Schimmelinfecties van de mond

Adaptatie van Duodecim richtlijn ''fungal infections of the mouth''

Zamani Ali, Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: Prof. dr. Marc Van Nuland

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2020 – 2022]

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.

Voorwoord

Deze thesis is tot stand gekomen met behulp van inzet van vele mensen. Een aantal zou ik graag specifiek willen noemen en bedanken.

Mijn thesis partner, Rani De Meulenaer. Via een ongewone route ben ik terechtgekomen bij jou om deze thesis te volbrengen. Ons samenwerking liet zien dat één plus één meer dan twee kon zijn. Bedankt voor je geduld en inzet.

Mijn promotor, Prof. dr. Van Nuland, Marc. Dit is de tweede keer dat u mij helpt met een master thesis. Bedankt om telkens klaar te staan voor mij.

Zonder de steun van mijn familie en vrienden zou het niet gelukt zijn om deze thesis in deze vorm af te sluiten. Dank aan allen hiervoor.

1. Abstract

Context
Orale schimmelinfectie wordt meestal veroorzaakt door een candida species. Dit is een commensaal micro-organisme dat bij 30-55% van de gezonde volwassen populatie voorkomt. Door lokale en systemische factoren kan er een opportunistische infectie optreden. Voor schimmelinfecties is er geen goede richtlijn beschikbaar in België buiten de Duodecim richtlijn. De Duodecim richtlijn is een Finse richtlijn vertaald naar het Nederlands. In deze thesis werd er getracht de richtlijn aan de huidige literatuur te toetsen en aanpassen aan de Belgische context.

Onderzoeksvragen
- Wat zijn de klinische manifestaties van orale schimmelinfecties?
- 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?
- Hoe stelt men de diagnose van een orale schimmelinfectie?

Drie andere onderzoeksvragen over hetzelfde onderwerp worden behandeld in de thesis van medeauteur Rani De Meulenaer (HAIO).

Methode
Er is begonnen met een screeningsfase waarbij de klinische vragen zijn opgesteld aan de hand van een PIPOH. Hierna voerden we een literatuurstudie uit waarbij we zochten naar relevante richtlijnen. Deze werden op hun beurt gescreend en gewaardeerd met behulp van het AGREE II instrument. Vervolgens werd een selectie van de aanbevelingen vergeleken met de oorspronkelijke Duodecim richtlijn, waarna een GRADE werd toegekend. Aldus werd een geadapteerde richtlijn opgesteld. Aangezien de studies die de aanbevelingen onderbouwen van lage kwaliteit waren, werd er besloten om een consensusprocedure op te starten volgens de Delphi methode. Via een anonieme online survey werden de originele Duodecim en de nieuwe geadapteerde richtlijn voorgesteld aan vijf experten. Zij scoorden de stellingen op een Likert-schaal van 1 tot 5. Wanneer er geen consensus was, werd de stelling aangepast op basis van hun feedback en nogmaals aan allen voorgelegd. Na twee rondes werd er een akkoord bereikt over een geadapteerde aanbeveling.

Resultaten
Na de literatuurstudie en de consensus procedure werd een geadapteerde richtlijn gevormd die toepasbaar is voor de Belgische context. Er werd besloten om de aanbevelingen omtrent de klinische manifestaties en differentiaal diagnoses van een orale schimmelinfectie niet te adapteren. Beiden konden rechtstreeks overgenomen worden uit de Duodecim richtlijn. Hoe de diagnose van orale schimmelinfecties wordt gesteld, werd vrij sterk geadapteerd. De geadapteerde aanbeveling adviseert de diagnose orale schimmelinfecties vooral op klinische wijze te stellen. Wissers zijn doorgaans niet nuttig tenzij in uitzonderlijke gevallen zoals bij het maken van een differentiaal diagnose of wanneer de klinische toestand dit vereist. Alsook wanneer er tekenen zijn van therapieresistentie of indien de klinische diagnose bevestigd dient te worden. Welke wisser men gebruikt, moet in overleg met het eigen microbiologische laboratorium gebeuren. Tevens is hierbij op te merken dat bij het interpreteren van het testresultaat men best rekening houdt met de klinische achtergrond van de patiënt in kwestie. Tenslotte kan er bij diagnostische twijfel, therapieresistentie of vermoeden van een invasieve infectie verwezen worden naar de tweedelijnszorg.

Conclusie
De Duodecim richtlijn ‘’Schimmelinfecties in de mond’’ werd geadapteerd aan de huidige literatuur en de Belgische zorgcontext. Na goedkeuring door de leescommissie van ebpracticenet zal de richtlijn op hun website gepubliceerd worden.

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

Inhoudsopgave

Voorwoord **3**

1. Abstract **4**

Inleiding **6**

2. Onderwerp *6*

3. Doelstelling *9*

Methodologie **9**

1. Screeningsfase *10*

1.1 Stap 1: Definiëren van klinische vragen 10

1.2 Stap 2: Zoeken naar relevante richtlijnen 10

1.3 Stap 3: Screenen van gevonden richtlijnen 10

1.4 Stap 4: Waarderen van gevonden richtlijnen 11

1.5 Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 11

1.6 Stap 6: Nazicht door leescommissie 11

2. Adaptatiefase *11*

2.1 Stap 7: Eerste versie opmaken 12

3. Implementatiefase *12*

3.1 Stap 8: Peer review 12

Resultaten **12**

1. Literatuurstudie *12*

2. Adaptatieprocedure tot een proefversie van de richtlijn ***17***

3. Implementatiefase *19*

Discussie ***24***

Besluit *26*

Bibliografie **25**

Bijlagen **27**

Inleiding

Als huisarts baseren we in praktijk onze medische handelingen op zowel kennis als ervaring. De afgelopen decennia werd evidence-based medicine (EBM) de referentie voor artsen. Dit is ook steeds meer het geval voor andere beroepen binnen de gezondheidszorg, vandaar spreken we nu voortaan van evidence-based practice (EBP).

De wetenschap evolueert snel en het is dan ook noodzakelijk om op de hoogte te blijven van de meest recente ontwikkelingen en richtlijnen. We vertrouwen erop dat deze richtlijnen actueel zijn en gebaseerd zijn op kwaliteitsvol wetenschappelijk onderzoek.

Een belangrijke bron voor het opzoeken van kwaliteitsvolle richtlijnen is ebpracticenet (1). Dit is een online databank met evidence-based richtlijnen en informatie voor Belgische zorgverleners. Ze willen de ontdekkingen van onderzoekers tot in het hart van de klinische praktijk brengen. Ebpracticenet maakt 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 (2). De meeste van hun aanbevelingen zijn inhoudelijk correct en zijn toepasbaar in de Belgische zorgcontext. Sommigen kregen echter een negatieve beoordeling door de leden van ebpracticenet en moeten dus herzien worden.

In samenwerking met collega huisarts in opleiding (HAIO) Rani Meulenaars zal de richtlijn ‘Fungal infections of the mouth’ inhoudelijk en contextueel aangepast worden. In mijn thesis ligt de focus op de diagnose, klinische manifestaties en differentiaal diagnoses.

1. Motivatie

Ik maak zelf regelmatig gebruik van het ebpracticenet, hierbij merkte ik op dat de Duodecim richtlijnen vaak duidelijk, gestructureerd en begrijpbaar zijn. Wanneer ik zag dat er een mogelijkheid was om een richtlijn bij te werken en aan te passen aan de Belgische context, leek me dit enorm interessant en waardevol. Bovendien hoopte ik meer expertise te ontwikkelen over het onderwerp van orale candida, daar deze veel voorkomend zijn in de praktijk.

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 species. 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 (3). Bij immuungecompromitteerde patiënten komen ook andere en meer zeldzame schimmelinfecties voor, welke buiten het kader van dit onderzoek vallen. Overgroei wordt geassocieerd met lokale factoren (bijv. verminderde speekselvloed, inhalatiecorticosteroïden) en systemische factoren (bijv. antibiotica, immunosuppressiva en diabetes) (4). Bij de meeste mensen blijft een onbehandelde orale schimmelinfectie aanwezig gedurende enkele maanden tot jaren, tenzij risicofactoren worden weggenomen of er behandeling plaatsvindt (4).
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 (5). Mogelijke verklaringen vinden we in veranderingen in de praktisering van de geneeskunde, bijvoorbeeld met de introductie van

breedspectrum antibiotica en immunosuppressiva en ook door frequenter voorkomen van comorbiditeiten zoals diabetes (6).

