzaam om de diagnose ook te bevestigen met een kweek of aan de hand van een uitstrijkje/biopsie.
Topische behandeling (meest aanbevolen):
Nystatine orale suspensie (100 000 IE/ml) 1–5 ml 3–4 keer per dag; de behandeling wordt gedurende minstens een week voortgezet nadat de symptomen verdwenen zijn (het voorschrift kan bijvoorbeeld voor 4 weken geschreven worden).
Miconazol 20 mg/g of 2% orale gel, 2,5 ml elke 6 uur; de behandeling wordt gedurende minstens een week voortgezet nad de symptomen verdwenen zijn (het voorschrift kan bijvoorbeeld worden geschreven voor 4 weken).
Amfotericine B 10 mg zuigtabletten, 1 tablet 4 keer per dag gedurende 4–6 weken
Systemische medicatie (aanbevolen als profylaxe bij patiënten die een kankerbehandelingondergaan; kan ook wat effectie zijn bij de behandeling van orale schimmelinfecties)
Eerst fluconazol 200-400 mg eenmaal op de eerste dag, daarna 100-200 mg eenmaal daags gedurende 1-2 weken.

Hieronder vindt u voorstellen van nieuwe aanbevelingen

Topische behandeling is het meest aanbevolen. De behandeling wordt gedurende minstens een week voortgezet nadat de symptomen verdwenen zijn.

26. Bent u het eens met de inhoud?

Markeer slechts één ovaal.

	1	2	3	4	5	
Helemaal oneens	◯	◯	◯	◯	◯	Helemaal eens

27. Bent u het eens met de formulering?

Markeer slechts één ovaal.

	1	2	3	4	5	
Helemaal oneens	◯	◯	◯	◯	◯	Helemaal eens

28. Heeft u suggesties voor een aanpassing van de inhoud?

29. Heeft u suggesties voor een andere formulering?

Geef kinderen onder de leeftijd van 6 maanden Nystatine orale suspensie (100 000 IE/mL) 1-5mL 3-4 keer per dag.

30. Bent u het eens met de inhoud?

Markeer slechts één ovaal.

	1	2	3	4	5	
Helemaal oneens	◯	◯	◯	◯	◯	Helemaal eens

31. Bent u het eens met de formulering?

Markeer slechts één ovaal.

	1	2	3	4	5	
Helemaal oneens	◯	◯	◯	◯	◯	Helemaal eens

32. Heeft u suggesties voor een aanpassing van de inhoud?

33. Heeft u suggesties voor een andere formulering?

Geef kinderen ouder dan 6 maanden en volwassenen miconazol 20mg/g of 2% orale gel, 2,5r elke 6 uur.

34. Bent u het eens met de inhoud?

Markeer slechts één ovaal.

	1	2	3	4	5	
Helemaal oneens	◯	◯	◯	◯	◯	Helemaal eens

35. Bent u het eens met de formulering?

Markeer slechts één ovaal.

	1	2	3	4	5	
Helemaal oneens	◯	◯	◯	◯	◯	Helemaal eens

36. Heeft u suggesties voor een aanpassing van de inhoud?

37. Heeft u suggesties voor een andere formulering?

Systemische medicatie zou wat effectiever kunnen zijn bij de behandeling van orale schimmelinfecties. We suggereren bij therapiefalen fluconazol 200-400mg eenmaal op de eerste dag, daarna 100-200mg eenmaal daags gedurende 1-2 weken.

38. Bent u het eens met de inhoud?

Markeer slechts één ovaal.

	1	2	3	4	5	
Helemaal oneens	◯	◯	◯	◯	◯	Helemaal eens

39. Bent u het eens met de formulering?

Markeer slechts één ovaal.

	1	2	3	4	5	
Helemaal oneens	◯	◯	◯	◯	◯	Helemaal eens

40. Heeft u suggesties voor een aanpassing van de inhoud?

41. Heeft u suggesties voor een andere formulering?

42. Zou u, na het lezen van deze aanbevelingen, in de toekomst anders handelen?

43. Heeft u verder nog opmerkingen of feedback?

Hartelijk dank voor uw deelname aan deze bevraging. Vergeet niet op verzenden te klikken onderaan.

Deze content is niet gemaakt of goedgekeurd door Google.

