

## 1 NHG-Standaard Dermatomycosen (M64)

### 2 Details

#### 3 Detail 1 - Indeling van dermatomycosen

4 Onder dermatomycosen vallen alle infecties door schimmels en gisten van de huid, inclusief  
5 de adnexe (haren en nagels). In de literatuur gebruikt men voor dermatomycosen  
6 verschillende indelingen en benamingen naast elkaar. Dermatomycosen worden als volgt  
7 ingedeeld: [Sillevis Smitt 2017, Van de Lisdonk 2003]

- 8 1. naar lokalisatie: tinea pedis, tinea capitis, tinea cruris, enzovoort;
- 9 2. naar datgene wat aangetast is: epidermomycose (huid), onychomycose (nagel),  
10 trichomycose (haren);
- 11 3. naar verwekker: bijvoorbeeld trichophytosis bij een infectie door een *Trichophyton*  
12 soort (schimmel), of candidiasis bij een infectie door een *Candida* soort (gist).

13 We kiezen op praktische gronden voor een indeling naar lokalisatie, zoals aangegeven  
14 in *tabel 1*.

#### 15 Detail 2- incidentie- en prevalentiecijfers in de huisartspraktijk

16 Bron van de cijfers in de huisartsenpraktijk zijn de NIVEL-zorgregistraties eerste lijn 2019.  
17 [NIVEL 2019] Incidentiecijfers van specifieke dermatomycosen (zoals onychomycosen of  
18 tinea pedis) worden in Nederland niet geregistreerd. Wereldwijd wordt gezien dat  
19 onychomycosen en tinea pedis van alle dermatomycosen het meest voorkomen. [Havlickova  
20 2008]

#### 22 Detail 3 - incidentie- en prevalentiecijfers algemene bevolking

23 Over de prevalentie van onychomycosen in Nederland zijn geen cijfers bekend. De  
24 gepresenteerde prevalentie van onychomycosen van 5,5% is gebaseerd op een Amerikaans  
25 overzichtsartikel waarin een gewogen gemiddelde is gepresenteerd van 6 epidemiologische  
26 onderzoeken uit 2016. [Lipner 2019] Deze onderzoeken includeerden in totaal meer dan  
27 90.000 deelnemers uit 5 verschillende landen: Canada, Griekenland, India, Servië en de VS.  
28 Een systematische review uit 2014 liet vergelijkbare cijfers zien: op basis van 11  
29 onderzoeken onder de algemene bevolking en 21 onderzoeken onder willekeurige  
30 ziekenhuisbezoekers werd vastgesteld dat in de VS en Europa bij 4,3% van de algemene  
31 bevolking en bij 8,9% van de ziekenhuisbezoekers onychomycosen voorkomen.  
32 [Sigurgeirsson 2014]

34 Onychomycosen komen vaker voor bij ouderen. Uit diverse onderzoeken blijkt dat de  
35 prevalentie toeneemt met de leeftijd. [Elewski 1997, Effendy 2005, Papini 2015] Een  
36 Italiaans retrospectief onderzoek onder 8331 willekeurige patiënten van huisartsen en  
37 dermatologen toonde aan dat de prevalentie van onychomycosen varieerde van 1,9% bij  
38 patiënten onder de 18 jaar tot 20,7% bij patiënten boven de 60 jaar. [Papini 2015]

39

40 Ook over de prevalentie van tinea pedis in Nederland zijn geen cijfers bekend. Een  
41 prospectief onderzoek onder 1000 deelnemers uit de algemene Spaanse bevolking liet een  
42 prevalentie van tinea pedis zien van 2,9% (4,2% van de mannen en 1,7% van de vrouwen).  
43 Een retrospectief onderzoek uit Zweden waarbij 15372 huid- en haarpreparaten van 13951  
44 inwoners uit Stockholm geanalyseerd werden, liet een prevalentie zien van 4,4%. Hierbij was  
45 54% van de patiënten tussen de 30 en 60 jaar oud. [Drakensjo 2011]

46

#### 47 Detail 4 - Verwekkers van dermatomycosen

48 De verwekkers van dermatomycosen behoren tot de 'fungi'. Binnen de fungi worden twee  
49 hoofdgroepen onderscheiden op basis van de hoeveelheid cellen. Bij meercelligheid wordt  
50 gesproken van schimmels, bij eencelligheid van gisten. Schimmels hebben op een  
51 kweekmedium een pluizige groeiwijze, terwijl gisten niet-pluizige kolonies vormen.

52

53 Schimmels worden vervolgens verder ingedeeld in dermatofyten en non-dermatofyten.  
54 Dermatofyten zijn schimmels die haren, nagels en huid van een levende gastheer kunnen  
55 binnen dringen. Dermatofyten worden ingedeeld naar geslacht (= genus)  
56 (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*) of naar ecologische achtergrond (antropofiel,  
57 zoöfiel of geofiel). Non-dermatofyten zijn minder vaak de oorzaak van een dermatomycose,  
58 maar soms kunnen non-dermatofyten zoals *Fusarium* of *Acremonium* ook een  
59 dermatomycose geven.

60

61 Van de dermatofyten is zowel wereldwijd als in Europa *T. rubrum* de meest voorkomende  
62 verwekker. [Foster 2004, Nenoff 2014] Deze dermatofyt speelt vooral een rol bij tinea  
63 corporis, tinea pedis en onychomycosen.

64

65 Bij tinea capitis wordt van oudsher *Microsporum canis* als meest voorkomende verwekker  
66 beschreven. [Korstanje 1994] Als gevolg van de globalisering zijn in de laatste decennia  
67 echter ook nieuwe dermatofyten in Europa geïntroduceerd door families die immigrerden  
68 vanuit Afrika of Azië. *T. violaceum*, *T. tonsurans* en *M. audouinii* zijn voorbeelden van  
69 'nieuwe' verwekkers die in Europa voor kleine uitbraken van tinea capitis hebben gezorgd op  
70 kinderdagverblijven en scholen. [Nenoff 2014]

71

72 Tinea barbae komt tegenwoordig weinig meer voor. De aandoening werd in de 19<sup>e</sup> eeuw  
73 voor het eerst beschreven en kwam toen vaak voor door het gebruik van onvoldoende  
74 gereinigde scheermessen door barbieren. Tegenwoordig wordt de aandoening hoofdzakelijk  
75 nog veroorzaakt door animale dermatofyten, vooral bij veehouders. [Kuruvella 2020]

76

77 Gisten die bij dermatomycosen een oorzakelijke rol spelen zijn *Malassezia* en  
78 *Candida*. *Malassezia furfur* is de verwekker van pityriasis versicolor. [Faergemann 2000,  
79 Schwartz 2004, Nenoff 2014] *Candida*-infecties komen vooral voor bij intertrigo en  
80 veroorzaken meer dan 70% van de onychomycosen aan de vingers. [Staats 1994, Foster  
81 2004]

82

## 83 Detail 5 - barrièrefunctie van de huid en dermatomyosen

84 Langdurige blootstelling aan vocht en warmte vormt een risicofactor voor dermatomyosen.  
85 Ten eerste omdat langdurige blootstelling aan vocht de barrièrefunctie van de bovenste  
86 huidlaag (stratum corneum) vermindert, waardoor de huid kwetsbaarder wordt voor  
87 infecties. Ten tweede omdat schimmels en gisten het best kunnen groeien in een warme en  
88 vochtige omgeving. Met name bij hyperhidrose en occlusie van de huid speelt dit  
89 mechanisme een rol.

90

### 91 **Hyperhidrose**

92 Bij patiënten met hyperhidrose is de huid structureel vochtiger en warmer, waardoor het  
93 risico op dermatomyosen groter is. Uit een case-control onderzoek onder 387 patiënten  
94 met primaire hyperhidrose bleek dat het risico op dermatomyosen in deze groep fors hoger  
95 is dan in de algemene bevolking (odds ratio [OR] 5.0; 95% CI 2.6-9.8). Specifiek voor  
96 dermatomyosen door dermatofyten ligt dit risico zelfs nog hoger (OR 9.8; 95% CI 3.4-27.8).  
97 [Walling 2009]

98

### 99 **Occlusie van de huid**

100 In huidplooien vindt van nature occlusie van de huid plaats. Het warme en vochtige klimaat  
101 in een plooi verhoogt het risico op dermatomyosen. *Candida*-infecties van de huid zijn  
102 hierdoor hoofdzakelijk in de liezen of onder de borsten gelokaliseerd (zie intertrigo). Bij  
103 patiënten met obesitas is door de grotere hoeveelheid huidplooien het risico op  
104 dermatomyosen groter dan bij patiënten met een normaal gewicht. [Yosipovitch 2007]

105

106 Occlusie van de huid kan ook veroorzaakt worden door schoenen of kleding. Een cross-  
107 sectioneel onderzoek onder 420 willekeurige poliklinische patiënten in Japan liet zien dat er  
108 een significante relatie is tussen de temperatuur en luchtvochtigheid in de schoenen van  
109 proefpersonen en het vóórkomen van tinea pedis en onychomycosen. Bij hogere  
110 temperaturen en luchtvochtigheid in de schoenen werd significant vaker een  
111 dermatomycose aangetroffen. [Sasagawa 2019] Er is dus een relatie tussen occlusieve  
112 (weinig ademende) schoenen en het vóórkomen van dermatomyosen. Deze relatie wordt  
113 onderbouwd door onderzoeken die aantonen dat binnen bepaalde beroepsgroepen, waar  
114 occlusieve schoenen langdurig gedragen worden, dermatomyosen aan de voeten vaker  
115 voorkomen, bijvoorbeeld onder soldaten. In een Turks observationeel onderzoek onder 3328  
116 patiënten in een militair ziekenhuis (zowel burgers als soldaten) werd gevonden dat tinea  
117 pedis bij 15,8% van de soldaten voorkwam, terwijl slechts 4.4% van de burgers er aan leed  
118 [Şenel 2015]. Een observationeel onderzoek onder 223 Israëlische soldaten liet zelfs een  
119 prevalentie van tinea pedis zien van 27,3% in deze beroepsgroep. [Cohen 2005]

120

### 121 Detail 6 - andere huidaandoeningen en dermatomycosen

122 Pre-existente huidaandoeningen kunnen de barrièrefunctie van de huid verminderen  
123 waardoor het risico op dermatomycosen wordt vergroot.

124 Uit een systematic review van 10 observationele onderzoeken naar patiënten met psoriasis  
125 bleek dat in deze populatie comorbide onychomycosen veel vaker voorkomen dan bij de  
126 algemene bevolking: bij 18% van de 2176 psoriasispatiënten was sprake van een  
127 onychomycose, terwijl slechts bij 9,1% van de 1748 controlepersonen een onychomycose  
128 had. [Klaassen 2014]

129 Ook de aanwezigheid van reeds bestaande dermatomycosen vergroot het risico op nieuwe  
130 dermatomycosen. Uit een groot cohort onderzoek naar diverse voetaandoeningen onder  
131 90.085 deelnemers uit 16 Europese landen bleek dat patiënten met een tinea pedis infectie  
132 een verhoogd risico hebben op een onychomycose en andersom. Van de 5413 patiënten die  
133 een positieve mycologische kweek van de voeten hadden was er bij 78,3% sprake van een  
134 onychomycose (n = 4110), bij 43,0% van een tinea pedis (n = 1766) en bij 21,3% van zowel  
135 een onychomycose als een tinea pedis (n = 876). [Burzykowski 2003]

### 136 Detail 7 - het immuunsysteem en mycosen

137 Wanneer er sprake is van een dermatomycose bepaalt de status van het immuunsysteem  
138 voor een groot deel de mate waarin voor de patiënt klachten zullen ontstaan. Schimmels en  
139 gisten geven bij gezonde personen doorgaans milde beelden van oppervlakkige  
140 huidinfecties, terwijl ze bij een verminderde immunestatus chronische en soms zelfs  
141 levensbedreigende (onderhuidse of systemische) infecties kunnen veroorzaken. Ook kunnen  
142 bij een verminderde immunestatus andere schimmels dan dermatofyten een mycose  
143 veroorzaken.

144

145 Patiënten met een verminderde functie van het immuunsysteem hebben dus een hoger  
146 risico op het krijgen van mycosen en bovendien meer risico op een ernstiger verloop van de  
147 infectie. [Jones 1974b, Hau 2015]

148

149 Patiëntengroepen waarbij vaker mycosen beschreven worden zijn ouderen, patiënten met  
150 met HIV-AIDS en oncologische patiënten. [Gupta 2000a, Hau 2015, Lipner 2019, Tosti 2005]  
151 Ook patiënten die immunosuppressiva gebruiken (bijvoorbeeld chemotherapie,  
152 corticosteroiden, immunosuppressiva rondom en na transplantatie) hebben een hoger risico  
153 op mycosen. [Jones, 1974b, Hau 2015, Lipner 2019, Tosti 2005]

154

### 155 Detail 8 - vaatlijden en dermatomycosen

156 Aandoeningen die een slechte microcirculatie tot gevolg hebben, zoals perifere arterieel  
157 vaatlijden of veneuze insufficiëntie, verhogen het risico op dermatomycosen. [Saez de Ocariz  
158 2001, Kulac 2005]

159

ONDER EMBARGO

160 In een Amerikaans klinisch onderzoek onder 254 patiënten met perifeer arterieel vaatlijden  
161 was de prevalentie van onychomycosen bij mannen 26,7% en bij vrouwen 16,7%. Dat is  
162 hoger dan de in het artikel vermelde geschatte prevalentie van 6,5-13% in de normale  
163 populatie. Zowel roken als perifeer arterieel vaatlijden waren onafhankelijke risicofactoren.  
164 [Gupta 2000b]

165

### 166 **Detail 9 - Diabetes Mellitus en dermatomycosen**

167 In een onderzoek onder 550 diabetespatiënten die werden behandeld in de tweede lijn,  
168 bleek 26,2% van hen een onychomycose te hebben (n = 144).[Gupta 1998] Dit percentage is  
169 beduidend hoger dan in de normale populatie. [Lipner 2019, Sigurgeirson 2014]

170

171 Of een onychomycose of tinea pedis bij diabetespatiënten leidt tot complicaties en of een  
172 dermatomycose een onafhankelijke risicofactor is voor het ontwikkelen van ulcera of  
173 amputaties, naast neuropathie en vasculaire stoornissen, is niet goed onderzocht. [Robbins  
174 2003]

175

176 In een prospectief onderzoek bij 1285 diabetespatiënten die werden behandeld in de  
177 tweede lijn, is gekeken naar predisponerende factoren voor het ontwikkelen van voetulcera.  
178 In dit onderzoek bleek dat tinea pedis geassocieerd was met een lager risico op het  
179 ontwikkelen van ulcera (hazardratio 0,73; 95%-BI 0,54-0,98) en dat een onychomycose  
180 geassocieerd was met een hoger risico (hazardratio 1,58; 95%-BI 1,16-2,16). De belangrijkste  
181 predisponerende factoren waren eerdere ulcera, amputaties of sensibiliteitsstoornissen in  
182 de voorgeschiedenis. [Boyko 2006]

183 We adviseren om conform de huidige inzichten bij diabetespatiënten regelmatig  
184 voetonderzoek te doen. Zie voor meer informatie de NHG-Standaard Diabetes mellitus [link].  
185 Indien een onychomycose tot problemen leidt zoals huidlaesies, moet de (secundaire)  
186 infectie worden behandeld.