Orale candida kan in vier hoofdtypes worden onderverdeeld:
1) Pseudo-membraneuze candidiasis (spruw)
- Wit beslag dat af te schrapen is waarna een erythemateus achtergrond tevoorschijn komt. Te vinden op de slijmvliezen van de wang, tandvlees, tong en keel. Zie afbeelding 1.



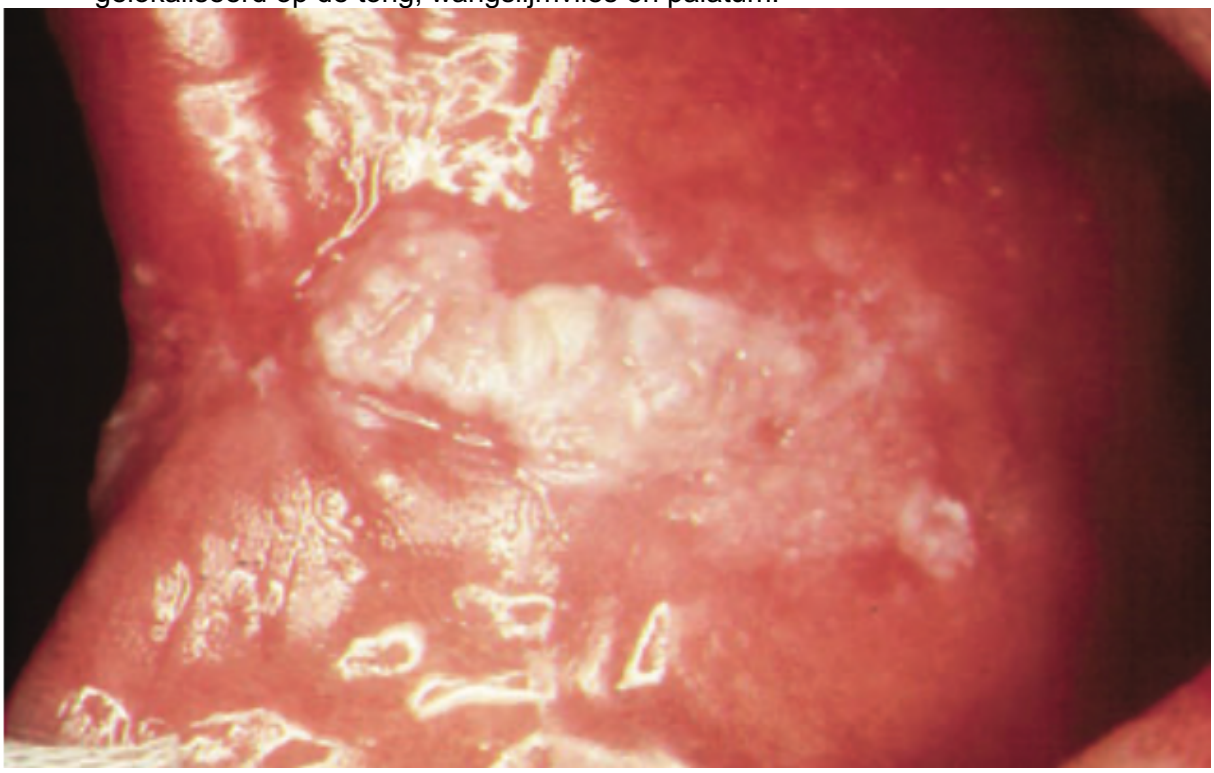
Afb. .1 Pseudo-membraneuze candidiasis. Witte plaques op de dorsale tong. (3)

2) Erythemateuze candidiasis.
- Rode erosies op de harde of zachte palatum, dorsum van de tong of op de wangslijmvliezen. Zie afbeelding 2.



Afb. 2. Erythemateuze candidiasis. Erytheem ter hoogte van de hard palatum (7).

3) Hyperplastische candidiasis
- witte plaques die niet weg te schrapen zijn.
- gelokaliseerd op de tong, wangslijmvlies en palatum.


Afb. 3. Hyperplastische candidiasis ter hoogte van de buccale mucosa. (7)

4)Angulaire cheilitis
- rode laesies aan mondhoeken en vaak ter hoogte van prothese dragende stukken op het harde palatum. Zie afbeelding 4.



Afb. 4. Angulaire cheilitis. (8)

Patiënten met orale candida infectie kunnen zich presenteren bij de huisarts met klachten van pijn en ongemak in de mond. Ze kunnen last krijgen van pijn bij kauwen, slikken en spreken (4).

3. Doelstelling

Het doel van deze thesis is de huisarts van een actuele en toepasbare richtlijn te voorzien voor de dagelijkse praktijkvoering in verband met orale schimmelinfecties. Hiervoor passen we de Duodecim richtlijn over schimmelinfecties in de mond aan aan de huidige Belgische zorgcontext en de actuele beschikbare wetenschappelijke evidentie. Met dit onderzoek trachten we een richtlijn te ontwikkelen die zowel voor ons als onze collega's interessant, gebruiksvriendelijk en praktisch toepasbaar is. Na goedkeuring door de leescommissie van ebpracticenet zal deze vervolgens beschikbaar worden gesteld voor alle zorgverleners met toegang tot dit referentieplatform.

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" (9).

Het proces van adaptatie verloopt in drie fases: de screeningsfase, de adaptatiefase en de implementatiefase. De eerste twee fases werden met collega-HAIO Rani De Meulenaer doorlopen en gestructureerd genoteerd in een gestandaardiseerde matrix in een *spreadsheet* (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. 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 worden vertaald in een PIPOH, wat een acroniem is 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 er klinische vragen opgesteld. De aanpak van orale schimmelinfecties bij immuun gecompromitteerde patiënten of in een palliatieve setting valt buiten het bestek van ons onderzoek.

1.2 Stap 2: Zoeken naar relevante richtlijnen

In deze stap verrichten 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 weerhouden. 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 kan formuleren op de klinische vragen. Recente richtlijnen van organisaties met een gekende hoge kwaliteit primeerden. Vervolgens werden deze richtlijnen afzonderlijk door beide onderzoekers getoetst aan de items 7, 9 en 23 van de AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) (10). Na een vergelijking van de resultaten werd er beslist welke richtlijnen geïncludeerd of geëxcludeerd werden.

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. 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 als ze niet overeenkwamen, werd een consensus gezocht.

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 onderbouwde bewijs correct hadden geïnterpreteerd en vertaald naar 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 zou worden overgenomen (adopteren), overgenomen met aanpassingen (adapteren) of niet overgenomen. 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) (11) (12). Een overzicht vindt u 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, een klinisch bioloog, een MKA-arts en een NKO-arts die vanuit ons persoonlijk en professioneel netwerk zijn gecontacteerd. Initieel werd er ook een tandarts in het experten panel geïncludeerd, maar deze gaf aan weinig ervaring te hebben met de diagnose en behandeling van orale schimmelinfecties. Ook twee andere tandartsen die we uit ons persoonlijk netwerk hebben gecontacteerd, gaven aan zich geen expert te kunnen noemen op het herkennen en behandelen van orale schimmelinfecties. Zo is er besloten om de tandarts te excluderen uit het onderzoek.

Om tot een consensus te komen hebben we gebruik gemaakt van de Delphi methode (13). 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 elke ronde aangepast om zo een akkoord te bereiken over de aanbevelingen. Dit werd gedaan tot alle aanbevelingen werden aangenomen of verworpen. De aanbevelingen in de vragenlijst werden kwantitatief beoordeeld met behulp van een Likertschaal van 1 (helemaal oneens) tot en met 5 (helemaal eens). 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 bevinden, 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 van de consensusprocedure hebben we gebruikgemaakt van het rapport 'Consensusprocedures toegepast in het kader van de ontwikkeling van een richtlijn' (14).

Elke deelnemer heeft een *informed consent* en een belangenverklaring moeten invullen vooraleer ze mochten meedoen aan het onderzoek. Zie bijlage 5 voor de *informed consent* en bijlage 6 voor de belangenverklaring.