Google Formulieren

Bijlage 8: Vragenlijst ronde 2

Survey thesis orale schimmelinfecties: ronde 2

U krijgt hieronder een aantal aanbevelingen over orale schimmelinfecties te zien. Eerst ziet u de oorspronkelijke aanbeveling uit de Duodecim-richtlijn. Nadien ziet u de eerste versie van de (al-dan-niet) geadapteerde aanbevelingen met uw oorspronkelijke antwoord en een gemiddelde score van alle panelleden. Vervolgens ziet u (anonieme) feedback van de panelleden en een nieuwe inhoud/formulering van de aanbeveling. Wij vragen u om uw mening te kwantificeren aan de hand van een schaal gaande van 1: helemaal oneens tot 5: helemaal eens.
- Inhoud: zijn alle elementen die vermeld zijn correct en noodzakelijk?
- Formulering: zou u de aanbeveling zo verwoorden?

Alvast bedankt voor uw deelname,

Rani De Meulenaer en Ali Zamani

Klinische vraag: Wat zijn de medicamenteuze behandelopties bij orale schimmelinfecties?

Oorspronkelijke Duodecim richtlijn

Een behandeling met geneesmiddelen wordt voorgeschreven als er klinische symptomen zijn die wijzen op een schimmelinfectie, en als de patiënt symptomatisch is, bijvoorbeeld klaagt over steken, branderigheid of gevoeligheid van mond.
Het is raadzaam om de diagnose ook te bevestigen met een kweek of aan de hand van een uitstrijkje/biopsie.
Topische behandeling (meest aanbevolen):
Nystatine orale suspensie (100 000 IE/ml) 1–5 ml 3–4 keer per dag; de behandeling wordt gedurende minstens een week voortgezet nadat de symptomen verdwenen zijn (het voorschrift kan bijvoorbeeld voor 4 weken geschreven worden).
Miconazol 20 mg/g of 2% orale gel, 2,5 ml elke 6 uur; de behandeling wordt gedurende minstens een week voortgezet nad de symptomen verdwenen zijn (het voorschrift kan bijvoorbeeld worden geschreven voor 4 weken).
Amfotericine B 10 mg zuigtabletten, 1 tablet 4 keer per dag gedurende 4–6 weken
Systemische medicatie (aanbevolen als profylaxe bij patiënten die een kankerbehandelingondergaan; kan ook wat effectie zijn bij de behandeling van orale schimmelinfecties)
Eerst fluconazol 200-400 mg eenmaal op de eerste dag, daarna 100-200 mg eenmaal daags gedurende 1-2 weken.

Hieronder vindt u voorstellen van nieuwe aanbevelingen

"Topische behandeling is het meest aanbevolen. De behandeling wordt gedurende minstens een week voortgezet nadat de symptomen verdwenen zijn."

Hierover werd een consensus bereikt.

VERSIE 1: Geef kinderen onder de leeftijd van 6 maanden Nystatine orale suspensie (100 000 IE/mL) 1-5mL 3-4 keer per dag.

Gemiddelde score:
Inhoud: 4
Formulering: 4,2

Uw feedback:
Inhoud:
Formulering:

Feedback andere panelleden:
Inhoud:
- ik zou in overeenstemming brengen met het farmacotherapeutisch kompas en het kinderformularium: 400000-600000 4x per dag vanaf 1 jaar en >1jaar: zijn er 2 opties
Formulering:

VERSIE 2: Geef kinderen onder de leeftijd van 6 maanden Nystatine orale suspensie (100 000 IE/mL) 1-2mL 4 keer per dag.

17. Bent u het eens met de inhoud?

Markeer slechts één ovaal.

	1	2	3	4	5	
Helemaal oneens	◯	◯	◯	◯	◯	Helemaal eens

18. Bent u het eens met de formulering?

Markeer slechts één ovaal.

	1	2	3	4	5	
Helemaal oneens	◯	◯	◯	◯	◯	Helemaal eens

19. Heeft u suggesties voor een aanpassing van de inhoud?

20. Heeft u suggesties voor een andere formulering?

VERSIE 1: Geef kinderen ouder dan 6 maanden en volwassenen miconazol 20mg/g of 2% oral gel, 2,5mL elke 6 uur.