### 187 **Detail 10 - besmettingsbronnen**

#### 188 **Huishoudens**

189 Besmetting van mens op mens kan ook plaatsvinden door huid-huidcontact of indirect via  
190 gestoffeerde meubels, handdoeken of gebruiksvoorwerpen. [Bosman 1997, Nenoff 2014]  
191 Binnen huishoudens zijn dit de meest voorkomende besmettingsbronnen. Uit een onderzoek  
192 onder 50 huishoudens bleek dat wanneer een huisgenoot een onychomycose of tinea pedis  
193 door een dermatofyt heeft, dat het risico op overdracht naar andere gezinsleden 44-47% is.  
194 [Ghannoum 2013]

195

#### 196 **Scholen**

197 Bij tinea capitis kan asymptomatisch dragerschap een bron van besmetting zijn. Van vier  
198 basisscholen in Amsterdam werden 315 kinderen onderzocht na meldingen van kinderen  
199 met 'kale plekken op het hoofd'. Bij 3,2% was er sprake van tinea capitis, bij 3,8% van  
200 asymptomatisch dragerschap. *T. tonsurans* werd het meest gekweekt. [Timen 1999]

201

ONDER EMBARGO

202 In een onderzoek bij 937 kinderen op acht basisscholen in Cleveland vond men een  
203 prevalentie van tinea capitis van 13%; hiervan was 60% asymptomatisch. *T. tonsurans* was  
204 het enige organisme dat werd geïsoleerd. [Ghannoum 2003] In twee andere onderzoeken  
205 naar tinea capitis werd ook asymptomatisch dragerschap (14%) geconstateerd. [Williams  
206 1995, Pomeranz 1999]

207

### 208 **Vee en huisdieren**

209 Vee of huisdieren zoals jonge katjes kunnen een bron zijn van infecties met zoöfiele  
210 dermatofyten als *M. canis* en *T. mentagrophytes* en zo een dermatomycose veroorzaken.  
211 [Mancianti 2003, Radentz 1991] Onder rundveehouders is *T. verrucosum* een bekende  
212 verwekker van dermatomycosen (ook wel 'rude' of 'ringhschurft' genoemd). Animale  
213 dermatofyten kunnen oppervlakkige dermatomycosen geven (met hierbij het klinisch beeld  
214 van een ringworm), maar ze kunnen ook diepe dermatomycosen veroorzaken, met een  
215 klinisch beeld van ulceratie.

216

### 217 **Zwembaden en kleedruimtes**

218 Uit onderzoek is gebleken dat de concentratie dermatofyten in subtropische zwembaden  
219 veel hoger is dan in traditionele zwembaden. De hogere temperatuur speelt hierbij  
220 waarschijnlijk een grote rol. [Detandt 1995]

221

222 In een gerandomiseerd prospectief onderzoek onder 147 marathonlopers bleek 31% een  
223 infectie met een dermatofyt te hebben. Gebruik van gemeenschappelijke douches en  
224 kleedkamers bleek hierbij een belangrijke risicofactor te zijn. [Lacroix 2002] In een  
225 vragenlijstonderzoek onder 2486 patiënten ouder dan 16 jaar met nagelveranderingen bleek  
226 onder andere zwemmen het risico op een onychomycose te verdubbelen. [Sigurgeirsson  
227 2004] In beide onderzoeken speelde contact met besmettingsbronnen waarschijnlijk een rol.

228

### 229 **Detail 11 - prognose dermatomycosen**

230 Uit een klein onderzoek bij dertien personen bleek dat een dermatomycose binnen twee  
231 maanden spontaan kan genezen. [Jones 1974a] Een onychomycose geneest vrijwel nooit  
232 spontaan. [Van Vloten 2000]

### 233 **Detail 12 -indicaties aanvullende diagnostiek bij dermatomycosen**

234 Bij de meeste dermatomycosen kan de diagnose à vue gesteld worden en is aanvullend  
235 onderzoek niet nodig. Overweeg laagdrempelig aanvullend onderzoek in de vorm van een  
236 mycologische kweek of PCR (zie over de afweging van diagnostische methoden *detail 13 –*  
237 *aanvullende diagnostiek bij dermatomycosen*) bij:

238

#### 239 • **diagnostische twijfel**

240 De kweek of PCR draagt bij aan meer duidelijkheid over de diagnose. Dit voorkomt  
241 onnodige en ineffectieve behandelingen.

242

#### 243 • **geen of onvoldoende effect van een ingestelde behandeling**

ONDER EMBARGO

244 In dit soort gevallen kan er bijvoorbeeld sprake zijn van een bijzondere verwekker.  
245 Ook kan het zijn dat de primaire diagnose herzien moet worden. Een tijdige kweek of  
246 PCR voorkomt onnodig lange en ineffectieve behandeling.

247

248 • **vermoeden van een diepe dermatomycosen (tinea capitis, tinea barbae en animale**  
249 **dermatomycosen)**

250 Deze aandoeningen komen minder vaak voor, waardoor ze voor huisartsen soms  
251 lastiger te herkennen zijn. Daarbij kan een langdurige infectie grote consequenties  
252 hebben zoals permanent verdwijnen van de haargroei (tinea capitis en tinea barbae)  
253 of littekenvorming (animale dermatomycosen). Vroegtijdige duidelijkheid over de  
254 diagnose en juiste behandeling (vrijwel altijd een oraal antimycoticum) is dus van  
255 belang. Om deze reden adviseren we bij diepe dermatomycosen direct een kweek of  
256 PCR af te nemen. In afwachting van de uitslag kan alvast orale behandeling gestart  
257 worden die gericht is op dermatofyten, omdat dit de meest voorkomende  
258 verwekkers zijn (zie *Diepe dermatomycosen – beleid*). Let met name bij PCR  
259 diagnostiek bij een verdenking van een animale dermatomycose op dat de juiste  
260 verwekkers onderzocht worden (bijvoorbeeld *T. verrucosum* bij veehouders) en  
261 overleg zo nodig met een arts-microbioloog.

262

263 Bij een duidelijk klinisch beeld van een tinea pedis met mocassinpatroon of een  
264 onychomycose is het initieel niet nodig aanvullend onderzoek te verrichten, ondanks dat  
265 deze aandoeningen net als de diepe dermatomycosen met orale antimycotica behandeld  
266 moeten worden. De aandoeningen komen namelijk vaker voor en zijn door de huisarts  
267 doorgaans goed te herkennen. Uit een wetenschappelijk onderzoek van huid- of  
268 nagelmateriaal van 1631 patiënten bij wie de huisarts of dermatoloog een dermatomycose  
269 vermoedde, bleek op basis van afgenomen kweken dat de diagnose onychomycose in  
270 ongeveer 90% van de gevallen terecht was gesteld.[Kuijpers 1996]

271

272 Uiteraard is het bij deze oraal behandelde aandoeningen extra van belang dat het effect van  
273 behandeling geëvalueerd wordt (zie beleid). Diagnostische twijfel of het uitblijven van effect  
274 van de orale behandeling na enkele weken zijn alsnog indicaties voor aanvullende  
275 diagnostiek of verwijzing naar de dermatoloog.

276

277 **Detail 13 - aanvullende diagnostiek bij dermatomycosen**

278 **Uitgangsvraag:**

279 Welk aanvullend onderzoek (KOH-diagnostiek, kweek of PCR) is in de huisartspopulatie het  
280 meest geschikt voor diagnostiek bij verdenking op een dermatomycose?

281

282 **Achtergrond:**

283 Voor het aantonen of uitsluiten van dermatomycosen zijn diverse aanvullende diagnostische  
284 methoden beschikbaar: KOH-diagnostiek, mycologische kweek, PCR en histopathologische  
285 diagnostiek. De eerste 3 methoden zijn non-invasief: er zijn slechts huidschilfers, stukjes  
286 aangetaste nagel of haren voor nodig. Ze zijn specifiek gericht op het aantonen of uitsluiten

287 van een dermatomycose en kunnen ook specifieke verwekkers identificeren. De laatste  
288 methode, histopathologische diagnostiek, is invasief: er is een biopsie nodig.  
289 Histopathologie is niet gericht op het vaststellen van een verwekker. Middels  
290 histopathologie wordt ook beoordeeld of er sprake is van andere huidaandoeningen. In deze  
291 standaard richten we ons alleen op de 3 non-invasieve diagnostische methoden die zich  
292 specifiek richten op het aantonen of uitsluiten van een dermatomycose en het bepalen van  
293 de verwekker.

294

#### 295 Methoden:

296 Voor deze onderzoeksvraag is geen PICO opgesteld of systematisch literatuuronderzoek  
297 verricht. De gepresenteerde resultaten zijn gebaseerd op oriënterend literatuuronderzoek.  
298 Bij het vormen van de uiteindelijke aanbevelingen hebben hoofdzakelijk praktische  
299 overwegingen (beschreven in 'van bewijs tot aanbeveling') een rol gespeeld.

300

#### 301 Resultaten:

302 In een internationale meta-analyse naar de bruikbaarheid van KOH-diagnostiek, kweek en  
303 histologisch onderzoek voor de diagnostiek van onychomycosen werden gegevens  
304 geanalyseerd van 2858 deelnemers uit 12 verschillende onderzoeken. De methodologische  
305 kwaliteit van deze onderzoeken werd als redelijk beoordeeld. In alle onderzoeken werden de  
306 uitslagen van de diverse methoden vergeleken met het referentiecriterium: minimaal 1  
307 positieve test en/of een evidente klinische verdenking. Voor KOH-diagnostiek was de  
308 sensitiviteit 61% (95% CI = 59–64%) en de specificiteit 95% (95% CI = 94–97%). Voor de  
309 kweek was de sensitiviteit 56% (95% CI = 54–59%) en de specificiteit 99% (95% CI = 98–  
310 100%). De conclusie van de auteurs was dat beide tests acceptabele validiteit laten  
311 zien. [Velasquez-Agudelo 2017]

312

313 In een Nederlands onderzoek in zestien huisartsenpraktijken werd de diagnostische waarde  
314 nagegaan van KOH-preparaten, gemaakt en beoordeeld in de huisartsenpraktijk, bij 164  
315 patiënten bij wie de huisarts een dermatomycose (89%) of onychomycose (11%) vermoedde.  
316 De uitslag van deze KOH-diagnostiek werd vergeleken met die van KOH-diagnostiek en  
317 kweken die in het laboratorium werden verricht. In 41,5% (n = 68) van de gevallen  
318 beoordeelde de huisarts het KOH-preparaat als positief, in 47% van de gevallen als negatief  
319 (n = 77) en in 11,6% van de gevallen (n = 19) als onduidelijk. Een positief KOH-preparaat in de  
320 huisartsenpraktijk bleek in 83% van de gevallen bevestigd te worden in het laboratorium  
321 (terecht positief), maar een negatief preparaat bleek in 42% van de gevallen in het  
322 laboratorium positief (fout negatief). Ten opzichte van KOH-diagnostiek en kweek in het  
323 laboratorium bleek de specificiteit van KOH-diagnostiek verricht in de huisartsenpraktijk dus  
324 redelijk (79%), maar de sensitiviteit lager (64%). De onderzoekers gaven als mogelijke  
325 verklaring dat de door de huisarts positief geteste gevallen de evidente onychomycosen  
326 zouden kunnen betreffen (en dat subtielere infecties dus alleen in het laboratorium  
327 gedetecteerd zouden kunnen worden). De onderzoekers concludeerden dat KOH-  
328 diagnostiek in de huisartsenpraktijk kan ondersteunen ter bevestiging van de diagnose  
329 dermatomycose, maar dat de methode niet bruikbaar is om een dermatomycose uit te  
330 sluiten. [De Kock 1995]



331

332 Een diagnostische methode die recenter in opkomst is gekomen is de PCR diagnostiek. In  
333 een microbiologisch laboratoriumonderzoek naar 2452 preparaten van patiënten met een  
334 verdenking van een onychomycose in de VS werden de testkarakteristieken van  
335 histopathologie, een mycologische kweek en PCR met elkaar vergeleken. Bij 70% van de  
336 preparaten (n = 1707) scoorde minimaal 1 test positief, 30% (n = 745) scoorde negatief op  
337 alle tests. Van alle preparaten waarop minimaal 1 test positief scoorde, detecteerde  
338 histopathologie een schimmel in 85%, PCR in 73% en een mycologische kweek in 54% van de  
339 gevallen. Ten opzichte van histopathologie (de best scorende testmethode) had een PCR  
340 betere testeigenschappen dan een kweek met een sensitiviteit van 80% (versus 49% bij een  
341 kweek) en een specificiteit van 92% (versus 79% bij een kweek). [Gustafson 2019]

342

#### 343 Conclusie:

- 344 • In laboratoria is de sensitiviteit en specificiteit van een mycologische kweek en KOH-  
345 diagnostiek voor de diagnostiek van onychomycozen vergelijkbaar.
- 346 • Bij uitvoering in de huisartsenpraktijk is de specificiteit van KOH-diagnostiek redelijk,  
347 maar is de sensitiviteit een stuk lager dan die van KOH-diagnostiek en mycologische  
348 kweek in het microbiologisch laboratorium.
- 349 • De relatief nieuwere PCR diagnostiek lijkt een hogere sensitiviteit en specificiteit te  
350 hebben dan een mycologische kweek.

351

#### 352 Van bewijs naar aanbeveling

##### 353 Voor- en nadelen

354 Een mycologische kweek en PCR diagnostiek hebben als voordeel dat ze niet alleen de aan-  
355 of afwezigheid van een dermatomycose vast kunnen stellen, maar ook de verwekker kunnen  
356 identificeren. Hierbij is PCR diagnostiek sneller en lijkt een hogere sensitiviteit en specificiteit  
357 te hebben dan een kweek. PCR diagnostiek is echter nog niet in elk microbiologisch  
358 laboratorium beschikbaar.