Resultaten

1. Literatuurstudie

Stap 1: definiëren van de klinische vragen

We hebben zes klinische vragen geformuleerd die zes belangrijke onderdelen van de Duodecim richtlijn bevatten. Deze thesis behandelt klinische vragen 2 t.e.m. 4. Vragen 1, 5 en 6 worden besproken in de thesis van collega-HAIO Rani De Meulenaer.

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: Huisartsen

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: Eerstelijns zorg

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: Eerstelijns zorg

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: Eerstelijns zorg

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: Eerstelijns zorg

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: Eerstelijns zorg

Stap 2: zoeken naar relevante richtlijnen

De zoektermen en het aantal hits worden weergegeven in tabel 1. In totaal zijn er 1247 hits op

de verschillende databanken. In tabel 1 kunnen de zoektermen, hits en commentaar voor de artikels nagelezen worden. Er is gezocht van 4 augustus tot en met 25 augustus 2020. Na een eerste ruwe selectie bracht deze zoektocht zeven 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 voor onze zoekopdracht
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 waarvan 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 voor onze zoekopdracht
NICE	Oral fungal infection	7	Niet relevant voor onze zoekopdracht
	oral candida	3	niet relevant voor onze zoekopdracht
	thrush	8	niet relevant voor onze zoekopdracht
SIGN	oral candida	6	niet relevant voor onze zoekopdracht
Evidence.nhs.uk	Fungal infection of the mouth	443	Enkele hits die relevant leken o.b.v. titel, maar foutmelding dat deze enkel voor de UK beschikbaar zijn.
	Fungal infection of the mouth, met extra beperking op datum, vanaf 01/01/2015	264	Enkele hits die relevant leken o.b.v. titel, maar foutmelding dat deze enkel voor de UK beschikbaar zijn.
Trip Database	"oral fungal infection"	42	1 best practice van BMJ + verder ongoing trials, primary research (vooral i.v.m. kankerbehandelingen) dus niet relevant voor onze zoekopdracht

KCE	orale schimmel	3	niet relevant voor onze zoekopdracht
	orale candida	15	1 hit i.v.m. ondersteunende therapie bij kanker (idem gevonden via CDLH) + verder niet relevant
HGR-CSS	orale schimmel	20	niet relevant voor onze zoekopdracht
	orale candida	7	niet relevant voor onze zoekopdracht
Minerva	orale schimmel	0	
	orale candida	0	
	candida	1	vulvovaginale candida, niet relevant voor onze zoekopdracht
BCFI farmaka archieven	orale schimmel	0	overgegaan in BCFI, niet relevant gevonden
	orale candida	0	
	candida	1	huidproblemen en huidverzorging bij ouderen, niet relevant voor onze zoekopdracht
BCFI Formularium ouderenzorg	orale schimmel	10	2 relevante richtlijnen waarvan 1 over NKO aandoeningen (orale candidose) en 1 over palliatieve zorg waar mondzorg en mondinfecties (orale candidose) wordt behandeld
	orale candida	10	zelfde resultaat als zoekterm orale schimmel: 2 relevante richtlijnen waarvan 1 over NKO aandoeningen (orale candidose) en 1 over palliatieve zorg waar mondzorg en mondinfecties (orale candidose) wordt behandeld
FOD Volksgezondheid	orale schimmel	4	niet relevant voor onze zoekopdracht
	orale candida	0	
	schimmelinfectie mond	1	niet relevant voor onze zoekopdracht
Guideline central	oral fungal infection	0	
	candida	1	niet relevant voor onze zoekopdracht

Stap 3: screening van de gevonden richtlijnen

Zoals in de methodiek uitgelegd, hebben we de richtlijn 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). Van de zes richtlijnen werd er een richtlijn uitgesloten omdat deze richtlijn enkel de behandeling van orale schimmelinfecties besprak. De vijf overige richtlijnen, die te vinden zijn in tabel 2, bleven over om geëvalueerd te worden.

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			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			ja
Orale candidose	BCFI vzw	BE		3/31/2017	nee
Candida - oral	CKS - Prodigy	UK	2003 - laatste update 9/2019	06/2013 - 04/2017	ja

Stap 4: waarderen van geselecteerde richtlijnen

In de volgende stap werden de weerhouden richtlijnen gewaardeerd aan de hand van AGREE II. Algemeen scoorden ze allen vrij goed. Er waren een paar scores die initieel niet goed overeen kwamen, maar er werd al snel een consensus gevonden. Uiteindelijk kwam de Candida-oral van Prodigy er als beste richtlijn uit op methodologisch vlak.
In bijlage 4 vindt u de volledig ingevulde AGREE II instrumenten met een overzicht van de scores. De consensus score werd bekomen in onderling overleg.

2. Adaptatieprocedure tot een proefversie van de richtlijn

Zoals eerder vermeld in de resultaten van deze thesis worden klinische vragen 2, 3 en 4 in deze thesis verder behandeld.

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

De Duodecim richtlijn (8) onderscheidt de orale schimmelinfectie in een primaire en een secundaire vorm. Hierbij zijn zowel acute als chronische primaire infecties geassocieerd met een candida-infectie of met keratiniserende letsels die gesurinfecteerd zijn door een candida-infectie. De secundaire orale schimmelinfecties worden veroorzaakt door een systeemziekte. De richtlijnen vermelden hoe de verschillende types zich morfologisch presenteren. Voor de Duodecim richtlijn is er geen *grade of recommendation* gevonden. De Duodecim richtlijn verwijst naar 2 bronnen (4) (15) voor de gehele tekst.

In de richtlijn van Prodigy (16) zijn de klinische manifestaties voornamelijk gebaseerd op de effecten die het heeft op de ervaring van de patiënt. Een orale schimmelinfectie veroorzaakt pijn, ongemak en een verslechtering van het kunnen kauwen en praten met daarbij een verminderde intake. Ze vermelden ook de complicaties bij immuun gecompromitteerde patiënten waarbij een orale schimmelinfectie een invasieve infectie kan veroorzaken. Dit valt echter buiten het onderzoek van deze thesis.

Er is niet afzonderlijk gezocht per klinische vraag maar er is een vrij algemene zoekstrategie gebruikt namelijk:

•exp 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
Zodoende hebben ze zich op 2 bronnen (4) (17) gebaseerd. De manifestaties bij immuun gecompromitteerde patiënten zijn gebaseerd op de bronnen (18) (19) . Er is consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en in hun richtlijn verwoorden. De aanbeveling is toepasbaar in de Belgische context aangezien het om universele klinische beelden gaat. In de richtlijn van Prodigy wordt er geen *grade of recommendation* vermeld. Het is gebaseerd op expert opinions. De Prodigy richtlijn is ontwikkeld in het Verenigd koninkrijk.

Op te merken is dat er geen richtlijnen van Belgische oorsprong weerhouden zijn.

Aangezien er geen verbetering merkbaar was ten opzichte van de Duodecim richtlijn werd er besloten deze richtlijn niet te adapteren.

Proefversie aanbeveling:

"De meest voorkomende vorm van de acute schimmelinfecties is het erythemateuze type waar mild pijnlijke diffuse roodachtige letsels van verschillende grootte zichtbaar zijn op het mondslijmvlies. Het acute, pseudomembraneuze type (spruw) wordt gekenmerkt door lichtgekleurde vlekken die het mondslijmvlies in meer of mindere mate bedekken en die kunnen worden afgeschraapt.

Een chronische schimmelinfectie kan erythemateus of pseudomembraneus zijn (foto). Een chronische infectie kan zich ook manifesteren als letsels met hyperplastische, nodulaire of plaque-achtig voorkomen die niet afgeschraapt kunnen worden. Aandoeningen die geassocieerd zijn met candida-infectie zijn kunstgebitstomatitis, cheilitis angularis (foto) en mediane, romboïdale glossitis (foto). Gekeratiniseerde laesies die vaak geïnfecteerd zijn door schimmelinfectie zijn leukoplakie, lupus erythematosus en lichen planus.

Secundaire orale schimmelinfecties verwijzen naar mucocutane infecties veroorzaakt door een systeemziekte."

(GRADE 1C)

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?