Gemiddelde score:
Inhoud: 3,4
Formulering: 4,2

Uw feedback:
Inhoud:
Formulering:

Feedback andere panelleden:
Inhoud:
- kind 6 maanden - 2 jaar 1/4 maatje (= 1,25 ml) 4x/dag, volwassene of kind > 2 jaar 1/2 maatje (2,5 ml) 4x/dag (cfr bcfi)
- zie ook farmacotherapeutisch kompas ifv leeftijd > of > 2 jaar
-Hoe moet je de gel praktisch toedienen?
Formulering:

VERSIE 2: Geef kinderen van 6 maanden tot 2 jaar miconazol 20mg/g of 2% orale gel, 1,25mL elke 6 uur. Geef kinderen ouder dan 2 jaar en volwassenen miconazol 20mg/g of 2% orale ge 2,5mL elke 6 uur.

21. Bent u het eens met de inhoud?

Markeer slechts één ovaal.

	1	2	3	4	5	
Helemaal oneens	◯	◯	◯	◯	◯	Helemaal eens

22. Bent u het eens met de formulering?

Markeer slechts één ovaal.

	1	2	3	4	5	
Helemaal oneens	◯	◯	◯	◯	◯	Helemaal eens

23. Heeft u suggesties voor een aanpassing van de inhoud?

24. Heeft u suggesties voor een andere formulering?

VERSIE 1: Systemische medicatie zou wat effectiever kunnen zijn bij de behandeling van oral schimmelinfecties. We suggereren bij therapiefalen fluconazol 200-400mg eenmaal op de eerste dag, daarna 100-200mg eenmaal daags gedurende 1-2 weken.

Gemiddelde score:
Inhoud: 4
Formulering: 4

Uw feedback:
Inhoud:
Formulering:

Feedback andere panelleden:
Inhoud:
- zie ook swab: enkel systemisch bij recidieven of immuungecompromitteerd
-Bij therapiefalen: Moet de diagnose geherevalueerd worden? Moet er eerst bijkomende diagnostiek gebeuren?
Formulering:
- zie swab

VERSIE 2: Systemische medicatie zou wat effectiever kunnen zijn bij de behandeling van oral schimmelinfecties. We suggereren dit in de volgende situaties: recidiverende infectie, uitgebreide of ernstige infectie, of therapiefalen waarbij de diagnose reeds met een wisser bevestigd werd. We suggereren dan fluconazol 200-400mg eenmaal op de eerste dag, daar 100-200mg eenmaal daags gedurende 1-2 weken.

25. Bent u het eens met de inhoud?

Markeer slechts één ovaal.

	1	2	3	4	5	
Helemaal oneens	◯	◯	◯	◯	◯	Helemaal eens

26. Bent u het eens met de formulering?

Markeer slechts één ovaal.

	1	2	3	4	5	
Helemaal oneens	◯	◯	◯	◯	◯	Helemaal eens

27. Heeft u suggesties voor een aanpassing van de inhoud?

28. Heeft u suggesties voor een andere formulering?

29. Heeft u verder nog opmerkingen of feedback?

Hartelijk dank voor uw deelname aan deze bevraging. Vergeet niet op verzenden te klikken onderaan.

Deze content is niet gemaakt of goedgekeurd door Google.

Google Formulieren

Bijlage 9: Antwoorden Peer review

https://docs.google.com/spreadsheets/d/1g3mLyYHRxZbwtiu0Av3S0dIlpcX9jhm6Vco_oO2-ToU/edit?usp=sharing

Bijlage 10: Geadapteerde richtlijn

1. Overzicht materiaal

Auteurs:
- Dr. Rani De Meulenaer, huisarts in opleiding, Katholieke Universiteit Leuven
- Dr. Ali Zamani, huisarts in opleiding, Katholieke Universiteit Leuven
- Prof. Dr. Marc Van Nuland, Faculteit Geneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven

Periode van ontwikkeling:
Deze richtlijn werd ontwikkeld van augustus 2020 tot en met april 2022.

Elektronische bronnen:
1. Prodigy. Candida-oral. [Internet]. Available from https://cks.nice.org.uk/topics/candida-oral/.
2. Pankhurst CL. Candidiasis (oropharyngeal). BMJ Clin Evid. 2013 Nov 8;2013:1304.
3. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Feb 15;62(4):e1-50.
4. BAPCOC. De Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de dagelijkse praktijk. 2021. Available from: https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/belgische_gids_bapcoc_nl_2021_a4_2.pdf

2. Introductie en achtergrond

Een belangrijke bron voor Belgische huisartsen voor het opzoeken van kwaliteitsvolle, evidence-based richtlijnen is EBPracticeNet. Het maak gebruikt van een netwerk van nationale en internationale organisaties die aanbevelingen maken volgens de strengste wetenschappelijke kwaliteitsnormen. Eén van deze organisaties is de Finse artsenvereniging Duodecim. De meeste van hun aanbevelingen zijn inhoudelijk juist en zijn toepasbaar in de Belgische zorgcontext. Sommigen kregen echter een negatieve beoordeling door de leden van Ebpracticenet en moeten dus herzien worden. Deze masterproef zal dat proces doorlopen voor de richtlijn ‘Fungal infections of the mouth”.