359

360 Een voordeel van een KOH-diagnostiek is dat de huisarts het onderzoek zelf uit kan voeren  
361 en binnen enkele uren al een uitslag kan hebben. Een nadeel is dat de sensitiviteit en  
362 specificiteit bij uitvoer in de huisartsenpraktijk lager liggen dan die van PCR en mycologische  
363 kweek. Ook geeft KOH-diagnostiek enkele praktische knelpunten. Zo kost het maken en  
364 beoordelen van een KOH-preparaat de huisarts zelf veel tijd. Ook is een uitgebreide ervaring  
365 en routine in de beoordeling van KOH-preparaten essentieel voor een betrouwbare uitslag,  
366 een huisarts zou het dus regelmatig moeten doen. Tot slot is de beschikbaarheid van KOH  
367 voor huisartspraktijken in het verleden soms een probleem gebleken.

368

##### 369 Kwaliteit van bewijs

370 De kwaliteit van het bewijs wordt beoordeeld als laag in verband met onnauwkeurigheid  
371 (door een kleine studiepopulatie) en/of risico op bias (onduidelijkheid over blinding van de  
372 beoordelaars).

373

#### 374 Waarden en voorkeuren van patiënten

375 De meeste patiënten zullen kiezen voor de meest betrouwbare vorm van aanvullende  
376 diagnostiek. Dit zal dus een mycologische kweek of PCR zijn. Zowel afname van materiaal  
377 voor een KOH-preparaat, kweekmateriaal of PCR zijn voor de patiënt pijnloos, dit zal voor de  
378 patiënt dus geen onderscheid maken.

379

#### 380 Kosten

381 In de huisartsenpraktijk verrichtte KOH-diagnostiek is voor de patiënt gratis. Er is voor  
382 huisartsen geen declaratiecode voor KOH-diagnostiek, de materiele kosten zijn dus voor de  
383 huisarts zelf. Een mycologische kweek via een microbiologisch laboratorium kost meestal  
384 tussen de 20 en 50 euro, PCR diagnostiek kost meestal tussen de 80 en 100 euro (oriëntatie  
385 diverse laboratoria januari 2021). Aangezien dit een onderzoek buiten de huisartsenpraktijk  
386 betreft valt dit onder het eigen risico.

387

#### 388 Aanvaardbaarheid

389 Het afnemen van materiaal voor een KOH-preparaat, kweekmateriaal of PCR kost de patiënt  
390 weinig tijd en moeite en is daardoor een aanvaardbare methode. De kosten van een kweek  
391 of PCR kunnen deze methode voor de patiënt minder aanvaardbaar maken.

392

#### 393 Haalbaarheid

394 De benodigde tijd, ervaring en routine voor het maken van een KOH-preparaat in de  
395 huisartsenpraktijk maken deze methode minder haalbaar. We zien ten aanzien van een  
396 kweek geen problemen op het gebied van haalbaarheid. PCR diagnostiek heeft met  
397 betrekking tot haalbaarheid als nadeel dat het nog niet in elk microbiologisch laboratorium  
398 beschikbaar is.

399

#### 400 Rationale

401 Voorheen bestond de aanvullende diagnostiek bij dermatomyosen uit KOH-diagnostiek in  
402 de huisartsenpraktijk. In deze versie van de NHG-Standaard is besloten deze vorm van  
403 diagnostiek te vervangen door een mycologische kweek of PCR. De lagere sensitiviteit van  
404 KOH-diagnostiek (met name wanneer uitgevoerd in de huisartsenpraktijk) en de praktische  
405 knelpunten rondom het verrichten van KOH-diagnostiek in de huisartsenpraktijk zijn  
406 hiervoor de belangrijkste redenen. Deze aspecten wegen op tegen de iets hogere kosten van  
407 een mycologische kweek of PCR.

408

409 Omdat de beschikbare technieken tussen microbiologische laboratoria in Nederland  
410 verschillen is besloten geen voorkeur uit te spreken voor kweek of PCR, maar hierin het  
411 advies van het lokale microbiologisch laboratorium te volgen.

412

413 Het advies om te kiezen voor een mycologische kweek of PCR betekent overigens niet dat  
414 het uitvoeren van KOH-diagnostiek in de huisartsenpraktijk volledig ontraden wordt. KOH-

ONDER EMBARGO

415 diagnostiek mag nog steeds uitgevoerd worden, wanneer er om wat voor reden dan ook  
416 toch een voorkeur voor is (bijvoorbeeld omdat de huisarts hier routine in heeft, of omdat de  
417 kosten van kweek of PCR voor de patient een te grote barriere vormen). Belangrijke  
418 voorwaarde is dan wel dat bij een negatieve uitslag alsnog aanvullende diagnostiek in de  
419 vorm van een kweek of PCR wordt uitgevoerd.

420

#### 421 **Aanbevelingen:**

- 422 • Verricht bij een indicatie voor aanvullende diagnostiek een mycologische kweek of  
423 PCR (afhankelijk van de beschikbaarheid bij het betreffende microbiologische  
424 laboratorium).
- 425 • KOH-diagnostiek in de huisartsenpraktijk heeft niet langer de voorkeur in verband  
426 met een hoger risico op fout negatieve uitslagen en veel praktische knelpunten  
427 rondom de uitvoering.

428

#### 429 **Detail 14- Lokale behandeling tinea manuum, tinea corporis en intertrigo**

##### 430 **Samenvatting van bewijs**

431 Ten tijde van de vorige herziening van deze standaard (2008) is een samenvatting van het  
432 bewijs gegenereerd met betrekking tot lokale antimycotica bij tinea manuum, tinea  
433 corporis en pedis) en intertrigo door *Candida*. Deze samenvatting sluit nog steeds aan bij de  
434 huidige inzichten over deze aandoeningen. Voor deze versie van de standaard is dus  
435 besloten ten aanzien van deze aandoeningen geen nieuw literatuuronderzoek te verrichten.  
436 Wel is informatie toegevoegd over contra-indicaties, interacties, gebruiksgemak en  
437 kosten op basis van informatie uit de KNMP Kennisbank en medicijnkosten.nl. Ook wordt in  
438 een nieuw apart detail het bewijs voor behandeling van tinea pedis onderbouwd (zie *Detail –*  
439 *Lokale behandeling tinea pedis*).

440

##### 441 **Uitgangsvraag:**

442 Welke lokale antimycotica zijn beschikbaar voor de behandeling van oppervlakkige  
443 dermatomycosen in de huisartspraktijk?

444

##### 445 **Resultaten:**

446 Voor behandeling met lokale antimycotica kan de huisarts kiezen uit drie groepen middelen:  
447 de imidazolen, de allylaminen en de hydroxypyridonen. De imidazolen hebben een  
448 fungistatische werking. Door binding aan het cytochroom P450 wordt de omzetting van  
449 lanesterol in ergosterol geremd. Dit is noodzakelijk voor de opbouw van de  
450 fungusmembraan. Imidazolen zijn breedspectrumantimycotica. Zowel in vitro als in vivo zijn  
451 imidazolen werkzaam tegen schimmels en gisten.[Bagatell 1986, Crawford 2007, Del Palacio  
452 2001, Tanenbaum 1983]

453

454 Een allylamine is fungicide en remt de sterolsynthese door remming van het enzym  
455 squaleenepoxidase. Hierdoor ontstaat een tekort aan ergosterol en intracellulair een  
456 stapeling van squaleen, waardoor de cel afsterft. In vitro werkt een allylamine sneller dan

ONDER EMBARGO

457 een imidazol, maar werkt het minder goed tegen *Candida* en pityrosporumgisten. Er is geen  
458 goed klinisch onderzoek naar de effectiviteit van een lokale behandeling met terbinafine bij  
459 *Candida*-infecties van de huid.

460

461 Van ciclopirox (het enige lokale hydroxypiridonderivaat) is het exacte werkingsmechanisme  
462 niet bekend. Het is evenals de imidazolen een breed spectrum antimycoticum. Zowel in vitro  
463 als in vivo is ciclopirox werkzaam tegen schimmels en gisten.[Crawford 2007, Aly 2003,  
464 Bogaert 1986, Gupta 2005] In Nederland wordt ciclopirox door huisartsen nauwelijks  
465 voorgeschreven.[Nivel 2019]

466

#### 467 **Contra-indicaties, interacties en gebruiksgemak**

468 Er zijn geen duidelijke verschillen in veiligheid en bijwerkingen tussen imidazolen, terbinafine  
469 (het enige in Nederland beschikbare allylamine) en ciclopirox. Uitzondering hierop is dat  
470 voor miconazol een contra-indicatie geldt bij gelijktijdig gebruik van vitamine K-antagonisten  
471 vanwege het risico op ernstige verstoring van het antistollingsniveau. Er zijn echter  
472 voldoende alternatieve imidazolen die in dat geval een optie zijn. (bron: KNMP Kennisbank,  
473 geraadpleegd maart 2021) Het gebruiksgemak van terbinafine is mogelijk groter dan van  
474 imidazolen, omdat de behandelduur korter is (1-2 weken versus 2-6 weken). De  
475 behandelduur van ciclopirox is 2-4 weken.

476

#### 477 **Kosten**

478 De kosten voor imidazolen en terbinafine ontlopen elkaar niet veel. Terbinafine is iets  
479 duurder dan imidazolen, maar door de kortere gebruiksduur is de prijs van de totale  
480 behandeling vergelijkbaar.

481

482 Miconazol, sulconazol en ketoconazol (imidazolen) en terbinafine crème zijn verkrijgbaar bij  
483 de (online) drogist en apotheek (miconazol crème 20mg/g euro 0,21/dag, sulconazol creme  
484 10mg/g euro 0,24/dag, ketoconazol 20mg/g euro 0,23/dag, terbinafine crème 10mg/g euro  
485 0,41/dag). Ciclopirox is alleen op recept verkrijgbaar (ciclopirox creme 10mg/g euro  
486 0,14/dag) (bron: medicijnkosten.nl, geraadpleegd maart 2021).

487

#### 488 **Waarom deze aanbeveling**

489 Allylaminen, imidazolen en ciclopirox zijn geschikt voor de lokale behandeling van  
490 dermatomycosen. Ciclopirox wordt door huisartsen echter nauwelijks voorgeschreven. In de  
491 dagelijkse praktijk bieden terbinafine en imidazolen ruim voldoende mogelijkheden bij de  
492 behandeling van oppervlakkige dermatomycosen. Om deze reden kiezen we er, met het oog  
493 op de handzaamheid en doelmatigheid van de standaard, voor alleen specifieke  
494 aanbevelingen te geven voor de behandeling met allylaminen en imidazolen. De kosten voor  
495 beide middelen zijn vergelijkbaar.

496

497 De verwekker is in de huisartsenpraktijk vaak niet bekend, maar doorgaans gaat het om een  
498 dermatofyt. Op basis van in vitro-onderzoek is de effectiviteit van allylaminen en imidazolen  
499 bij dermatofyten in de basis vergelijkbaar, allylaminen werken doorgaans sneller. De door de

500 fabrikant geadviseerde behandelduur is voor allylaminen ook korter en dus is het  
501 gebruiksgemak voor de patiënt mogelijk groter. Alleen bij karakteristieke kenmerken van  
502 een Candida-infectie, zoals bij intertrigo door Candida, is behandeling met een  
503 imidazolderivaat geschikter.

504

#### 505 **Aanbeveling**

506 Behandel tinea manuum, tinea corporis en intertrigo door *Candida* met een lokaal allylamine  
507 of imidazoolderivaat:

- 508 • bij tinea manuum en corporis is een lokaal allylamine overwegend eerste keus  
509 (vanwege kortere behandelduur en lagere smeerfrequentie)
- 510 • bij intertrigo door *Candida* is een lokaal imidazoolpreparaat overwegend  
511 eerste keus (vanwege mogelijk grotere effectiviteit bij *Candida*-infecties in  
512 vitro)

513

#### 514 **Detail 15 - Lokale behandeling tinea pedis**

#### 515 **Samenvatting van bewijs**

#### 516 **Uitgangsvraag**

517 Welk lokaal antimycoticum heeft de voorkeur bij de behandeling van tinea pedis? Zie voor  
518 de PICO tabel **X1**.

519

#### 520 **Tabel X1 PICO**

Patiënten	Patiënten met tinea pedis
Interventie	Lokale behandeling (imidazolen / allylaminen / hydroxypiridonen)
Vergelijking	Andere lokale behandeling
Uitkomstmaten	<u>Cruciaal</u> Volledig herstel (indien niet onderzocht: mycologisch en/of klinisch herstel) Bijwerkingen <u>Belangrijk</u> Tijd tot herstel Recidieven

521

#### 522 **Achtergrond**

523 Tinea pedis is een huidinfectie aan de voeten die vooral tussen de tenen en aan de zijkanten  
524 van de voeten zichtbaar is. Tinea pedis is op zich goed te behandelen met lokale  
525 antimycotica, maar dit kost tijd en moet consequent gedaan worden. Als je een eenmaal  
526 opgelopen voetschimmel niet goed behandelt, komt deze makkelijk terug, vanwege  
527 achtergebleven sporen. Het is de vraag welke lokale behandeling met een lokaal  
528 antimycoticum met betrekking tot herstel en risico op recidieven de beste behandeloptie is  
529 bij patiënten met tinea pedis.

530

## 531 **Methoden**

532 Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd  
533 in PubMed en Embase in augustus 2020.

534

## 535 **Resultaten**

### 536 *Resultaat zoekactie*

537 De zoekactie leverde een Cochrane review op over de effectiviteit van lokale antimycotica  
538 bij tinea pedis met een positieve schimmelkweek [Crawford 2007]. Er werd ook een meta-  
539 analyse over de effectiviteit van specifiek lokaal terbinafine bij tinea pedis gevonden [Korting  
540 2007]. De Cochrane review is gebruikt als uitgangspunt voor dit detail, omdat daarin  
541 meerdere lokale antimycotica werden vergeleken en er geen aanvullende RCTs in de meta-  
542 analyse van Korting (2007) werden genoemd. Een aanvullende search na de zoekdatum van  
543 de Cochrane review (januari 2005) leverde 1 aanvullende RCT op [Polat 2017]. Studies  
544 waarin een lokaal antimycoticum is toegevoegd aan een orale behandeling, of studies waarin  
545 verschillende toedieningsvormen van hetzelfde antimycoticum zijn vergeleken, of studies  
546 waarin een lokaal antimycoticum is vergeleken met placebo of geen  
547 behandeling, zijn geëxcludeerd.