De Duodecim richtlijn lijst onderstaande differentiaal diagnoses op:
- Lichen planus
- Geographic and hairy tongue
- Hairy leucoplakia

- Leuco- and erythroplakias
- Andere hyperkeratotische laesies

De Prodigy richtlijn maakt ook een differentiaal diagnose op, deze geldt echter ook voor de immunogecompromitteerde patiënten naast de immunocompetente patiënten:

- Erythema migrans (also known as geographic tongue or benign migratory glossitis)
- Hairy tongue
- Leukoplakia
- Lichen planus
- Oral cancers, including:
- Squamous cell carcinoma
- Melanoma
- An amalgam tattoo
- Kaposi's sarcoma — discolored patches, and occasionally nodules, that are usually red or purple and look similar to bruises.

In tegenstelling tot de Duodecim richtlijn wordt elke differentiaal diagnose in de Prodigy richtlijn uitgebreider toegelicht. Het valt tevens op dat orale kankers aan de lijst zijn toegevoegd. De algemene zoekstrategie is gebruikt:
-exp 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

De differentiaal diagnoses zijn gemaakt op basis van een *expert opinion* uit een richtlijn (20); uit een review artikel (19) en uit relevante hoofdstukken van een dermatologie tekstboek (21) (22). De richtlijn is ook bruikbaar in een Belgische context aangezien de differentiaal diagnoses klinisch universeel zijn.

Er waren geen Belgische richtlijnen voor deze klinische vraag beschikbaar.

Deze aanbeveling werd niet geadapteerd. De reden hiervoor was omdat de differentiaal diagnoses tussen de twee richtlijnen gelijkaardig waren. De Prodigy richtlijn geeft echter ook maligniteiten als differentiaal diagnoses op. De Prodigy richtlijn is in tegenstelling tot de Duodecim richtlijn ook voor immuungecompromitteerde patiënten. Dit kan mogelijk verklaren dat de differentiaal diagnoses uitgebreider zijn bij de Prodigy richtlijn. Er is daarom besloten om de richtlijn niet aan te passen.

Proefversie aanbeveling:

Differentiële diagnose:
- Lichen planus
- Landkaarttong en harige tong
- Harige leukoplakie
- Leuko- en erythroplakie
- Andere hyperkeratotische laesies.

(GRADE 1C)

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

Duodecim: In deze richtlijn worden verschillende opties gegeven omtrent een staalafname: het afnemen van een cultuur met een wisser, een uitstrijkje voor op een microscoopglaasje of een biopsie. In de originele Duodecim richtlijn wordt er eveneens vermeld dat het onderzoeksresultaat telkens samengenomen moet worden met de symptomen en klinische bevindingen. Om zo via een kwaliteitsvol besluit tot een plan van behandeling te komen.

Prodigy: In deze richtlijn wordt gesteld dat een diagnose voornamelijk gebaseerd wordt op basis van klinische gegevens en het uitsluiten van differentiaal diagnoses. Over het algemeen worden wissers minder nuttig geacht, daar candida vaak als normale commensalen voorkomen.

Verder wordt er ingegaan op de klinische manifestaties van de verschillende uitingen van orale candida infecties aangezien dit belangrijk is voor de diagnose. De tekst van Prodigy is wederom gebaseerd op basis van bronnen uit expert opinions in richtlijnen (23) , volgende review artikelen (4) (17) (18) (24) (20)en een dermatologie tekstboek (25). De bewijskracht is laag omdat het gebaseerd is op expert opinions, zodoende is er geen *grade of recommendation* beschikbaar. Er was geen Belgische richtlijn beschikbaar voor deze klinische vraag.

De proefversie van de aanbeveling is gemaakt op basis van de Prodigy richtlijn.

Proefversie aanbeveling

Diagnose:
De diagnose van orale candida wordt gewoonlijk gemaakt op basis van het identificeren van klinische kenmerken. Wissers voor het detecteren van C. Albicans of antilichamen serologie zijn doorgaans niet nuttig omdat candida meestal te vinden is in gezonde mensen.

(GRADE 1C)

3. Implementatiefase

3.1 Delphi-methode

Aan de hand van de Delphi methode zijn we met behulp van een experten panel tot een consensus gekomen voor het ontwikkelen van een betere richtlijn omtrent orale candida.
Volgens de Delphi methode hebben we, zoals uitgelegd in de methode, vijf artsen uitgenodigd om een online vragenlijst in te vullen. Via een Likert schaal konden ze reageren of ze het al dan niet eens waren met een stelling. Er werd steeds notitieruimte voorzien indien ze hun score wilden verklaren. Daarnaast konden ze ook suggesties doen wat betreft inhoud en formulering.
Er was van tevoren vastgelegd dat de gemiddelde van de Likert schaal per stelling een 4.0 of hoger moest halen om geaccepteerd te worden.
Indien een stelling niet werd geaccepteerd, kon deze verworpen of aangepast worden met de feedback van de experten. De aangepaste stellingen werden in de volgende ronde opnieuw getoetst.
De deelnemers hebben onderling geen contact met elkaar gehad. In de eerste ronde werden ook enkele algemene vragen gesteld.

In bijlage 7 vindt u de vragenlijst van de eerste ronde en in bijlage 8 vindt u de vragenlijst van de tweede ronde.

Resultaten vragenlijst:

- Hoe vertrouwd bent u met het diagnosticeren van orale schimmelinfecties?

De antwoorden van de experten kwamen goed overeen, van 'redelijk vertrouwd' tot 'vertrouwd'.

- Hoe vertrouwd bent u met het behandelen van orale schimmelinfecties?

De antwoorden van de experten kwamen goed overeen, van 'redelijk vertrouwd' tot 'vertrouwd'.

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

Twee personen gebruikten geen richtlijnen. Eén van hen baseerde zich voornamelijk op het klinisch onderzoek.
De vermelde bronnen waren:
Farmacotherapeutische kompas, huidziekten.nl, BAPCOC, BCFI (2 maal) NHG en NVMM.

Hierna werden stellingen voorgelegd die betrekking hadden tot de klinische vragen. Deze thesis adapteert enkel de klinische vraag: Hoe stelt men de diagnose van orale schimmelinfectie?

Stelling nummer 1:
De diagnose van orale candida wordt gewoonlijk gemaakt op basis van de kliniek en het uitsluiten van differentiaal diagnoses.

Op inhoud werd hier gemiddeld op de likert schaal een 4,6 gegeven. Op formulering was het gemiddelde een 4,2.
Eén arts gaf op de formulering een 2, ze vermeldde hierbij dat een ander orale infectie ook geëxcludeerd zou moeten worden.
De stelling werd aangenomen.

Stelling nummer 2:
Wissers voor het detecteren van C. Albicans of antilichamen serologie zijn doorgaans niet nuttig omdat candida meestal te vinden is in gezonde mensen. Wissers kunnen gebruikt worden als de klinische diagnose bevestigd moet worden; het maken van een differentiaal diagnose dit vereist of als er tekenen zijn van resistentie tegen anti-schimmel behandeling.

Op inhoud als zowel formulering werd hier een gemiddelde van 3,8 op 5 gegeven.
De opmerkingen hierbij waren:
-De terminologie tussen schimmels wordt niet juist gebruikt. Alle candida zijn schimmels maar niet alle schimmels zijn candida. Aspergillus bijvoorbeeld is een zeldzame schimmel die orale infectie kan veroorzaken bij vooral immuun gecompromitteerde patiënten.
- Een wisser is nuttig als de ingestelde behandeling niet het gewenste effect heeft.
- Een wisser is nuttig als er tekenen zijn van resistentie
- Een wisser is nuttig als de klinische toestand kennis vereist over de resistentiepatroon van de verwekker.
- Liever kortere zinnen voor betere leesbaarheid.

De stelling werd niet aangenomen.

In ronde 2 is de stelling verandert naar:

Wissers voor het detecteren van schimmels of antilichamen serologie zijn doorgaans niet nuttig omdat orale schimmelinfecties, meestal candida vaak te vinden zijn in gezonde mensen. Wissers kunnen gebruikt worden in de volgende situaties:

- ***Als het maken van een differentiaal diagnose dit vereist.***
- ***Als de klinische diagnose bevestigd moet worden.***
- ***Wanneer de klinische toestand van de patiënt dit vereist.***
- ***Als er tekenen zijn van resistentie tegen de therapie.***

De gemiddelde score voor zowel inhoud als formulering is gestegen naar 4,4.
Eén arts gaf aan, na het lezen van deze stelling, nog steeds moeite te hebben over het al dan niet gebruiken van een wisser.
Een andere arts was van mening dat het maken van een differentiaal diagnose en het klinische bevestigen van een diagnose hetzelfde is.
De stelling werd aangenomen.