3. Doelstelling

Het doel is de Belgische huisarts van een actuele en toepasbare richtlijn over schimmelinfecties in de mond te voorzien. Hiervoor passen we een Duodecim richtlijn aan aan de huidige Belgische zorgcontext en de actuele beschikbare wetenschappelijke evidentie.

4. Doelgroep voor de richtlijn

De richtlijn is bedoeld voor Belgische huisartsen

5. Patiëntenpopulatie

Personen van alle leeftijden met uitzondering van patiënten met een immuundeficiëntie en personen in een palliatieve levensfase.

6. Klinische vragen

Vraag 1: Wat zijn predisponerende factoren voor orale schimmelinfecties?
Vraag 2: Wat zijn de niet-medicamenteuze behandelopties bij orale schimmelinfecties?
Vraag 3: Wat zijn de medicamenteuze behandelopties bij orale schimmelinfecties?

7. Kernboodschap

Vraag 1: Wat zijn predisponerende factoren voor orale schimmelinfecties?

Lokale predisponerende factoren zijn onder meer het ontbreken van normale bacteriële flora bij neonaten, slechte mondhygiëne bij een kunstgebit, verminderde speekselvloed, roken en inhalatiecorticosteroïden. (GRADE 1B)

Systemische predisponerende factoren zijn onder meer antibiotica, diabetes, het syndroom van Down, APECED (auto-immune polyendocrinopathy-candidosis-ectodermal dystrophy), gevorderde kanker, immunodeficiëntie, immuunsuppressieve therapie en radiotherapie rond het speekselkliergebied. (GRADE 1B)

Vraag 2: Wat zijn de niet-medicamenteuze behandelopties bij orale schimmelinfecties?

Indien mogelijk is de behandeling altijd gebaseerd op de eliminatie van lokale en systemische factoren die de patiënt predisponeren voor candida-infecties. (GRADE 1C)

Bij patiënten met een kunstgebit moet aanpassing of vernieuwing overwogen worden. Het kunstgebit moet dagelijks geborsteld worden met bv. een afwasmiddel, en voor de nacht uit de mond genomen en droog bewaard worden. Tijdens een antischimmelbehandeling met geneesmiddelen moet het kunstgebit dagelijks gedesinfecteerd worden, daarna eenmaal per week. Deze ontsmettingsmiddelen mag men gebruiken: 0.2% chloorhexidineoplossing, 0.02% natriumhypochlorietoplossing of bruistabletten voor tandreiniging. Spoel het kunstgebit (de prothese) na 15-30 minuten desinfectie zorgvuldig met water. (GRADE 1B)

Vraag 3: Wat zijn de medicamenteuze behandelopties bij orale schimmelinfecties?

Topische behandeling is het meest aanbevolen. De behandeling wordt gedurende minstens een week voortgezet nadat de symptomen verdwenen zijn. (GRADE 1B)

- Geef kinderen onder de leeftijd van 6 maanden Nystatine orale suspensie (100 000 IE/mL) 1-2mL 4 keer per dag. (GRADE 1B)
- Geef kinderen van 6 maanden tot 2 jaar miconazol 20mg/g of 2% orale gel, 1,25mL elke 6 uur. Geef kinderen ouder dan 2 jaar en volwassenen miconazol 20mg/g of 2% orale gel, 2,5mL elke 6 uur. (GRADE 1B)

Systemische medicatie zou wat effectiever kunnen zijn bij de behandeling van orale schimmelinfecties. We suggereren dit in de volgende situaties: recidiverende infectie, uitgebreide of ernstige infectie, of therapiefalen waarbij de diagnose reeds met een wisser bevestigd werd. (GRADE 1C)

- We suggereren dan fluconazol 200-400mg eenmaal op de eerste dag, daarna 100-200mg eenmaal daags gedurende 1-2 weken. (GRADE 2C)

8. Planning voor update

Een update van de richtlijn moet gepland worden over drie jaar.

9. Belangenvermengingen

Er was geen belangenvermenging tijdens het ontwikkelen van deze richtlijn.