548

### 549 *Onderzoekskarakteristieken*

550 Crawford et al (2007) bestudeerden:

- 551 • Allylaminen versus azolen: 2 RCT's die kortdurend gebruik (1-2  
552 weken) van allylaminen (naftifine, terbinafine) vergeleken met azolen (oxiconazol, clo  
553 trimazol) (n = 173; Verenigde Staten; gemiddeld 37 jaar, 88% man, 5 RCT's  
554 die kortdurend gebruik (1 week) van allylaminen (terbinafine) vergeleken  
555 met langdurend gebruik (4 weken) van azolen (clotrimazol, miconazol)  
556 (n = 962; Verenigde Staten, Verenigd Koninkrijk, Duitsland, Thailand,  
557 Nederland; gemiddeld 42 jaar, 68% man) en 9 RCT's die langdurend gebruik (4-  
558 6 weken) van allylaminen (naftifine, terbinafine) vergeleken met azolen  
559 (bifonazol, clotrimazol) (n = 1003). Follow-up: 12 weken.
- 560 • Allylaminen versus ciclopirox: geen RCTs
- 561 • Azolen versus ciclopirox: 1 RCT die clotrimazol crème 1% vergeleek  
562 met ciclopirox crème 1%(2 dd 4 weken) (n = 87). Follow-up: 6 weken.

563

564 Polat et al (2017) onderzochten de effectiviteit en veiligheid van butenafine crème 1% (1  
565 dd 1 maand) ten opzichte van ciclopirox crème 1% (2 dd 1 maand) (n =80);  
566 Turkije; gemiddeld 40 jaar; 45% man). Follow-up: 8 weken

567

### 568 *Effectiviteit en bijwerkingen*

569 Zie **SoF tabel 6.1-6.6** voor de samenvatting van de resultaten.

570

## 571 **Conclusie**

572 Allylaminen versus azolen

ONDER EMBARGO

- 573 • 1-2 weken lokale allylaminen geven waarschijnlijk een hogere kans  
574 op mycologisch herstel tov 1-2 weken azolen (kwaliteit van bewijs: redelijk).  
575 • 4-6 weken lokale allylaminen geven mogelijk een hogere kans op mycologisch  
576 herstel tov 4-6 weken azolen gebruik (kwaliteit van bewijs: laag).  
577 • Er is mogelijk weinig tot geen verschil in mycologisch herstel tussen 1-2 weken  
578 lokale allylaminen en 4-6 weken azolen (kwaliteit van bewijs: laag).  
579 • Het effect van beide middelen op klinisch herstel en volledig herstel is niet  
580 onderzocht.

581

582 Allylaminen of azolen versus andere lokale antimycotica

- 583 • We zijn onzeker over verschillen in mycologisch herstel tussen allylaminen of  
584 azolen en andere antimycotica (butenafine, ciclopiroxolamine)(kwaliteit van  
585 bewijs: laag tot zeer laag).  
586 • Het effect van beide middelen op klinisch herstel en volledig herstel is niet  
587 onderzocht

588

589

590

**SoF tabel 6.1 - Effecten van 1-2 weken lokale allylaminen ten opzichte van azolen bij tinea pedis**

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoeksresultaten en metingen	Absolute verschil Azool 1- 2 wk Allylamine 1- 2 wk	Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	Samenvatting
Volledig herstel				Er is niet gerapporteerd over volledig herstel.
Mycologisch herstel (6 weken)	Relatief risico: 1.86 (CI 95% 1.25 - 2.78) Gebaseerd op data van 173 patiënten in 2 onderzoeken Follow-up 6 weken[Bergstresser 1993, Ablon 1996]	<b>422</b> per 1000 <b>801</b> per 1000 Difference: <b>379 meer</b> <b>per 1000</b> (CI 95% 240 meer - 517 meer)	<b>Redelijk</b> door ernstige risico op bias <sup>1</sup>	Allylaminen (1-2 weken) geeft ten opzichte van azolen waarschijnlijk een hogere kans op mycologisch herstel na 6 weken
Mycologisch herstel (12 weken)	Relatief risico: 2.32 (CI 95% 1.46 - 3.69) Gebaseerd op data van 75 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 12 weken [Bergstresser 1993]	<b>351</b> per 1000 <b>763</b> per 1000 Difference: <b>412 meer</b> <b>per 1000</b> (CI 95% 207 meer - 617 meer)	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>2</sup>	Allylaminen (1-2 weken) geeft ten opzichte van azolen mogelijk een hogere kans op mycologisch herstel na 12 weken
Klinisch herstel				Er is niet gerapporteerd over klinisch herstel.
Recidief				Er is niet gerapporteerd over recidieven.
Tijd tot herstel				Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.
Bijwerkingen				Er is niet gerapporteerd over bijwerkingen.

591

592

593

594

595

596

1. **Risico op bias: Ernstig.** Geen/onduidelijke blinding van deelnemers.;

2. **Risico op bias: Ernstig.** Randomisatie en blinding onduidelijk (double-blind?). ; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Slechts data van een studie. Laag aantal patiënten (< 100).;

**SoF tabel 6.2 - Effecten van 1 week lokale allylaminen ten opzichte van 4 weken azolen bij tinea pedis**

ONDER EMBARGO

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoeksresultaten en metingen	Absolute verschil		Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	Samenvatting
		Azool 4- 6 wk	Allylamine 1- 2 wk		
Volledig herstel					Er is niet gerapporteerd over volledig herstel.
Mycologische herstel (6 weken)	Relatief risico: 1.03 (CI 95% 0.96 - 1.11) Gebaseerd op data van 962 patiënten in 5 onderzoeken Follow-up 6-8 weken	<b>915</b> per 1000	<b>939</b> per 1000	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige inconsistentie <sup>1</sup>	Er is mogelijk weinig of geen verschil in mycologisch herstel
Klinisch herstel					Er is niet gerapporteerd over klinisch herstel.
Recidief					Er is niet gerapporteerd over recidieven.
Tijd tot herstel					Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.
Bijwerkingen					Er is niet gerapporteerd over bijwerkingen.

1. **Risico op bias: Ernstig.** Verborgen randomisatie en blinding van uitkomstbeoordelaars veelal onduidelijk.  
; **Inconsistentie: Ernstig.** De statistische heterogeniteit ( $I^2$ ) was hoog (> 60%). De richting van het effect is niet consistent. Het  
betrouwbaarheidsinterval van sommige studies overlapt niet met die van andere geïncludeerde studies.;

597  
598  
599  
600  
601  
602

**SoF tabel 6.3 - Effecten van 4-6 weken lokale allylaminen ten opzichte van azolen bij tinea pedis**

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoeksresultaten en metingen	Absolute verschil		Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	Samenvatting
		Azool 4- 6 wk	Allylamine 4- 6 wk		
Volledig herstel					Er is niet gerapporteerd over volledig herstel.
Mycologisch herstel (6 weken)	Relatief risico: 1.17 (CI 95% 1.0 - 1.37) Gebaseerd op data van 1003 patiënten in 9 onderzoeken	<b>713</b> per 1000	<b>821</b> per 1000	<b>Zeer laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid, door ernstige inconsistentie <sup>1</sup>	We zijn onzeker of allylaminen (4-6 weken) ten opzichte van azolen de kans op mycologisch herstel vergroot.
Mycologisch herstel (12 weken)	Relatief risico: 1.13 (CI 95% 0.98 - 1.31) Gebaseerd op data van 141 patiënten in 2 onderzoeken	<b>790</b> per 1000	<b>902</b> per 1000	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>2</sup>	Allylaminen (4-6 weken) geeft ten opzichte van azolen mogelijk een hogere kans op mycologisch herstel na 12 weken
Recidief					Er is niet gerapporteerd over recidieven.
Klinisch herstel					Er is niet gerapporteerd over klinisch herstel.
Tijd tot herstel					Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.
Bijwerkingen					Er is niet gerapporteerd over bijwerkingen.

1. **Risico op bias: Ernstig.** Oude publicaties waarvan geen full-text beschikbaar is.; **Inconsistentie: Ernstig.** De  
statistische heterogeniteit ( $I^2$ ) was hoog (>60%); **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Betrouwbaarheidsintervallen overschrijdt grens  
klinische relevantie.;

603  
604  
605



606  
607  
608  
609

2. **Risico op bias: Ernstig.** Oude publicaties waarvan geen full-text beschikbaar is.; **Onnauwkeurigheid:** **Ernstig.** Betrouwbaarheidsintervallen overschrijdt grens klinische relevantie.;

**SoF tabel 6.5 - Effecten van lokale azolen ten opzichte van ciclopiroxolamine bij tinea pedis**

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoeksresultaten en metingen	Absolute verschil		Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	Samenvatting
		Ciclopirox 1% Azol (clotrimazol 1%)			
Volledig herstel					Er is niet gerapporteerd over volledig herstel.
Mycologisch herstel (2 weken)	Relatief risico: 0.89 (CI 95% 0.7 - 1.14) Gebaseerd op data van 87 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 2 weken (Kligman 1985)	<b>791</b> per 1000	<b>705</b> per 1000	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>1</sup>	Er is mogelijk weinig of geen verschil in mycologisch herstel.
Mycologisch herstel (6 weken)	Relatief risico: 0.89 (CI 95% 0.72 - 1.1) Gebaseerd op data van 70 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 6 weken (Kligman 1985)	<b>879</b> per 1000	<b>784</b> per 1000	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>2</sup>	Er is mogelijk weinig of geen verschil in mycologisch herstel.
Klinisch herstel					Er is niet gerapporteerd over klinisch herstel.
Recidief					Er is niet gerapporteerd over recidieven.
Tijd tot herstel					Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.
Bijwerkingen					Er is niet gerapporteerd over bijwerkingen.

610  
611  
612  
613  
614  
615  
616  
617

1. **Risico op bias: Ernstig.** Randomisatie concealment en blinding uitkomst beoordelaars onduidelijk.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Slechts data van een studie. Laag aantal patiënten (< 100). Slechts data van een studie, Laag aantal patiënten (< 100)/ Gemiddeld aantal patiënten (100-300);  
2. **Risico op bias: Ernstig.** Randomisatie concealment blinding uitkomst beoordelaars onduidelijk.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Slechts data van een studie. Laag aantal patiënten (< 100).

**SoF tabel 6.6 - Effecten van 4 weken lokale butenafine ten opzichte van ciclopiroxolamine bij tinea pedis**

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoeksresultaten en metingen	Absolute verschil		Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	Samenvatting
		Ciclopirox 1%	Butenafine 1%		
Volledig herstel					Er is niet gerapporteerd over volledig herstel.
Klinisch herstel (4 weken)	Relatief risico: 1.21 (CI 95% 0.7 - 2.12) Gebaseerd op data van 80 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 4 weken [Polat 2017]	<b>350</b> per 1000	<b>425</b> per 1000	<b>Zeer laag</b> door zeer ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>1</sup>	We zijn onzeker of butenafine de kans op klinisch herstel vergroot.
Mycologisch herstel					Er is niet gerapporteerd over mycologisch herstel.
Recidief (8 weken)	Relatief risico: 0.2 (CI 95% 0.01 - 4.04)	<b>50</b> per 1000	<b>0</b> per 1000	<b>Zeer laag</b>	We zijn onzeker of butenafine de kans

ONDER EMBARGO

	Gebaseerd op data van 80 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 8 weken [Polat 2017]	<b>Difference: 50 minder per 1000</b> (CI 95% 133 minder - 33 meer)	door zeer ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>2</sup>	op een recidief verlaagt.
Tijd tot herstel				Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.
Bijwerkingen				Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.

- 618 1. **Risico op bias: Zeer ernstig.** Onduidelijke randomisatie; geen blinding van deelnemers, behandelaars en  
619 beoordelaars (single-blind?); ; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Slechts data van een studie;  
620 2. **Risico op bias: Zeer ernstig.** Onduidelijke randomisatie; geen blinding van deelnemers, behandelaars en  
621 beoordelaars (single-blind?); ; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Slechts data van een studie.;

622  
623 *Klinisch relevant effect: een absolute verandering van meer dan 10% op de*  
624 *gebruikte uitkomstmaten wordt als klinisch relevant aangemerkt.*

625

626 **Van bewijs naar aanbeveling**

627

<b>Zwakke aanbeveling</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overweeg bij tinea pedis als 1e keus behandeling een lokaal allylamine (in verband met lagere smeefrequentie en waarschijnlijk sneller herstel).</li> <li>• Overweeg bij tinea pedis als 2<sup>e</sup> keus behandeling een lokaal imidazol</li> </ul>

628

629

<b>Voor- en nadelen</b>	<b>Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie</b>
<p>Allylaminen geven waarschijnlijk een hogere kans op mycologisch herstel ten opzichte van azolen. Ook vindt dit herstel waarschijnlijk sneller plaats (na 2 in plaats van 6 weken smeren). Het is onbekend wat het effect van allylaminen ten opzichte van azolen is op klinisch herstel, volledig herstel en recidief risico. We zijn onzeker over de effectiviteit van ciclopirox ten opzichte van allylaminen en imidazolen.</p> <p>Er zijn geen duidelijke verschillen in veiligheid en bijwerkingen tussen azolen, terbinafine (het enige in Nederland beschikbare allylamine) en ciclopirox. Uitzondering hierop is dat ten aanzien van miconazol een contra-indicatie geldt bij gelijktijdig gebruik van vitamine K-antagonisten vanwege het risico op ernstige verstoring van het antistollingsniveau. Er zijn echter voldoende alternatieve azolen die in dat geval een optie zijn. (bron: KNMP Kennisbank, geraadpleegd maart 2021)</p>	

630

<b>Kwaliteit van bewijs</b>	<b>Laag</b>
<p>Laag, agv ernstige risico op bias (geen/onduidelijke blinding en onduidelijke randomisatie) en onnauwkeurigheid.</p>	

631

ONDER EMBARGO

### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

Het is voor patiënten belangrijk dat er snel en blijvend klinisch herstel is. Het zal hierbij voor de meeste patiënten niet uitmaken welk type crème daarvoor gesmeerd moet worden. Wel is het zo dat behandeling met een allylamine minder lang duurt, daarnaast hoeft terbinafine maar 1x per dag gesmeerd te worden. Hierdoor zullen de meeste patiënten een voorkeur hebben voor terbinafine.

632

### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Miconazol, sulconazol en ketoconazol (imidazolen) en terbinafine crème zijn verkrijgbaar bij de (online) drogist en apotheek (miconazol crème 20 mg/g euro 0,21/dag, sulconazol creme 10 mg/g euro 0,24/dag, ketoconazol 20mg/g euro 0,23/dag, terbinafine crème 10 mg/g euro 0,41/dag). (bron: medicijnkosten.nl, geraadpleegd maart 2021).