Stelling nummer 3:

Indien u een wisser afneemt, kan dit op een gel bevattende transportbuis (bv. Transpocult ®) besteld bij het microbiologisch laboratorium. Een uitstrijkje kan van een laesie of het mondslijmvlies ook op een microscoopglaasje worden afgenomen. Het wordt gefixeerd met alcohol of een speciale fixatie en wordt direct naar het pathologie laboratorium gestuurd voor onderzoek. De patiënt kan ook naar het laboratorium gaan voor een staalafname.

De inhoud werd gescoord met een 3,4 en de formulering met een 3,0.
Eén arts vond dat wissers van het mondslijmvlies nemen in de NKO geen gangbare praktijk was. De klinisch bioloog vond het toevoegen van een productmerk niet oké en stelde voor dit te vervangen door ‘’de wisser die door uw microbiologisch laboratorium gebruikt wordt’’. Er is duidelijk gemaakt dat een wisser niet alle schimmels kan opsporen. Er zijn testen voor candida maar ook voor zeldzamere schimmels zoals Aspergillus of een combinatie hiervan.
De stelling werd afgewezen.

De stelling werd voor de tweede ronde aangepast naar:
Indien u een wisser afneemt, dan moet dit op een transportmedium aangeboden door uw microbiologisch laboratorium. Er bestaan transportmedia geschikt voor gisten waaronder orale candida en media waarop zeldzamere schimmels kunnen gedetecteerd worden. Een combinatie hiervan bestaat ook. Een andere mogelijkheid is een uitstrijkje van een laesie of het mondslijmvlies dat op een microscoopglaasje wordt gefixeerd met alcohol of een speciale fixatie. Het wordt dan onmiddellijk naar het pathologie laboratorium gestuurd voor onderzoek. De patiënt kan ook naar het laboratorium gaan voor een staalafname.

De inhoud en formulering scoorde hierna gemiddeld een 4,2 op 5. Een arts herhaalde zijn opmerking dat een uitstrijkje nemen in de nko geen gangbare praktijk was en voegde eraan toe dat het vrij omslachtig was.
De stelling werd in ronde 2 aangenomen.

Stelling nummer 4:
Het kweek rapport geeft de gevonden schimmelsoorten en hun hoeveelheden aan op een plus-schaal (+, ++, +++). Twee of drie plussen suggereren een te behandelen infectie.

De inhoud scoorde een 3,2 en de formulering een 3,4.
Op één arts na gaven alle experten aan dat het behandelen van een infectie ook gebaseerd moet zijn op klinische bevindingen.
De stelling werd niet aangenomen.

In ronde 2 is dit aangepast naar:
Het kweek rapport geeft de gevonden schimmelsoorten en hun hoeveelheden aan op een plus-schaal (+, ++, +++). Twee of drie plussen suggereren een overgroei van schimmel, die behandeld dient te worden indien de kliniek dit vereist.

Zowel inhoud als formulering scoort nu een 4,2.
Eén arts was het er niet mee eens dat 2 of 3 plusjes overgroei suggereren. Ze stelde een andere formulering voor namelijk waarbij er nog eens vermeld wordt dat de interpretatie van de kweek steeds dient te gebeuren met de klinische achtergrond van de patiënt in gedachten.
De stelling werd aangenomen.

Stelling nummer 5:
Een biopsie kan genomen worden als de wisser negatief is, maar het klinisch beeld verdacht is voor een schimmelinfectie. Een wisser kan negatief zijn omwille van een slechte afname of omdat de schimmel diep in het weefsel geïnvadeerd is.
De inhoud scoorde een 3,0 en de formulering een 3,6.
Twee artsen stelde een doorverwijzing voor bij twijfel of bij nood aan biopsiename. Een andere arts had het voorstel om het volgende toevoegen: "als het verdacht is voor een schimmelinfectie, maar de therapie niet het gewenste effect heeft". Een andere arts was van mening dat er enkel bij invasieve gistinfecties biopsies genomen worden. Daarnaast stelde ze dat het ook afhing van het soort schimmel.
De stelling werd niet aangenomen.

De stelling werd aangepast voor ronde 2 naar:
Een wisser kan negatief zijn omwille van een slechte afname of omdat de schimmel diep in het weefsel geïnvadeerd is. Bij blijvende diagnostische twijfel, therapieresistentie of vermoeden van invasieve infectie suggereren we een doorverwijzing naar de tweede lijn voor een verdere diagnostische oppuntstelling (met bijvoorbeeld biopsie).

De inhoud scoorde nu een 4,4 en de formulering een 4,2.
Eén arts vond de eerste zin irrelevant en onvolledig en het zou beter eruit gelaten moeten worden.
De nieuwe stelling werd aangenomen.

In bijlage 9 vindt u de geanonimiseerde antwoorden van de eerste en tweede vragenronde.

Discussie:

In deze thesis werd getracht de Finse Duodecim richtlijn 'Schimmelinfecties in de mond' om te zetten naar een versie die aangepast is aan de Belgische zorgcontext en recente wetenschappelijke literatuur. Het volgen van een protocol gebaseerd op de 'ADAPTE Manual and Resource Kit' ontwikkeld door The ADAPTE Collaboration draagt bij tot de transparantie van dit onderzoek.
Tijdens het literatuuronderzoek merkten we al snel op dat er weinig recente studies beschikbaar waren en dat het onderzoeksbewijs meestal steunde op expert opinies. Bovendien scoorden de studies vaak niet hoger dan 2C wat overeenkomt met een zwakke aanbeveling en een laag tot zeer laag niveau van bewijskracht. Mogelijks zou er weinig stimulans kunnen zijn voor meer kwaliteitsvol onderzoek, doordat orale candida bij de meeste patiënten weinig tot geen klachten geven en geassocieerd worden met een lage mortaliteit, uitgezonderd bij immuungecompromitteerde patiënten.

We hebben via de Delphi procedure vijf experten benaderd die via een online bevraging hun mening anoniem konden geven over de aangepaste stellingen. Dit is gedaan via twee online

rondes. De resultaten van de Delphi procedure betreffende de medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling van orale candida kan men vinden in de thesis van Rani De Meulenaer. In deze thesis is de Delphi procedure van de diagnose van orale candida terug te vinden. De experten bestonden uit twee huisartsen, een neus-keel-oor arts, een mond-kaak-aangezichtschirurg en een klinisch microbioloog. Initieel was er ook een tandarts maar deze gaf aan weinig ervaring te hebben met de diagnose en behandeling van orale schimmelinfecties. Een korte navraag bij twee andere tandartsen uit ons netwerk gaven aan weinig kennis over orale schimmelinfecties te hebben. Wij hebben de tandarts dan ook geëxcludeerd uit het onderzoek. We beseffen dan ook dat het een zwakte is dat we niet van tevoren hebben onderzocht hoe vertrouwt men is met de pathologie. Het was qua beroepsgroep een gevarieerde selectie waarbij elk een belangrijke rol speelt bij de behandeling van patiënten met een orale schimmelinfectie.

De klinische vraag 3 ‘’Wat zijn de klinische manifestaties van orale schimmelinfecties?’’ had ik besloten om niet te adapteren en zo ook niet te gaan gebruiken in de Delphi procedure. De nieuwe literatuur kwam namelijk sterk overeen met de richtlijnen. Echter de Duodecim richtlijn focust zich vooral op het visuele beeld wat wij als artsen zien en maar weinig op de klachten van de patiënt. Alhoewel er weinig onderzoek is gedaan naar de klachten die mensen hebben met een orale candida infectie zou het aangeraden zijn om te heroverwegen om de richtlijn over dit stuk te adapteren. Zo kan er buiten het klinische onderzoek, de anamnese een belangrijkere rol spelen. Het zou zeer nuttig zijn als er meer onderzoek zou worden gedaan naar de beleving van patiënten over de klachten die ze hebben bij een orale schimmelinfectie.