633

634

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Het aanbrengen van een lokaal allylamine of azool kost de patiënt weinig tijd en moeite en is daardoor een aanvaardbare behandeling.

635

### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We zien ten aanzien van een lokaal allylamine of azool geen problemen op het gebied van haalbaarheid.

636

637

### Rationale

638 Bij de behandeling van tinea pedis heeft een lokaal allylamine de voorkeur boven een  
639 azool. Lokale allylaminen geven bij tinea pedis waarschijnlijk een hogere kans op herstel  
640 dan azolen. Ook vindt dit herstel waarschijnlijk sneller plaats. Tot slot hoeft een allylamine  
641 maar 1x per dag gesmeerd te worden, wat de therapietrouw bevordert. Er is onvoldoende  
642 wetenschappelijk bewijs om een uitspraak te doen over de effectiviteit  
643 van hydroxypiridonen ten opzichte van allylaminen en azolen.

644

645

### 646 Detail 16 – Voorkeursmiddelen lokale antimycotica

647 Lokale azolen voor toepassing op de huid zijn miconazol, clotrimazol,  
648 ketoconazol en sulconazol. Er zijn geen aanwijzingen voor belangrijke verschillen  
649 tussen de azolen onderling qua veiligheid, bijwerkingen en gebruiksgemak. Uitzondering  
650 hierop is dat ten aanzien van miconazol een contra-indicatie geldt bij gelijktijdig gebruik van  
651 vitamine K-antagonisten vanwege het risico op ernstige verstoring van het  
652 antistollingsniveau. (bron: KNMP Kennisbank, geraadpleegd maart 2021) De kosten  
653 van miconazol, ketoconazol en sulconazol zijn het laagste en vergelijkbaar (0,21-0,23  
654 euro/dag), clotrimazol is duurder (euro 0,41/dag). Op basis van bovenstaande gaat op grond

ONDER EMBARGO

655 van de kosten de voorkeur binnen lokale imidazolen uit naar miconazol, sulconazol of  
656 ketoconazol.

657

658 Terbinafine is het enige allylamine dat in Nederland verkrijgbaar is. De kosten bedragen  
659 euro 0,41/dag. De kosten voor huidspray en cutane oplossing zijn aanzienlijk hoger dan voor  
660 de crème. De meerwaarde van deze toedieningsvormen is niet bekend en daarom gaat de  
661 voorkeur uit naar de crème.

662

### 663 Detail 17 - Marge van aanbrengen

664 Omdat de hyphae van de schimmels in de dode cellen van de buitenste laag van de huid  
665 groeien voordat ze in de onderliggende huidcellen een ontstekingsreactie teweegbrengen, is  
666 het logisch het antimycoticum ook buiten de zichtbare laesies aan te brengen. De meeste  
667 leerboeken adviseren dit te doen tot 1 à 2 cm buiten de aangedane plek, maar hiervoor  
668 werd geen wetenschappelijke onderbouwing gevonden. Dit advies is overgenomen.

669

### 670 Detail 18 - Resistentiepatronen

671 In voorgaande decennia kwam resistentie tegen antimycotica nauwelijks voor. De afgelopen  
672 jaren zijn er wereldwijd echter steeds meer aanwijzingen dat resistentie toeneemt,  
673 voornamelijk hoofdzakelijk in India.[Gupta 2020c] Op basis van een onderzoek naar  
674 dermatofyten in huidpreparaten van 402 patiënten op 8 verschillende locaties in India  
675 varieert de prevalentie van terbinafine-resistente dermatofyten van 16% in Zuid-India tot  
676 75–77% in West-, Noord- en Oost-India.[Ebert 2020] Mogelijke oorzaken voor deze  
677 toenemende antimycotica-resistentie zijn de uitgebreide vrije verkrijgbaarheid van lokale  
678 antimycotica, orale antimycotica en combinatie preparaten  
679 (corticosteroid/antimycoticum/antibioticum) die wegens gebrek aan begeleiding in  
680 inadequate doseerschema's gebruikt worden. Ook zijn in India veel goedkopere antimycotica  
681 van onvoldoende kwaliteit verkrijgbaar.[Gupta 2020c]

682 Momenteel is er in Nederland absoluut nog geen sprake van een patroon van antimycotica  
683 resistentie, maar door de globalisering (en de reis- en migratiepatronen die hierbij horen)  
684 komen de resistentie dermatofyten inmiddels ook in Europese landen voor. In een Duits  
685 onderzoek naar antimycoticaresistentie werden 29 patiënten met chronische  
686 dermatophytose door *T. mentagrophytes* nader onderzocht. Bij 13 van deze patiënten (43%)  
687 bleek er sprake te zijn van resistentie voor terbinafine.[Nenoff 2020] In een Belgisch  
688 onderzoek naar verwekkers van tinea capitis bij 337 patiënten werd bij 1 patiënt een  
689 terbinafine-resistente stam van *Trichophyton mentagrophytes* gevonden.[Sacheli 2020] De  
690 verwachting is dan ook dat ook in Nederland terbinafine-resistente *T. mentagrophytes* en  
691 andere antimycoticaresistente verwekkers in de komende jaren wellicht vaker voor zullen  
692 gaan komen.

693

694 **Detail 19 - Behandeling tinea pedis met mocassinpatroon**

695 **Samenvatting van bewijs**

696 Ten tijde van de vorige herziening van deze standaard (2008) is een samenvatting van het  
697 bewijs gegenereerd met betrekking tot de orale behandeling van tinea pedis met  
698 moccasinpatroon. Deze samenvatting sluit nog steeds aan bij de huidige inzichten. Voor deze  
699 versie van de standaard is dus besloten geen nieuw literatuuronderzoek te verrichten.  
700

701 **Uitgangsvraag:**

702 Welke orale antimycotica zijn het meest effectief bij de behandeling van tinea pedis met  
703 moccasinpatroon in de huisartsenpraktijk?  
704

705 **Resultaten:**

706 Bij voetschimmel met mocassinpatroon is het stratum corneum vaak dermate verdikt dat de  
707 diepere huidlagen met een lokaal antimycoticum onvoldoende worden bereikt, waardoor  
708 een maandenlange lokale behandeling noodzakelijk is. Dat is voor veel patiënten moeilijk vol  
709 te houden. Er is onderzoek dat genezing met orale behandeling aanmerkelijk sneller gaat. In  
710 een systematische review uit 2006 over de orale behandeling van schimmelinfecties van de  
711 huid van de voet (12 trials; n = 700 patiënten) was zowel terbinafine als itraconazol  
712 effectiever dan placebo. Er werden vier onderzoeken geïnccludeerd waarin terbinafine werd  
713 vergeleken met itraconazol. In drie onderzoeken werd bij gebruik van terbinafine een hoger  
714 genezingspercentage gevonden. Na poolen van de gegevens werd echter geen significant  
715 verschil gevonden tussen twee weken terbinafinegebruik en vier weken itraconazolgebruik.  
716 Het type tinea pedis (interdigitaal of mocassinpatroon) leek geen invloed te hebben op het  
717 resultaat van een orale kuur met antimycotica.[Bell-Syer 2002]  
718

719 **Conclusie:**

720 Een orale behandeling met zowel terbinafine als itraconazol is effectief bij voetschimmel met  
721 mocassinpatroon, behandeling met terbinafine duurt wel korter.  
722

723 **Aanbeveling:**

724 Behandel voetschimmel met mocassinpatroon met oraal terbinafine.  
725

726 **Detail 20 - Profylaxe van tinea pedis**

727

728 **Samenvatting van bewijs**

729 **Uitgangsvraag**

730 Welke lokale antimycotica zijn aan te bevelen bij de profylaxe van recidiverende tinea  
731 pedis? Zie voor de PICO tabel **X1**.  
732

732

733 **Tabel X1 PICO**

---

Patiënten	Patiënten met recidiverende tinea pedis
-----------	---

---

Interventie	Lokale behandeling (imidazolen / allylaminen / hydroxypiridonen)
Vergelijking	Geen behandeling / placebo
Uitkomstmaten	<u>Cruciaal</u> Recidieven Bijwerkingen <u>Belangrijk</u> Tijd tot recidieven

734

### 735 **Achtergrond**

736 Tinea pedis is een veel voorkomende huidinfectie aan de voeten die vooral tussen de tenen  
737 en aan de zijkanten van de voeten zichtbaar is. Tinea pedis is op zich goed te  
738 behandelen met lokale antimycotica, maar dit kost tijd en moet consequent gedaan  
739 worden. Als je een eenmaal opgelopen voetschimmel niet goed behandelt, komt deze  
740 makkelijk terug, vanwege achtergebleven sporen. Onduidelijk is of preventief gebruik van  
741 lokale antimycotica effectief is bij recidiverend tinea pedis.

742

### 743 **Methoden**

744 Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd  
745 in PubMed en Embase in augustus 2020.

746

### 747 **Resultaten**

#### 748 *Resultaat zoekactie*

749 De zoekactie leverde geen bruikbare meta-analyse of RCT op met betrekking tot de  
750 effectiviteit van preventief gebruik van lokale antimycotica voor recidiverend tinea pedis.

#### 751 *Onderzoekskarakteristieken*

752 Niet van toepassing.

753

### 754 **Conclusie**

755 De effectiviteit van preventief gebruik van lokale antimycotica voor recidiverend tinea  
756 pedis is niet onderzocht.

757

### 758 **Van bewijs naar aanbeveling**

#### Zwakke aanbeveling tegen

Wees terughoudend met profylactisch gebruik van lokale antimycotica bij recidiverende tinea pedis.

759

#### Voor- en nadelen

Het is onbekend of preventief gebruik van lokale antimycotica een positief effect heeft op recidiverende tinea pedis. Een nadeel is het ontstaan van mogelijke lokale bijwerkingen (zoals huidirritatie) bij structureel preventief gebruik. Ook is het onduidelijk of langdurig en/of wisselend gebruik van lokale antimycotica resistentie in de hand kan werken.

760

#### Kwaliteit van bewijs

Geen RCTs beschikbaar.

761

#### Waarden en voorkeuren

Substantiële variatie verwacht of er is onzekerheid

Patiënten met recidiverende tinea pedis ervaren hier doorgaans weinig klachten van, de verwachting is dat de meeste patiënten hierdoor geen voorkeur zullen hebben voor preventief gebruik van lokale antimycotica boven een expectatief beleid. Een kleine groep patiënten die wel klachten ervaart van de recidiverende tinea pedis zullen wel voor preventief gebruik van antimycotica open staan

762

#### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Miconazol, sulconazol en ketoconazol (imidazolen) en terbinafine crème zijn verkrijgbaar bij de (online) drogist en apotheek (miconazol crème 20 mg/g euro0,21/dag, sulconazol crème 10mg/g euro0,24/dag, ketoconazol 20 mg/g euro0,23/dag, terbinafine crème 10mg/g euro0,41/dag). (bron: medicijnkosten.nl, geraadpleegd maart 2021).

763

764

#### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Het preventief gebruiken van antimycotica is voor de meeste patiënten waarschijnlijk geen aanvaardbare behandeling, omdat de effectiviteit niet is aangetoond.

765

#### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Het preventief gebruiken van antimycotica kost weinig tijd, geld en moeite en is daardoor een haalbare behandeling.

766

767

#### Rationale

768 Tinea pedis kan een recidiverend beloop hebben, maar is in het algemeen een onschuldige  
769 aandoening. Er is geen wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van profylactische  
770 antimycotica bij recidiverende tinea pedis. Om deze redenen bevelen we profylactisch  
771 gebruik van antimycotica bij recidiverende tinea pedis niet aan.

772

#### 773 Detail 21 – Combinatietherapie dermatomycosen

#### 774 Samenvatting van bewijs

#### 775 Uitgangsvraag

776 Is de combinatie van een antimycoticum met een corticosteroïd aan te bevelen bij patiënten  
777 met een dermatomycose? Zie voor de PICO tabel X1.

778

779 **Tabel X1 PICO**

Patiënten	Patiënten met een dermatomyose
Interventie	Combinatiebehandeling antimycoticum plus corticosteroid
Vergelijking	Solitaire antimycoticum
Uitkomstmaten	<u>Cruciaal</u> Volledig herstel (indien niet onderzocht: mycologisch en/of klinisch herstel) Bijwerkingen <u>Belangrijk</u> Tijd tot herstel Recidieven Jeuk

780

781

782 **Achtergrond**

783 Meestal wordt een dermatomyose behandeld met een lokaal antimycoticum. Soms wordt  
784 er echter gekozen voor een combinatiepreparaat (corticosteroid/antimycoticum).  
785 Diagnostische onzekerheid, hevige jeukklachten en/of de aanwezigheid van een hardnekkige  
786 infectie zijn hiervoor de meest genoemde redenen. Het is bij dermatomyosen echter  
787 onduidelijk hoe effectief behandeling met een combinatiepreparaat is ten opzichte  
788 van behandeling met alleen een antimycoticum.

789

790 **Methoden**

791 Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd  
792 in PubMed en Embase in augustus 2020.

793

794 **Resultaten**

795 *Resultaat zoekactie*

796 De zoekactie leverde een Cochrane review over de effectiviteit van lokale  
797 antimycotica (eventueel in combinatie met een corticosteroid) bij tinea  
798 cruris of tinea corporis (ringworm) op [El-Gohary 2014]. Een aanvullende search na de  
799 zoekdatum van deze review (augustus 2013) leverde geen aanvullende RCTs op.

800

801 *Onderzoekskarakteristieken*

802 El-Gohary et al (2014) includeerde 6 RCT's die een corticosteroid/azool combinatie  
803 met azool vergeleken (n = 743; gemiddeld 30-40 jaar, 73-86% man). In de studies zijn vier  
804 verschillende azool crèmes (clotrimazol 1%, econazol 1%, ketonazol 2%, miconazol 2%) en  
805 twee verschillende corticosteroid/azool combinaties  
806 (betamethason 0,05%/clotrimazol 1%, triamcinoloon 0,1%/econazol 1%) onderzocht. De  
807 behandeling duurde 2 weken, follow-up was 3-5 weken.  
808 El-Gohary et al (2014) includeerden 1 RCT die een corticosteroid/azol combinatie  
809 met allylamine vergeleek (hydrocortison 1%/clotrimazol 1% vs naftifine 1%)(n = 112; range



810 12-81 jaar, 67% man). Slechts 25 patiënten hadden een mycologisch  
811 bevestigde dermatomycose.

812

813 *Effectiviteit en bijwerkingen*

814 Zie **SoF tabel 4.1-4.2** voor de samenvatting van de effecten van  
815 corticosteroid/azool combinatie ten opzichte van azool of allylaminen.