Gelijkaardig als bij klinische vraag 3 was er bij vraag 4 ‘’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?’’ weinig nieuwe literatuur.In de Duodecim richtlijn wordt er buiten de erythroplakie, wat precancereus is, weinig gesproken over maligniteiten als differentiaal diagnose. De Prodigy richtlijn benoemt maligniteiten als mogelijke differentiaal diagnoses maar deze richtlijn richt zich naast de immuuncompetente patiënten ook op immuungecompromitteerde patiënten. Mogelijks was hierdoor bij Prodigy de differentiaal diagnose uitgebreider. Achteraf gezien hadden we tijdens de Delphi procedure ook kunnen polsen bij de experten of zij alsnog maligniteiten zoals Kaposi sarcoma's zouden toevoegen aan de differentiaal diagnoses.

De klinische vraag 4 ‘’Hoe stelt men de diagnose van orale schimmelinfectie?’’ besloten we om wel te adapteren. In de wetenschappelijke literatuur vonden we informatie terug over hoe de diagnose gesteld kon worden, namelijk klinisch of via technische onderzoeken zoals culturen. Echter weinig artikels (24) (16) gaven een voorkeur aan hoe men de diagnose het beste kon stellen. Net zoals in de Prodigy richtlijn stelden we voor om dit vooral op basis van klinische informatie te doen en indien nodig met behulp van microbiologische technieken. We deden dit omdat de literatuurstudie hiernaar verwees en omdat hier eveneens consensus was in het experten panel. Argumenten om toch een microbiologische staal af te nemen zijn: het bevestigen van de diagnose; het maken van een differentiaal diagnose; wanneer de klinische toestand dit vereist; en als er resistentie op behandeling blijkt te zijn.

Hierbij is wel op te merken dat er een duidelijke overeenstemming was binnen de experten groep, namelijk over dat de diagnose hoofdzakelijk klinisch moet worden vastgesteld en dat wissers doorgaans niet nuttig zijn. Het zal de maatschappij mogelijks ook kosten besparen als er minder onnodig wordt getest. Een bijkomend onderzoek om dit te bestuderen, zou nuttig zijn.
Voor de instructies voor het nemen van een wisser waren er enkele verbeteringen mogelijk volgens de experten. Dit zou vooral duidelijkheid moeten geven aan de afnemer welk materiaal moet worden gebruikt en dat dit vooral in overeenstemming moet gebeuren met het eigen microbiologische laboratorium. Nogmaals werd er benadrukt dat er bij het interpreteren van de resultaten van de wisser, de klinische bevindingen telkens moeten worden meegenomen.

Bij stelling nummer 5 over het nemen van biopsies kwam er naar voren dat in de eerste lijn bij diagnostische twijfel, er eerder zou worden verwezen naar een MKA-arts dan zelf een biopsie te nemen.

Ten slotte is er nog een discussie geweest over de terminologie van orale candida. De termen candida en schimmels worden door elkaar gebruikt. Alle candida zijn schimmels maar niet alle schimmels zijn candida. De titel van de Duodecim richtlijn is 'Schimmelinfecties in de mond' maar enkel de gist candida wordt hierin behandeld. Bijgevolg zou het eigenlijk logischer zijn om de richtlijn 'orale candida' te noemen. Mocht de richtlijn uitgebreid worden naar immuun competente plus immuun gecompromitteerde patiënten dan zou 'schimmelinfecties in de mond' er beter bij passen aangezien bij immuun gecompromitteerde patiënten andere schimmels vaker voorkomen. Dit heeft op zijn beurt een impact op het testen, aangezien niet iedere test alle soorten schimmels kan opsporen. Om uniformiteit te creëren met de Duodecim richtlijn is er besloten om in deze thesis de titel niet te veranderen naar 'orale candida'.

Sterktes en beperkingen:
Een grote sterkte is dat er telkens gewerkt is volgens een protocol wat ervoor zorgt dat de werking transparant en wetenschappelijk gebeurt met het oog op het verbeteren van een richtlijn. De klinische vragen behandelen de belangrijkste aspecten die nuttig zijn voor de diagnose en behandeling van orale candida. Deze thesis zal vooral een impact kunnen hebben op de diagnose van orale candida en zo meer duidelijkheid geven over hoe en wanneer microbiologische onderzoeken te doen of door te verwijzen naar een specialist.
De Delphi procedure was een goede keuze omdat de huidige beschikbare literatuur geen hoge bewijskracht had. Onze studie had echter ook beperkingen. Bij de Delphi procedure hadden we initieel maar zes artsen waarvan één ook al vroeg geëxcludeerd werd. Het aantal panelleden was dus beperkt. We hebben twee rondes gedaan en alhoewel we voor elke stelling een overeenstemming hadden, was een derde ronde mogelijks nuttig geweest. Er was namelijk nog feedback gegeven in de tweede ronde wat u in de resultaten kan terugvinden. Wellicht hadden we zo een nog betere formulering kunnen maken.

De stellingen konden beoordeeld worden aan de hand van een Likert schaal van 1 tot en met 5. Dit was een duidelijke en gebruiksvriendelijke schaal Er is een aantal keer een cijfer 3 gegeven zonder opmerking. Bij navraag bleek er voor de desbetreffende vraag te weinig kennis te zijn om te reageren. Een knop met ''te weinig kennis over het onderwerp'' was misschien nuttig geweest.

We zijn vertrokken vanuit de Duodecim richtlijn die gericht is op immuun competente patiënten. Dit is voor de eerstelijnszorg het belangrijkste maar het zou nog vollediger kunnen zijn als de richtlijn uitgebreid zou worden voor immuun gecompromitteerde patiënten.

Besluit:

In deze thesis hebben we een aanzet gedaan om de Duodecim richtlijn 'Schimmelinfecties in de mond' te adapteren na het gebruik van de laatste literatuur en te toetsen aan de Belgische context. Omdat er weinig kwaliteitsvolle studies waren hierover hebben we aanvullend een consensus onderzoek gedaan via de Delphi-methode. De aanbeveling die we doen zijn daarom te beschouwen als *expert opinions*.

Er is besloten om de aanbevelingen over klinische manifestaties van orale schimmelinfecties van een orale schimmelinfectie niet te adapteren. Dit zou dus vanuit de Duodecim richtlijn kunnen worden overgenomen. Een grote kanttekening erbij zou zijn dat voor de klinische manifestaties aangeraden wordt om meer onderzoek te doen naar de beleving van de patiënt. Hierdoor kan de anamnese in de toekomst nog geoptimaliseerd worden bij mensen met een mogelijke orale schimmelinfectie.

Ook de aanbevelingen over differentiaal diagnose van orale candida kan worden overgenomen en is geschikt voor de huidige Belgische context. Het is aangeraden om meer onderzoek te

verrichten om te zien of het nuttig zou zijn om maligniteiten als differentiaal diagnoses eraan toe te voegen.

Hoe men de diagnose stelt bij orale candida is in deze thesis geadapteerd. De geadapteerde richtlijn legt een grote nadruk op de klinische kenmerken van een patiënt en minder op microbiologische technieken om de diagnose te stellen. De nieuwe richtlijn zal een handvat bieden aan artsen zodat ze weten wanneer het nuttig is om een wisser af te nemen of om te verwijzen naar een specialist. Met een goede richtlijn zal een arts geholpen worden om klinische beelden te helpen herkennen en om zo nodig een juiste behandeling te kunnen starten. Omdat er weinig kwaliteitsvolle onderzoek beschikbaar is voor orale schimmelinfecties, zou meer onderzoek naar orale candida waardevol zijn.