816

817 **Conclusie**

818 Corticosteroid/azool combinatie vs. azool

- 819 • Een corticosteroid/azool combinatie geeft ten opzichte van
- 820 een azool waarschijnlijk weinig of geen verschil in mycologisch herstel of
- 821 bijwerkingen (kwaliteit van bewijs: redelijk).
- 822 • Een corticosteroid/azool combinatie vergroot ten opzichte van
- 823 een azool mogelijk de kans op klinisch herstel (kwaliteit van bewijs: laag).
- 824 • Er is niet gerapporteerd over de uitkomsten volledig herstel, recidieven en tijd
- 825 tot herstel en jeuk.

826

827 Corticosteroid/azool combinatie vs. allylamine

- 828 • We zijn onzeker, maar corticosteroid/azool combinatie geeft ten opzichte
- 829 van allylamine mogelijk weinig of geen verbetering in mycologisch herstel (kwaliteit
- 830 van bewijs: zeer laag).
- 831 • Er is niet gerapporteerd over de uitkomsten volledig herstel, klinisch
- 832 herstel, recidieven, duur tot herstel, bijwerkingen en jeuk.

833

834 **SoF tabel 4.1 - Effecten van corticosteroid/azool combinatie ten opzichte van azool bij patiënten**  
835 **met dermacocytose**

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoeks- resultaten en metingen	Absolute verschil		Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	Samenvatting
		Azoola corticosteroid/ Azoola combinatie			
Compleet herstel					Er is niet gerapporteerd over compleet herstel.
Mycologisch herstel (3-5 weken)	Relatief risico: 1.01 (CI 95% 0.95 - 1.07) Gebaseerd op data van 625 patiënten in 6 onderzoeken Follow-up 3-5 weken	<b>838</b> per 1000	<b>850</b> per 1000	<b>Redelijk</b> door ernstige risico op bias <sup>1</sup>	Er is waarschijnlijk weinig of geen verschil in mycologisch herstel.
		Difference: <b>11 meer</b> <b>per 1000</b> (CI 95% 43 minder - 66 meer)			
Klinisch herstel (3-4 weken)	Relatief risico: 1.5 (CI 95% 1.19 - 1.89) Gebaseerd op data van 335 patiënten in 4 onderzoeken Follow-up 3-4 weken	<b>505</b> per 1000	<b>802</b> per 1000	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>2</sup>	Een corticosteroid/azool combinatie vergroot mogelijk de kans op klinisch herstel.

ONDER EMBARGO

		Difference: <b>298 meer per 1000</b> (CI 95% 161 meer - 434 meer)		
Bijwerkingen	Relatief risico: 0.74 (CI 95% 0.37 - 1.47) Gebaseerd op data van 668 patiënten in 5 onderzoeken Follow-up 3-5 weken	<b>53</b> per <b>1000</b>	<b>47</b> per <b>1000</b>	<b>Redelijk</b> door ernstige risico op bias <sup>3</sup>
		Difference: <b>7 minder per 1000</b> (CI 95% 32 minder - 18 meer)		Er is waarschijnlijk weinig of geen verschil in bijwerkingen.
Recidief				Er is niet gerapporteerd over recidieven.
Tijd tot herstel				Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.
Jeuk				Er is niet gerapporteerd over jeuk.

- 836 1. **Risico op bias: Ernstig.** Veel items (randomisatie, blinding) met een onduidelijk risico op bias in alle trials. 1 RCT  
837 beoordeeld met een hoog risico op bias.  
838 2. **Risico op bias: Ernstig.** Veel items (randomisatie, blinding) met een onduidelijk risico op bias in alle trials. 1 RCT  
839 beoordeeld met een hoog risico op bias. **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Betrouwbaarheidsinterval omvat grens klinische  
840 relevantie. ;  
841 3. **Risico op bias: Ernstig.** Veel items (randomisatie, blinding) met een onduidelijk risico op bias in alle trials. 1 RCT  
842 beoordeeld met een hoog risico op bias.  
843

844 **SoF tabel 4.2 - Effecten van corticosteroid/azool combinatie ten opzichte van allylamine bij**  
845 **patiënten met dermacocytose**

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoeksresultaten en metingen	Absolute verschil Azool Allylamine/Azool combinatie	Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	Samenvatting
Compleet herstel				Er is niet gerapporteerd over compleet herstel.
Mycologisch herstel (4 weken)	Relatief risico: 0.92 (CI 95% 0.64 - 1.33) Gebaseerd op data van 25 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 4 weken [Evans 1993]	<b>867</b> per <b>1000</b>  <b>800</b> per <b>1000</b>  Difference: <b>67 minder per 1000</b> (CI 95% 368 minder - 235 meer)	<b>Zeer laag</b> door zeer ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>1</sup>	We onzeker, maar corticosteroid/azool combinatie geeft ten opzichte van allylamine mogelijk weinig of geen verbetering in mycologisch herstel.
Klinisch herstel				Er is niet gerapporteerd over klinisch herstel.
Recidief				Er is niet gerapporteerd over recidieven.
Tijd tot herstel				Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.
Bijwerkingen				Er is niet gerapporteerd over de bijwerkingen.

ONDER EMBARGO

Jeuk				Er is niet gerapporteerd over jeuk.
------	--	--	--	-------------------------------------

846 1. **Risico op bias: Zeer ernstig.** Onduidelijke randomisatie, blinding. Grote uitval van patiënten (>75%) doordat slechts  
 847 25 patiënten een mycologisch bevestigde dermatomycose op baseline had.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Slechts data van een  
 848 studie, Laag aantal patiënten (< 100).;

849  
850

851 **Van bewijs naar aanbeveling**

852

#### Zwakke aanbeveling tegen

- Wees terughoudend met het voorschrijven van een lokale corticosteroid/azool combinatie bij dermatomycosen.
- Overweeg alleen bij diagnostische twijfel en geen noodzaak tot aanvullende diagnostiek (bijvoorbeeld bij een milde huidafwijking en twijfel tussen de diagnosen dermatomycose en eczeem) kortdurend (5-10 dagen) voorschrijven van een lokale corticosteroid/azool (bijvoorbeeld miconazol/hydrocortison crème 20mg/10mg 1-2x per dag).

853

854

#### Voor- en nadelen

Klein netto-voordeel, of niet of nauwelijks verschil tussen de interventies

Uit onderzoek blijkt dat bij een dermatomycose de corticosteroid/azool combinatie ten opzichte van een azool mogelijk een hoger klinisch herstel geeft met waarschijnlijk vergelijkbare percentages mycologisch herstel. Het enige in Nederland verkrijgbare combinatiepreparaat (miconazol/hydrocortison) is geregistreerd voor kortdurende (max 5-10 dagen) behandeling van dermatomycosen met heftige ontstekingsverschijnselen. Uit het onderzoek blijkt dat er geen verschillen in bijwerkingen zijn tussen een combinatiepreparaat en een antimycoticum op de korte termijn. In theorie zou de kans op bijwerkingen door toevoeging van het corticosteroid toe kunnen nemen, maar dit is bij kortdurend gebruik niet te verwachten (bron: KNMP Kennisbank, geraadpleegd maart 2021). Het is niet onderzocht wat het effect is van een corticosteroid/azool combinatie op jeukklachten of duur tot herstel.

Het kan zinvol zijn een corticosteroid/azool combinatie (off-label) voor te schrijven wanneer er sprake is van diagnostische twijfel, waarbij er geen reden is voor aanvullende diagnostiek. Bijvoorbeeld wanneer het onduidelijk is of een milde huidafwijking veroorzaakt wordt door een dermatomycose of eczeem. Met een combinatiepreparaat worden allebei de mogelijke aandoeningen behandeld, zonder dat er nadelige gevolgen blijken te zijn voor de behandeling van de eventuele dermatomycose.

855

#### Kwaliteit van bewijs

Redelijk

Redelijk tot laag agv risico op bias en onnauwkeurigheid.

856

ONDER EMBARGO

### Waarden en voorkeuren

Substantiële variatie verwacht of er is onzekerheid

Het is voor patiënten belangrijk dat er snel en blijvend klinisch herstel is, dit kan zorgen dat er bij sommige patiënten een lichte voorkeur is voor een corticosteroid/azool combinatie boven een azool. Tegelijkertijd bestaat er bij veel patiënten mogelijk een angst voor bijwerkingen van corticosteroiden (ook al komen die bij kortdurend lokaal gebruik nauwelijks voor), wat juist tot een voorkeur voor een azool kan leiden.

857

### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Een corticosteroid/azool combinatie crème is bij de apotheek verkrijgbaar op recept en is goedkoop: miconazonitraat/hydrocortison 20mg/10mg/g euro0,14/dag). Een azool crème is verkrijgbaar bij (online) drogist en apotheek en is ook goedkoop (miconazolnitraat creme 20mg/g euro0,21/dag).(Medicijnkosten.nl, geraadpleegd dd 1-12-2020)

858

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Het hangt af van de persoonlijke voorkeur van de patiënt of hij een corticosteroid/azool combinatie wil gebruiken. Het aanbrengen van een combinatiepreparaat kost evenveel tijd als het aanbrengen van een azool, wat de aanvaardbaarheid verhoogt.

859

### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We zien ten aanzien van corticosteroid/azool combinaties geen problemen op het gebied van haalbaarheid.

860

### 861 Rationale

862 De effectiviteit van corticosteroid/antimycotica combinatiepreparaten  
863 bij dermatomycosen is beperkt onderzocht. Beschikbaar onderzoek toont aan dat  
864 corticosteroid/azool combinatie ten opzichte van een azool mogelijk een hoger klinisch  
865 herstel geeft, maar de percentages mycologisch herstel zijn vergelijkbaar. Het effect van  
866 combinatiepreparaten op jeukklachten of duur tot herstel is niet onderzocht.  
867 We zien hierin onvoldoende basis om het gebruik van een corticosteroid/azool combinatie  
868 bij dermatomycosen (met of zonder jeukklachten) routinematig aan te bevelen.

869

870 Wel kan het zinvol zijn kortdurend (maximaal 5-10 dagen) een  
871 corticosteroid/azool combinatie voor te schrijven (off-label) wanneer er sprake is van  
872 diagnostische twijfel (bijvoorbeeld bij twijfel tussen een dermatomycose en eczeem),  
873 omdat met een combinatiepreparaat beide aandoeningen behandeld worden.

874

875

876 **Detail 22 – behandeling pityriasis versicolor:**

877 **Samenvatting van bewijs**

878 **Achtergrond**

879 Pityriasis versicolor is een huidaandoening die wordt veroorzaakt door *Malassezia furfur*,  
880 een gist die gewoonlijk op de huid aanwezig is, maar soms de bovenste laag van de huid  
881 aantast. Er zijn veel verschillende behandelingen beschikbaar, zowel lokaal (seleniumsulfide,  
882 lokale antimycotica) als systemisch (orale antimycotica). Het is de vraag welke van deze  
883 middelen het meest effectief zijn en in welk geval voor welk middel gekozen kan worden.

884

885 In dit detail worden achtereenvolgens de volgende vergelijkingen besproken:

- 886 • Lokale behandeling (seleniumsulfide / antimycotica) versus placebo
- 887 • Orale antimycotica versus placebo
- 888 • Lokale behandeling (seleniumsulfide / antimycotica) versus orale  
889 antimycotica

890

891 Aan het einde van dit detail is een gedeelde rationale en aanbeveling geformuleerd.

892

893 **A. Lokale antimycotica**

894

895 **Uitgangsvraag**

896 Welke lokale behandelingen zijn effectief bij de behandeling van (recidief) pityriasis  
897 versicolor? Zie voor de PICO tabel **X1**.

898

899 **Tabel X1 PICO**

Patiënten	Patiënten met (recidief) pityriasis versicolor
Interventie	Lokale behandeling (seleniumsulfide / imidazolen / allylaminen / hydroxypiridonen)
Vergelijking	Andere lokale behandeling / geen behandeling / placebo
Uitkomstmaten	<u>Cruciaal</u> Volledig herstel (indien niet onderzocht: mycologisch en/of klinisch herstel) Bijwerkingen <u>Belangrijk</u> Tijd tot herstel Recidieven Tijd tot recidieven

900

901 **Methoden**

902 Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd  
903 in PubMed en Embase in augustus 2020.

904

905 **Resultaten**

906 *Resultaat zoekactie*

907 De zoekactie leverde een systematische review en meta-analyse [Hu 2010] en een narratieve  
908 review van voldoende kwaliteit [Gupta 2015] over de behandeling van  
909 pityriasis versicolor op. Een aanvullende search na de zoekdatum van de review van Hu et  
910 al (2010) leverde 4 aanvullende RCTs op [Muzaffar 2008, Sharquie 2011, Sharma 2018, Rad  
911 2014].

912

913 *Onderzoekskarakteristieken*

914 Hu et al (2010) includeerde:

- 915 • 7 RCTs die lokaal ketoconazol (5x shampoo, 1x crème, 1x lotion; wisselende  
916 dosering en duur behandeling) vergeleken met placebo (n = 986, follow-up: 2-6  
917 weken)
- 918 • 4 RCTs die terbinafinecrème 1% (2 dd gedurende 7 dagen) vergeleken  
919 met placebo (n = 654, follow-up: 8 weken)
- 920 • 1 RCT die seleniumsulfideshampoo 2.5% (1 dd gedurende 7 dagen) vergeleken  
921 met placebo (n = 94, gemiddeld 29 jaar, 37% man, follow-up: 4 weken).
- 922 • 3 RCTs die clotrimazol crème 1% (1 dd gedurende 2-4 weken) vergeleken met  
923 placebo (n = 353, follow-up: 2-6 weken).

924 Daarnaast vonden we nog 1 aanvullende RCT waarin clotrimazol crème 1% (1 dd gedurende  
925 1 maand) is vergeleken met placebo (1 dd gedurende 1 maand)(n = 50; Irak; gemiddeld 23  
926 jaar; 48% man). Follow-up: 2, 4 weken en 2 maanden [Sharquie 2011]. Clotrimazol crème  
927 1% geeft ten opzichte van placebo mogelijk een hogere kans op mycologisch herstel.  
928 Kwaliteit van bewijs was niet goed te beoordelen, omdat full-tekst papers niet  
929 beschikbaar zijn.

930

931 Gupta et al (2015) includeerde:

- 932 • 1 RCT die ketoconazol crème 2% vergeleek met terbinafine crème 1% (1  
933 dd gedurende 2 weken)(n = 50, gemiddeld 24 jaar; geslacht niet gerapporteerd).  
934 Follow-up: 3 maanden [Chopra 2000].

935 De drie aanvullende RCTs onderzochten:

- 936 • Sharma et al (2018) onderzocht de effectiviteit en veiligheid  
937 van eberconazol crème 1%(1 dd gedurende 14 dagen) ten opzichte  
938 van terbinafine crème 1% (1 dd gedurende 14 dagen)(n = 60; India; leeftijd  
939 en geslacht zijn niet gerapporteerd). Follow-up: 1, 2, 4 en 8 weken.
- 940 • Rad et al (2014) onderzocht de effectiviteit en veiligheid  
941 van ketoconazol crème 2% (2 dd gedurende 14 dagen) ten opzichte van terbinafine  
942 crème 1% (2 dd gedurende 14 dagen)(n = 110; Iran; gemiddelde leeftijd 27 jaar; 62%  
943 man). Follow-up: 2, 4 en 8 weken.
- 944 • Muzaffar et al (2008) onderzocht de (kosten-)effectiviteit  
945 van ketoconazol crème 2% (1 dd gedurende 5 dagen) ten opzichte  
946 van seleniumsulfideshampoo 2.5% (1 dd gedurende 7 dagen)(n =  
947 60; Pakistan; gemiddeld 29 jaar, 100% man). Follow-up: 1 en 4 weken.

948

ONDER EMBARGO

949 *Effectiviteit en bijwerkingen*

950 Zie **SoF tabel 5.1-5.5** voor de samenvatting van de resultaten.

951

952 **Conclusie**

- 953 • Ketoconazol 2%, terbinafine 1%, clotrimazol 1% en seleniumsulfideshampoo
- 954 2.5% geven ten opzichte van placebo mogelijk een hogere kans op mycologisch
- 955 herstel (kwaliteit van bewijs: laag). Er is mogelijk niet of nauwelijks verschil in
- 956 bijwerkingen (kwaliteit van bewijs: laag).
- 957 • Er is mogelijk niet of nauwelijks verschil in volledig herstel en
- 958 bijwerkingen tussen een azool en terbinafine crème (kwaliteit van bewijs: laag).
- 959 • We zijn onzeker, maar mogelijk geeft ketoconazol 2% ten opzichte van
- 960 seleniumsulfideshampoo 2.5% een hogere kans op mycologisch herstel (kwaliteit van
- 961 bewijs: zeer laag).

962

963

964

**SoF tabel 5.1 - Effecten van lokale ketoconazolen ten opzichte van placebo bij pityriasis versicolor**

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoeksresultaten en metingen	Absolute verschil		Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	Samenvatting
		Placebo	Ketoconazol 2%		
Volledig herstel					Er is niet gerapporteerd over volledig herstel.
Mycologisch herstel (2-6 weken)	Relatief risico: 6.47 (CI 95% 4.25 - 9.85) Gebaseerd op data van 986 patiënten in 7 onderzoeken Follow-up 2-6 weken	<b>107</b> per 1000	<b>773</b> per 1000	<b>Laag</b> door ernstige inconsistentie, door ernstige risico op bias <sup>1</sup>	Ketonazol 2% geeft ten opzichte van placebo mogelijk een hogere kans op mycologisch herstel.
Klinisch herstel					Er is niet gerapporteerd over klinisch herstel.
Recidief					Er is niet gerapporteerd over (tijd tot) recidieven.
Tijd tot herstel					Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.
Bijwerkingen	Gebaseerd op data van 449 patiënten in 2 onderzoeken	[Faergemann 1988] (n = 61) en [Budimulja 2002] (n = 388): in geen van de groepen werden geen bijwerkingen gerapporteerd.		<b>Redelijk</b> door ernstige risico op bias <sup>2</sup>	Er is waarschijnlijk geen of weinig verschil in bijwerkingen.

965 1. **Risico op bias: Ernstig.** Slechte rapportage van methoden. Verborgen randomisatie veelal  
966 onduidelijk.; **Inconsistentie: Ernstig.** De statistische heterogeniteit (I<sup>2</sup>) was hoog. Het betrouwbaarheidsinterval van sommige  
967 studies overlapt niet met die van andere studies.;

968 2. **Risico op bias: Ernstig.** Slechte rapportage van methoden. Verborgen randomisatie veelal onduidelijk.;

969

970 **SoF tabel 5.2 - Effecten van lokale terbinafine ten opzichte van placebo bij pityriasis versicolor**

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoeksresultaten en metingen	Absolute verschil		Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	Samenvatting
		Terbinafine	Placebo 1%		

ONDER EMBARGO

Volledig herstel				Er is niet gerapporteerd over volledig herstel.	
Mycologisch herstel (8 weken)	Relatief risico: 2.47 (CI 95% 1.84 - 3.33) Gebaseerd op data van 654 patiënten in 4 onderzoeken Follow-up 8 weken	<b>268</b> per 1000	<b>718</b> per 1000 <b>Difference: 450 meer per 1000</b> (CI 95% 312 meer - 589 meer)	<b>Laag</b> door ernstige inconsistentie, door ernstige risico op bias <sup>1</sup>	Terbinafine 1% geeft ten opzichte van placebo mogelijk een hogere kans op mycologisch herstel.
Klinisch herstel				Er is niet gerapporteerd over klinisch herstel.	
Recidief				Er is niet gerapporteerd over (tijd tot) recidieven.	
Tijd tot herstel				Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.	
Bijwerkingen				Er is niet gerapporteerd over bijwerkingen.	

1. **Risico op bias: Ernstig.** Slechte rapportage van methoden. Verborgen randomisatie veelal onduidelijk.; **Inconsistentie: Ernstig.** De statistische heterogeniteit (I<sup>2</sup>) was hoog. ;

971  
972  
973  
974  
975

**SoF tabel 5.3 - Effecten van seleniumsulfideshampoo ten opzichte van placebo bij pityriasis versicolor**

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoeksresultaten en metingen	Absolute verschil Seleniumsulfideshampoo Placebo 2,5%	Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	Samenvatting	
Volledig herstel				Er is niet gerapporteerd over volledig herstel.	
Mycologisch herstel (4 weken)	Relatief risico: 5.34 (CI 95% 2.66 - 10.7) Gebaseerd op data van 94 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 4 weken [Sanchez 1984]	<b>152</b> per 1000	<b>813</b> per 1000 <b>Difference: 660 meer per 1000</b> (CI 95% 509 meer - 812 meer)	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>1</sup>	Seleniumsulfideshampoo 2.5% geeft ten opzichte van placebo mogelijk een hogere kans op mycologisch herstel.
Klinisch herstel				Er is niet gerapporteerd over klinisch herstel.	
Recidief				Er is niet gerapporteerd over (tijd tot) recidieven.	
Tijd tot herstel				Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.	
Bijwerkingen	Gebaseerd op data van 102 patiënten in 1 onderzoeken	In de seleniumsulfide shampoo groep rapporteerden 9 patiënten (17%) contact dermatitis (n = 8) en misselijkheid (n = 1); in de placebo groep rapporteerden 9 patiënten (18%) contact dermatitis (n = 8) en blaren op de hoofdhuid (n = 1).	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>2</sup>	Er is niet of nauwelijks verschil in bijwerkingen.	

1. **Risico op bias: Ernstig.** Verborgen randomisatie en blinding van uitkomstbeoordelaars onduidelijk.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Slechts data van een studie, laag aantal patiënten.;  
2. **Risico op bias: Ernstig.** Verborgen randomisatie en blinding van uitkomstbeoordelaars onduidelijk.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Slechts data van een studie, laag aantal patiënten.;

976  
977  
978  
979



980  
981

**SoF tabel 5.4 - Effecten van lokale azolen ten opzichte van terbinafine bij pityriasis versicolor**

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoeksresultaten en metingen	Absolute verschil Terbinafine 1%/2%/ Lokale azolen	Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	Samenvatting
Volledig herstel (2-4 weken)	Relatief risico: 0.96 (CI 95% 0.8 - 1.16) Gebaseerd op data van 200 patiënten in 3 onderzoeken Follow-up: 2-4 weken (Chopra 2000, Sharma 2018, Rad 2014)	<b>822</b> per 1000 <b>794</b> per 1000 <b>Difference: 28 minder per 1000</b> (CI 95% 182 minder - 126 meer)	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>1</sup>	Er is mogelijk geen of weinig verschil in volledig herstel tussen een lokale azool en terbinafine.
Recidief				Er is niet gerapporteerd over (tijd tot) recidieven.
Tijd tot herstel				Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.
Bijwerkingen	Gebaseerd op data van 110 patiënten in 2 onderzoeken Follow-up: 2-4 weken [Chopra 2000, Sharma 2011].	[Chopra 2000] (n = 50) en [Sharma 2018] (n = 60): in geen van de groepen werden geen bijwerkingen gerapporteerd.	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>2</sup>	Er is mogelijk geen of weinig verschil in bijwerkingen tussen een lokale azool en terbinafine.

982  
983  
984  
985  
986  
987  
988

- Risico op bias: Ernstig.** Geen blinding. Onvoldoende informatie over de randomisatie in 2 vd 3 studies.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Brede betrouwbaarheidsintervallen;
- Risico op bias: Ernstig.** Geen blinding. Onvoldoende informatie over de randomisatie in 2 vd 3 studies.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Gemiddeld aantal patiënten (100-300);

**SoF tabel 5.5 - Effecten van lokale azolen ten opzichte van seleniumsulfideshampoo bij pityriasis versicolor**

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoeksresultaten en metingen	Absolute verschil Seleniumsulfideshampoo/Keto-nol 2%	Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	Samenvatting
Volledig herstel	Relatief risico (CI 95% - )	per 1000 per 1000 <b>Difference: minder per 1000</b>		Er is niet gerapporteerd over volledig herstel.
Mycologisch herstel (1 week)	Relatief risico: 1.53 (CI 95% 1.05 - 2.23) Gebaseerd op data van 45 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 1 week (Muzaffar 2008)	<b>600</b> per 1000 <b>920</b> per 1000 <b>Difference: 320 meer per 1000</b> (CI 95% 0 minder - minder)	<b>Zeer laag</b> door zeer ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>1</sup>	We zijn onzeker, maar mogelijk geeft ketoconazol 2% ten opzichte van seleniumsulfideshampoo 2.5% een hogere kans op mycologisch herstel.
Klinisch herstel	Relatief risico (CI 95% - )	per 1000 per 1000 <b>Difference: minder per 1000</b>		Er is niet gerapporteerd over klinisch herstel.
Recidief	Relatief risico (CI 95% - )	per 1000 per 1000		Er is niet gerapporteerd over (tijd tot) recidieven.

ONDER EMBARGO

		Difference: <b>minder per 1000</b>		
Tijd tot herstel	Gemeten met: Schaal: - Hoger beter	Gemiddelde Difference: <b>MD null lager</b>		Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.
Bijwerkingen				Er is niet gerapporteerd over bijwerkingen.

989 1. **Risico op bias: Zeer ernstig.** Weinig info over randomisatie, geen blinding van deelnemers en behandelaars,  
990 geen intention-to-treat analyse, veel uitval van patiënten (loss to follow-up). ; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Slechts data van een  
991 studie. Laag aantal patiënten (< 100). Brede betrouwbaarheidsintervallen.;

992  
993  
994 *Klinisch relevant effect: een absolute verandering van meer dan 10% op de*  
995 *gebruikte uitkomstmaten wordt als klinisch relevant aangemerkt.*

996  
997

## 998 B. Orale antimycotica

999

### 1000 Uitgangsvraag

1001 Welke orale behandelingen zijn effectief bij de behandeling van (recidief) pityriasis  
1002 versicolor? Zie voor de PICO tabel X2.

1003

### 1004 Tabel X2 PICO

Patiënten	Patiënten met (recidief) pityriasis versicolor
Interventie	Orale behandeling (imidazolen / allylaminen)
Vergelijking	Andere behandeling / geen behandeling / placebo
Uitkomstmaten	<u>Cruciaal</u> Volledig herstel (indien niet onderzocht: mycologisch en/of klinisch herstel) Bijwerkingen <u>Belangrijk</u> Tijd tot herstel Recidieven Tijd tot recidieven

1005

1006

### 1007 Methoden

1008 Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd  
1009 in PubMed en Embase in augustus 2020.

1010

### 1011 Resultaten

1012 *Resultaat zoekactie*

1013 De zoekactie leverde een systematische review en meta-analyse over de behandeling van  
1014 pityriasis versicolor op [Hu 2010]. Een aanvullende search na de zoekdatum van deze review  
1015 leverde 2 aanvullende RCT op [Innamuri 2014, Dehghan 2010].

1016

#### 1017 *Onderzoekskarakteristieken*

##### 1018 Orale behandelingen vs. placebo

1019 Hu et al (2010) includeerde 5 RCTs die orale behandeling (3x itraconazol,  
1020 2x ketoconazol) vergeleken met placebo voor de behandeling van mycologisch bevestigde  
1021 pityriasis versicolor:

- 1022 • Faergemann et al (1988) onderzocht de effectiviteit en veiligheid  
1023 van 100 mg itraconazol 100mg (1 dd gedurende 14 dagen) ten opzichte van placebo  
1024 (n = 33; Zweden; range 23-64 jaar; 42% man). Follow-up: 2 weken.
- 1025 • Roseeuw et al (1990) onderzocht de effectiviteit en veiligheid van  
1026 itraconazol 100mg (1 dd gedurende 15 dagen) ten opzichte van placebo (n =  
1027 16; België; range 18-54 jaar; 38% man). Follow-up: 2 weken.
- 1028 • Hickman et al (1996) onderzocht de effectiviteit en veiligheid  
1029 van itraconazol 200mg (1 dd gedurende 7 dagen) ten opzichte van (n = 36; Verenigde  
1030 Staten). Follow-up: 5 weken.
- 1031 • Urcoyo en Zaias (1982) onderzocht de effectiviteit en veiligheid van 200  
1032 mg ketoconazol 200mg (1 dd gedurende 14 dagen) ten opzichte van placebo (n =  
1033 20; range 16-45 jaar). Follow-up: 2 en 4 weken.
- 1034 • Savin et al (1984) onderzocht de effectiviteit en veiligheid  
1035 van ketoconazol 200mg (1 dd gedurende 28 dagen) ten opzichte van placebo (n = 72;  
1036 gemiddeld 30 jaar; 52% man). Follow-up: 4 en 8 weken, 1 jaar.