Bibliografie

1. Ebpracticenet. [Online]. [cited 2021 Feb. Available from: https://ebpnet.be/nl/over-ons.
2. Duodecim. [Online]. [cited 2022 Mei. Available from: https://www.duodecim.fi/english/duodecim/.
3. Millsop JW. Oral candidiasis. Clinics in Dermatology. 2016; 34: p. 487-494.
4. Pankhurst CL. Candidiasis (oropharyngeal). BMJ Clinical Evidence. 2013 Nov;(11).
5. Williams D, Lewis M. Pathogenesis and treatment of oral candidosis. Journal of Oral Microbiology. 2011 Jan; 3: p. 5771.
6. RV L, Patton L. Oral candidiasis: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment strategies. Journal of the California Dental Association. 2013 April; 41(4): p. 263-268.
7. Lakshman SP. Oral mucosal fungal infections. Periodontology 2000. 2009; 49: p. 39-59.
8. Schimmelinfecties in de mond - Duodecim richtlijn. [Online]. Available from: https://ebpnet.be/nl/ebsources/329.
9. The Adapte Collaboration. In The Adapte Process: Resource Toolkit For Guideline Adaptation. Version 2.0. Available from http://www.g-i-n.net.
10. AGREE Next Steps Consortium. In AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen.; 2009.
11. Atkins D D, Best D, Briss P. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004: p. 1490.
12. Masterclass GRADE. NHG en Domus Medica . 2009 Mei 14..
13. Grime M, wright G. Delphi Method. In Wiley StatsRef: Statistics Reference Online.; 2016.
14. Smets k, Peremans L. Rapport Consensusprocedures toegepast in het kader van de ontwikkeling van een richtlijn. Antwerpen: Universiteit Antwerpen; 2011.
15. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2016 Februari; 62.
16. CKS. [Online]. [cited 2021. Available from: https://cks.nice.org.uk/topics/candida-oral/.
17. Shankargouda P, Barnali M. Clinical Appearance of Oral Candida Infection and Therapeutic Strategies. Frontier in Microbiology. 2015 December; 6.
18. Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. Postgrad Med J. 2002; 78: p. 455-459.

19. BMJ Best Practice. [Online].; 2019. Available from: https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/106.
20. Primary Care Dermatology Society. [Online].; 2021. Available from: https://www.pcds.org.uk/clinical-guidance/oral-lesions.
21. Breathnach SM. Lichen planus and lichenoid disorders. In Burns T, Breathnach S, Cox N. Rook's textbook of dermatology.: Wiley-Blackwell.
22. Scully C, Hegarty A. The oral cavity and lips. In Burns T, Breathnach S, Cox N. Rook's textbook of dermatology.: Oxford: Wiley-Blackwell.
23. Centers for Disease Control and Prevention. [Online].; 2021. Available from: https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/thrush/index.html.
24. Coronado-Castellote L, Jiménez-Soriano Y. Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. J Clin Exp Dent. 2013;(5): p. 279-86.
25. Hay RJ, Ashbee HR. Mycology. In T B, S B, N C. Rook's textbook of dermatology.: Wiley-Blackwell; 2010.
26. Delvaux N, Van de Velde S, Philips H, Van Royen P, Vanschoenbeek J, Goossens M. In Adaptatie Duodecim Richtlijnen.; 2020.

Bijlagen

- **Bijlage 1: Matrix**
- **Bijlage 2: Laatste versie van de Engelstalige Duodecim-richtlijn**
- **Bijlage 3: GRADE**
- **Bijlage 4: Agree II**
- **Bijlage 5: Informed Consent**
- **Bijlage 6: Belangenverklaring**
- **Bijlage 7: Vragenlijst van de eerste vragenronde**
- **Bijlage 8: Vragenlijst van de tweede vragenronde**
- **Bijlage 9: Resultaten van de eerste en tweede vragenronde**

Bijlage 1: Matrix

Beschikbaar via https://docs.google.com/spreadsheets/d/156kYukrB7X9PVfsrAk5edHhkW-4Q2P0JV8ND8AcBsGA/edit#gid=920590160

Of gebruik de verkorte link: https://bit.ly/orale-schimmel

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: 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	algemeen bv grade, geen detail over bv
	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 5:

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 6: 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 <u>met commercieel doel</u>

- 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 7: Vragenlijst van de eerste vragenronde

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 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?

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: Hoe stelt men de diagnose van orale schimmelinfectie?

Oorspronkelijke Duodecim richtlijn

Schimmelkweek van de orale mucosa. Het staal wordt verzameld op een gel bevattende transportbuis (bv. Transpocult ®) besteld bij het microbiologisch laboratorium. De patiënt kan ook naar het laboratorium gaan voor een staalafname.
Het kweek rapport geeft de gevonden schimmelsoorten en hun hoeveelheden aan op een plus-schaal (+, ++, +++). Twee o drie plussen suggereren een te behandelen infectie. De symptomen en klinische bevindingen moeten bij het nemen van behandelingsbeslissingen in aanmerking genomen worden.
Een uitstrijkje kan van een laesie of het mondslijmvlies op een microscoopglaasje worden afgenomen. Het wordt gefixeerc met alcohol of een speciale fixatie en wordt direct naar het pathologie laboratorium gestuurd voor onderzoek. Als een biopsie nodig is, kan het met PAS-kleuring op mogelijke candida-infectie onderzocht worden.

Hieronder vindt u voorstellen van nieuwe aanbevelingen

De diagnose van orale candida wordt gewoonlijk gemaakt op basis van de kliniek en het uitsluiten van differentiaal diagnoses.

6. Bent u het eens met de inhoud?

Markeer slechts één ovaal.

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

7. Bent u het eens met de formulering?

Markeer slechts één ovaal.

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

8. Heeft u suggesties voor een andere inhoud?

9. Heeft u suggesties voor een andere formulering?

Wissers voor het detecteren van C. Albicans of antilichamen serologie zijn doorgaans niet nuttig omdat candida meestal te vinden is in gezonde mensen. Wissers kunnen gebruikt worden als de klinische diagnose bevestigd moet worden, het maken van een differentiaal diagnose dit vereist of als er tekenen zijn van resistentie tegen anti-schimmel behandeling.

10. Bent u het eens met de inhoud?

Markeer slechts één ovaal.

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

11. Bent u het eens met de formulering?

Markeer slechts één ovaal.

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

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

13. Heeft u suggesties voor een andere formulering?

17. Heeft u suggesties voor een andere formulering?

Het kweek rapport geeft de gevonden schimmelsoorten en hun hoeveelheden aan op een plus-schaal (+, ++, +++). Twee of drie plussen suggereren een te behandelen infectie.

18. Bent u het eens met de inhoud?

Markeer slechts één ovaal.

	1	2	3	4	5	
Helemaal oneens						Helemaal eens

19. Bent u het eens met de formulering?

Markeer slechts één ovaal.

	1	2	3	4	5	
Helemaal oneens						Helemaal eens

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

21. Heeft u suggesties voor een andere formulering?

Een biopsie kan genomen worden als de wisser negatief is maar het klinisch beeld verdacht voor een schimmelinfectie. Een wisser kan negatief zijn omwille van een slechte afname of omdat de schimmel diep in het weefsel geïnvadeerd is.

22. Bent u het eens met de inhoud?

Markeer slechts één ovaal.

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

23. Bent u het eens met de formulering?

Markeer slechts één ovaal.

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

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

25. Heeft u suggesties voor een andere formulering?

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:

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: Hoe stelt men de diagnose van orale schimmelinfectie?

Oorspronkelijke Duodecim richtlijn

Schimmelkweek van de orale mucosa. Het staal wordt verzameld op een gel bevattende transportbuis (bv. Transpocult ®) besteld bij het microbiologisch laboratorium. De patiënt kan ook naar het laboratorium gaan voor een staalafname.
Het kweek rapport geeft de gevonden schimmelsoorten en hun hoeveelheden aan op een plus-schaal (+, ++, +++). Twee o drie plussen suggereren een te behandelen infectie. De symptomen en klinische bevindingen moeten bij het nemen van behandelingsbeslissingen in aanmerking genomen worden.
Een uitstrijkje kan van een laesie of het mondslijmvlies op een microscoopglaasje worden afgenomen. Het wordt gefixeerd met alcohol of een speciale fixatie en wordt direct naar het pathologie laboratorium gestuurd voor onderzoek. Als een biopsie nodig is, kan het met PAS-kleuring op mogelijke candida-infectie onderzocht worden.

"De diagnose van orale candida wordt gewoonlijk gemaakt op basis van de kliniek en het uitsluiten van differentiaal diagnoses"

Hierover werd een consensus bereikt.

Hieronder vindt u voorstellen van nieuwe aanbevelingen

VERSIE 1: Wissers voor het detecteren van C. Albicans of antilichamen serologie zijn doorgaa niet nuttig omdat candida meestal te vinden is in gezonde mensen. Wissers kunnen gebruikt worden als de klinische diagnose bevestigd moet worden, het maken van een differentiaal diagnose dit vereist of als er tekenen zijn van resistentie tegen anti-schimmel behandeling.

Gemiddelde score:
Inhoud: 4
Formulering: 3,8

Uw feedback:
Inhoud:
Formulering:

Feedback andere panelleden:
Inhoud:
- er is een verschil tussen schimmels en candida, elke candida is een schimmel maar schimmels kunnen ook filamenteuse fungi zijn bij vb immuungecompromitterde patienten, dus de twee termen niet door elkaar gebruiken
- een wisser is nuttig als de ingestelde behandeling niet het gewenste effect heeft
-Bij tekens van resistentie: is het dan nodig om C. Albicans te detecteren, of is kweek dan aangewezen? Zijn letsels/symptomen in de mond waarvan de etiologie onzeker is, een reden voor verwijzing naar de tweede lijn of kan de huisarts dit beheren? Aangezien C.Albicans een commensaal is in het mondslijmvlies: hoe sensitief/specifiek is een positie testresultaat?
Formulering:
- als er tekenen zijn van resistentie en de klinische toestand van de patient vereist kennis over het resistentiepatroon van verwekker.
-Misschien leest de richtlijn vlotter indien de info in kortere zinnen geformuleerd staat

VERSIE 2: Wissers voor het detecteren van schimmels of antilichamen serologie zijn doorgaa niet nuttig omdat orale schimmelinfecties, meestal candida vaak te vinden is in gezonde mensen. Wissers kunnen gebruikt worden in de volgende situaties: -Als het maken van eer differentiaal diagnose dit vereist -Als de klinische diagnose bevestigd moet worden, wanneer de klinische toestand van de patient dit vereist. -Als er tekenen zijn van resistent tegen de therapie

1. Bent u het eens met de inhoud?

Markeer slechts één ovaal.

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

2. Bent u het eens met de formulering?

Markeer slechts één ovaal.

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

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

4. Heeft u suggesties voor een andere formulering?

VERSIE 1: Indien u een wisser afneemt, kan dit op een gel bevattende transportbuis (bv. Transpocult ®) besteld bij het microbiologisch laboratorium. Een uitstrijkje kan van een laesi of het mondslijmvlies ook op een microscoopglaasje worden afgenomen. Het wordt gefixeer met alcohol of een speciale fixatie en wordt direct naar het pathologie laboratorium gestuur voor onderzoek. De patiënt kan ook naar het laboratorium gaan voor een staalafname.

Gemiddelde score:
Inhoud: 3,4
Formulering: 3

Uw feedback:
Inhoud:
Formulering:

Feedback andere panelleden:
Inhoud:
- Afname media niet correct, fixatie niet correct vanuit microbiologisch standpunt (misschien we pathologie), kweken gaa naar microbiologie en niet pathologie
- Het gebruik van een uitstrijkje van het mondslijmvlies is in de NKO geen gangbare praktijk
Wat moet je als huisarts gebruiken als 'speciale fixatie'?
Hoelang duurt het vooraleer het resultaat gekend is? Wat is de kostprijs van de test?"
Formulering:
- dit klopt volledig niet vanuit microbiologisch standpunt// Gebruik voor een afname de wisser die door uw microbiologisc laboratorium gebruikt wordt.
-Zou het een optie zijn om het afnemen van een staal nog praktischer uit te schrijven?

VERSIE 2: Indien u een wisser afneemt, dan moet dit op een transportmedium aangeboden door uw microbiologisch laboratorium. Er bestaan transportmedia geschikt voor gisten waaronder orale candida en media waarop zeldzamere schimmels kunnen gedetecteerd worden. Een combinatie hiervan bestaat ook. Een andere mogelijkheid is een uitstrijkje van een laesie of het mondslijmvlies dat op een microscoopglaasje wordt gefixeerd met alcohol een speciale fixatie. Het wordt dan onmiddellijk naar het pathologie laboratorium gestuurd voor onderzoek. De patiënt kan ook naar het laboratorium gaan voor een staalafname.

5. Bent u het eens met de inhoud?

Markeer slechts één ovaal.

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

6. Bent u het eens met de formulering?

Markeer slechts één ovaal.

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

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

8. Heeft u suggesties voor een andere formulering?

VERSIE 1: Het kweek rapport geeft de gevonden schimmelsoorten en hun hoeveelheden aan op een plus-schaal (+, ++, +++). Twee of drie plussen suggereren een te behandelen infectie.

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

Uw feedback:
Inhoud:
Formulering:

Feedback andere panelleden:
Inhoud:
- Doch behandel vooral op basis van kliniek.
- het is niet de bedoeling van een kweek te behandelen, we behandelen een patient dus de klinische info moet steeds mee genomen worden in de beslissing al of niet te kweken en /of te behandelen// niet alle labos werken met plusjes
- Alleen te behandelen indien er ook mucosale afwijkingen zijn
-Eerder werd vermeld dat het een klinische diagnose betreft. Moet je dan niet enkel behandelen indien de patient symptomen heeft die passen bij een schimmelinfectie en een positieve kweek?
Formulering:
- De identificatie van de pathogeen en de hoeveelheid van de gevonden pathogeen moeten geinterpreteerd worden in functie van de klinische gegevens, de plaats en wijze van afname.

VERSIE 2: Het kweek rapport geeft de gevonden schimmelsoorten en hun hoeveelheden aan op een plus-schaal (+, ++, +++). Twee of drie plussen suggereren overgroei van schimmel, die behandeld dient te worden indien de kliniek dit vereist.

9. Bent u het eens met de inhoud?

Markeer slechts één ovaal.

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

10. Bent u het eens met de formulering?

Markeer slechts één ovaal.

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

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

12. Heeft u suggesties voor een andere formulering?

VERSIE 1: Een biopsie kan genomen worden als de wisser negatief is maar het klinisch beeld verdacht is voor een schimmelinfectie. Een wisser kan negatief zijn omwille van een slechte afname of omdat de schimmel diep in het weefsel geïnvadeerd is.

Gemiddelde score:
Inhoud: 3
Formulering: 3,6

Uw feedback:
Inhoud:
Formulering:

Feedback andere panelleden:
Inhoud:
- doorverwijzing MKA bij twijfel en al dan niet nood tot biopsiename
- Hebben we het over een schimmelinfectie type filamenteuse fungus zoals aspergillus of over een gistinfectie? Behalve invasieve gistinfecties worden er nooit biopsien afgenomen. Voor invasieve infecties type aspergillus zijn er ook nog ande diagnostische methoden.
- ....verdacht is voor een schimmelinfectie en de therapie niet het gewenste effect heeft...
-"Bij kliniek verdacht voor een schimmel, maar negatieve wisser: kan een proeftherapie gestart worden?
Vanaf wanneer wordt de patiënt best doorgestuurd naar de tweede lijn (bv voor het nemen van een biopsie?)"
Formulering:
- is functie vh beoogde doel en inhoud
Bij een discordantie tussen kliniek en labo gegevens lijkt me een eventuele verwijzing naar de tweede lijn (MKA?) aangewezen? Bij persisterende letsels in de mond lijkt een specialistisch consult en eventuele biopsie opnieuw aangeweze

VERSIE 2: Een wisser kan negatief zijn omwille van een slechte afname of omdat de schimme diep in het weefsel geïnvadeerd is. Bij blijvende diagnostische twijfel, therapieresistentie of vermoeden van invasieve infectie suggereren we een doorverwijzing naar de tweede lijn voo een verdere diagnostische oppuntstelling (met bijvoorbeeld biopsie).

13. Bent u het eens met de inhoud?

Markeer slechts één ovaal.

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

14. Bent u het eens met de formulering?

Markeer slechts één ovaal.

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

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

16. Heeft u suggesties voor een andere formulering?

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, daarna 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: Resultaten van de eerste en tweede vragenronde
Beschikbaar via:
https://docs.google.com/spreadsheets/d/1g3mLyYHRxZbwtiu0Av3S0dIlpcX9jhm6Vco_oO2-ToU/edit#gid=899396969
of via de verkorte link
https://bit.ly/orale-schimmel-delphi