1037

##### 1038 Orale vs. lokale behandeling

1039 Hu et al (2010) includeerde 2 RCTs die orale behandeling vergeleken met  
1040 lokale behandeling voor de behandeling van mycologisch bevestigde pityriasis versicolor:

- 1041 • Silva et al (1998) onderzocht de effectiviteit en veiligheid  
1042 van oraal fluconazol 300 mg (1x per week gedurende 2-3 weken) ten opzichte  
1043 van clotrimazol crème 1% (2 dd gedurende 21 dagen)(n = 72; 16 centra in Zuid  
1044 Amerika; range 16-68 jaar; 61% man). Follow-up: 14, 30 en 60 dagen.
- 1045 • del Palacio-Hernanz et al (1987) onderzocht de effectiviteit en veiligheid  
1046 van oraal itraconazol 200mg (1 dd gedurende 5 dagen) ten opzichte  
1047 van 2.5% seleniumsulfideshampoo (1 dd gedurende 7 dagen)(n =  
1048 40; Spanje; gemiddeld 32 jaar; 40% man). Follow-up: 4 weken.

1049 Aanvullende trials die orale behandeling vergeleken met lokale behandeling voor de  
1050 behandeling van mycologisch bevestigde pityriasis versicolor:

- 1051 • Dehghan et al (2010) onderzocht de effectiviteit en veiligheid van  
1052 oraal fluconazol 400mg (eenmalig) ten opzichte van clotrimazol crème 1% (2 dd 14  
1053 dagen)(n = 105; Iran; gemiddeld 24 jaar; 39% man). Follow-up: 2, 6 en 14 weken.
- 1054 • Innamuri et al (2014) onderzocht de effectiviteit en veiligheid van  
1055 oraal ketoconazol 400mg (eenmalig) ten opzichte

ONDER EMBARGO

1056 van 2% ketoconazol zeep (dagelijks baden gedurende 1 maand)(n =  
1057 25; India; gemiddeld 27 jaar; geslacht onbekend). Follow-up: 1 maand.

1058

1059 *Effectiviteit en bijwerkingen*

1060 Zie **SoF tabel 5.6-5.10** voor de samenvatting van de resultaten.

1061

1062 **Conclusie**

1063 Orale behandeling vs. placebo

- 1064 • Orale azolen (itraconazol 100 mg, 1 dd gedurende 14 dagen of itraconazol  
1065 200 mg, 1 dd gedurende 7 dagen; ketoconazol 200 mg, 1 dd gedurende 2-  
1066 4 weken) geven ten opzichte van placebo mogelijk een hogere kans op mycologisch  
1067 herstel en klinisch herstel (kwaliteit van bewijs: laag).
- 1068 • Er is mogelijk geen of weinig verschil in het vóórkomen van  
1069 bijwerkingen (kwaliteit van bewijs: laag).

1070

1071 Orale vs. lokale behandeling

- 1072 • Er is mogelijk weinig of geen verschil in mycologische  
1073 herstel, klinisch herstel en bijwerkingen tussen orale en lokale azolen (kwaliteit van  
1074 bewijs: laag).
- 1075 • Seleniumsulfideshampoo geeft ten opzichte van orale azolen mogelijk een  
1076 hogere kans op mycologisch herstel, maar mogelijk ook vaker bijwerkingen (kwaliteit  
1077 van bewijs: laag).
- 1078 • We zijn onzeker, maar mogelijk geeft een orale azole ten opzichte  
1079 van lokale azole zeep mogelijk een hogere kans op mycologisch herstel en klinisch  
1080 herstel. We zijn onzeker, maar mogelijk is er geen of weinig verschil in  
1081 bijwerkingen (kwaliteit van bewijs: zeer laag).

1082

1083 **SoF tabel 5.6 - Effecten van orale itraconazol ten opzichte van placebo bij pityriasis versicolor**

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoeksresultaten en metingen	Absolute verschil Placebo Itraconazol 100/200 mg	Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	Samenvatting
Volledig herstel				Er is niet gerapporteerd over volledig herstel.
Mycologisch herstel (2-5 weken)	Relatief risico: 11.72 (CI 95% 3.49 - 39.36) Gebaseerd op data van 82 patiënten in 3 onderzoeken Follow-up 2- 5 weken [Faergemann 1988, Roseeuw 1990, Hickman 1996]	<b>44</b> <b>789</b> per      per 1000    1000 Difference: <b>756 meer</b> <b>per 1000</b> (CI 95% 537 meer - 955 meer)	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>1</sup>	Itraconazol geeft ten opzichte van placebo mogelijk een hogere kans op mycologisch herstel.
Klinisch herstel (5 weken)	Relatief risico: 11.33 (CI 95% 1.65 - 78.03) Gebaseerd op data van 36 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 5 weken [Hickman 1996]	<b>59</b> <b>667</b> per 1000    per 1000 Difference: <b>608 meer</b> <b>per 1000</b> (CI 95% 363 meer - 853 meer)	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>2</sup>	Itraconazol geeft ten opzichte van placebo mogelijk een hogere kans op klinisch herstel.

ONDER EMBARGO

Recidief				Er is niet gerapporteerd over (tijd tot) recidieven.
Tijd tot herstel				Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.
Bijwerkingen	Gebaseerd op data van 85 patiënten in 3 onderzoeken Follow-up 2-5 weken [Faergemann 1988, Roseeuw 1990, Hickman 1996]	Faergemann 1988 (n = 33): in beide groepen werden geen bijwerkingen gerapporteerd. [Roseeuw 1990] (n = 16): In de itraconazol groep rapporteerde 1 patiënt (10%) slapeloosheid op de eerste dag van itraconazol inname; in de placebo groep werden geen bijwerkingen gerapporteerd. Hickman 1996 (n = 36): in beide groepen werd 1 bijwerking gerapporteerd. In de itraconazol groep rapporteerde 1 patiënt (6%) milde dyspepsie en winderigheid; in de placebo groep rapporteerde 1 patiënt (6%) matige misselijkheid en winderigheid.	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>3</sup>	Er is mogelijk geen of weinig verschil in bijwerkingen.

1. **Risico op bias: Ernstig.** Weinig informatie over randomisatie, geen intention-to-treat analyse in 2 van de 3 studies.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** In alle 3 studies zijn lage aantallen patiënten geïncludeerd (< 100).;
2. **Risico op bias: Ernstig.** Weinig informatie over randomisatie, geen intention-to-treat analyse.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Slechts 1 studie met laag aantal patiënten (< 100).;
3. **Risico op bias: Ernstig.** Weinig informatie over randomisatie, geen intention-to-treat analyse in 2 van de 3 studies.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** In alle 3 studies zijn lage aantallen patiënten geïncludeerd (< 100).;

1084  
1085  
1086  
1087  
1088  
1089  
1090  
1091

**SoF tabel 5.7 - Effecten van orale ketoconazol ten opzichte van placebo bij pityriasis versicolor**

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoeksresultaten en metingen	Absolute verschil Placebo ketoconazol 200mg	Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	Samenvatting
Volledig herstel				Er is niet gerapporteerd over volledig herstel.
Klinisch herstel (4 weken)	Relatief risico (CI 95% -) Gebaseerd op data van 92 patiënten in 2 onderzoeken Follow-up 4 weken [Urcuyo 1982, Zaias 1982, Savin 1984]	<b>52</b> <b>912</b> per      per 1000    1000 <b>Difference: 860</b> <b>meer per 1000</b> (CI 95% 673 meer - 1000 meer)	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>1</sup>	Ketoconazol geeft ten opzichte van placebo mogelijk een hogere kans op klinisch herstel.
Mycologisch herstel				Er is niet gerapporteerd over mycologisch herstel.
Recidief				Er is niet gerapporteerd over (tijd tot) recidieven.
Tijd tot herstel				Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.
Bijwerkingen	Gebaseerd op data van 92 patiënten in 2 onderzoeken Follow-up 4 weken [Urcuyo 1982, Zaias 1982, Savin 1984].	[Savin 1984] (n = 72): in beide groepen werd 1 bijwerking gerapporteerd. In de ketoconazol groep rapporteerde 1 patiënt	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>2</sup>	Er is mogelijk geen of weinig verschil in bijwerkingen.

ONDER EMBARGO

		(3%) milde misselijkheid; in de placebo groep rapporteerde 1 patiënt (3%) misselijkheid, diarree en koorts welke werden toegeschreven aan een virale infectie.[ Urcoyo 1982] (n = 20): in beide groepen werden geen bijwerkingen gerapporteerd.		
--	--	---	--	--

- 1092  
1093  
1094  
1095  
1096  
1097
1. **Risico op bias: Ernstig.** Weinig informatie over randomisatie.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** In beide studies zijn lage aantallen patiënten geïncludeerd (< 100).;
  2. **Risico op bias: Ernstig.** Weinig informatie over randomisatie.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** In beide studies zijn lage aantallen patiënten geïncludeerd (< 100).;

**SoF tabel 5.8 - Effecten van orale fluconazol ten opzichte lokale clotrimazol bij pityriasis versicolor**

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoekresultaten en metingen	Absolute verschil Clotrimazol 1%/Fluconazol 300/400mg	Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	Samenvatting
Volledig herstel				Er is niet gerapporteerd over volledig herstel.
Klinisch herstel (6 weken)	Relatief risico: 0.87 (CI 95% 0.75 - 1.0) Gebaseerd op data van 105 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 6 weken [Dehghan 2010]	<b>945</b> <b>820</b> per      per 1000      1000 Difference: <b>125 minder</b> <b>per 1000</b> (CI 95% 248 minder - 3 minder)	<b>Zeer laag</b> door ernstige risico op bias, door zeer ernstige onnauwkeurigheid <sup>1</sup>	We zijn onzeker over het effect van fluconazol ten opzichte van clotrimazol crème op klinisch herstel.
Klinisch herstel (14 weken)	Relatief risico: 1.12 (CI 95% 0.97 - 1.31) Gebaseerd op data van 105 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 14 weken [Dehghan 2010]	<b>818</b> <b>920</b> per 1000      per 1000 Difference: <b>102 meer</b> <b>per 1000</b> (CI 95% 25 minder - 228 meer)	<b>Zeer laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid, door zeer ernstige onnauwkeurigheid <sup>2</sup>	We zijn onzeker over het effect van fluconazol ten opzichte van clotrimazol crème op klinisch herstel.
Mycologisch herstel (60 dagen)	Relatief risico: 1.0 (CI 95% 0.92 - 1.08) Gebaseerd op data van 72 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 60 dagen (Silva 1998)	<b>972</b> <b>972</b> per 1000      per 1000 Difference: <b>0 minder</b> <b>per 1000</b> (CI 95% 76 minder - 76 meer)	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>3</sup>	Er is mogelijk weinig of geen verschil in mycologisch herstel
Recidief				Er is niet gerapporteerd over (tijd tot) recidiven.
Tijd tot herstel				Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.
Bijwerkingen	Gebaseerd op data van 335 patiënten in 2 onderzoeken Follow-up (Silva 1998, Dehghan 2010)	[Silva 1998] (n = 230): In de orale fluconazol groep hadden vijf patiënten (3%) bijwerkingen (braken, diarree, dermatitis); in de lokale clotrimazol groep traden geen bijwerkingen op. [Dehghan 2010] (n = 105): in beide groepen werden geen bijwerkingen gerapporteerd.	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>4</sup>	Er is mogelijk weinig of geen verschil in bijwerkingen.

- 1098  
1099  
1100  
1101
1. **Risico op bias: Ernstig.** Weinig informatie over de randomisatie. Onvolledige data en/of veel uitval van participanten (loss to follow up); **Onnauwkeurigheid: Zeer ernstig.** Brede betrouwbaarheidsintervallen, slechts data van 1 studie.;
  2. **Risico op bias: Ernstig.** Weinig informatie over de randomisatie. Onvolledige data en/of veel uitval van participanten (loss to follow up).; **Onnauwkeurigheid: Zeer ernstig.** Brede betrouwbaarheidsintervallen, slechts data van 1 studie.;

ONDER EMBARGO

- 1102 3. **Risico op bias: Ernstig.** Geen blinding (open-label studie); **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Slechts data van een studie,  
 1103 laag aantal patiënten (< 100).;  
 1104 4. **Risico op bias: Ernstig.** Geen blinding (open-label studie) in 1 studie.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Slechts data van  
 1105 2 studies. Brede betrouwbaarheidsintervallen;  
 1106

1107 **SoF tabel 5.9 - Effecten van orale itraconazol ten opzichte van seleniumsulfideshampoo bij**  
 1108 **pityriasis versicolor**

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoekresultaten en metingen	Absolute verschil Seleniumsulfideshampoo/2,5%/ Itraconazol 200mg	Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	Samenvatting
Volledig herstel				Er is niet gerapporteerd over volledig herstel.
Mycologisch herstel (4 weken)	Relatief risico: 0.63 (CI 95% 0.38 - 1.02) Gebaseerd op data van 40 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 4 weken [Del Palacio-Hernanz 1987]	<b>800</b> <b>500</b> per          per <b>1000</b> <b>1000</b> Difference: <b>300 minder per</b> <b>1000</b> (CI 95% 581 minder - 19 minder)	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>1</sup>	Seleniumsulfideshampoo geeft ten opzichte van orale azoolen mogelijk een hogere kans op mycologisch herstel.
Klinisch herstel				Er is niet gerapporteerd over klinisch herstel.
Recidief				Er is niet gerapporteerd over (tijd tot) recidieven.
Tijd tot herstel				Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.
Bijwerkingen (7 dagen)	Gebaseerd op data van 40 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 4 weken [Del Palacio-Hernanz 1987]	In de seleniumsulfideshampoo groep hadden vijf patiënten (25%) bijwerkingen (jeuk, branderig gevoel); 1 patiënt ervoer een ernstige irritatie en stopte met het gebruik. In de oraal itraconazol groep traden geen bijwerkingen op.	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>2</sup>	Seleniumsulfideshampoo geeft ten opzichte van orale azoolen mogelijk een hogere kans op bijwerkingen.

- 1109 1. **Risico op bias: Ernstig.** Onduidelijke randomisatie, geen blinding.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Slechts 1 studie.  
 1110 Laag aantal patiënten (< 100). Brede betrouwbaarheidsintervallen;  
 1111 2. **Risico op bias: Ernstig.** Onduidelijke randomisatie, geen blinding.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Slechts 1 studie.  
 1112 Laag aantal patiënten (< 100).;  
 1113

1114 **SoF tabel 5.10 - Effecten van orale ketoconazol ten opzichte van ketoconazol zeep bij pityriasis**  
 1115 **versicolor**

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoekresultaten en metingen	Absolute verschil Ketoconazol zeep/Oraal Ketoconazol	Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	Samenvatting
Volledig herstel				Er is niet gerapporteerd over volledig herstel.
Mycologisch herstel	Relatief risico: 2.0 (CI 95% 0.56 - 7.09) Gebaseerd op data van 12 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 1 maand [Innamuri 2014]	<b>333</b> <b>667</b> per          per <b>1000</b> <b>1000</b> Difference: <b>333 meer</b> <b>per 1000</b> (CI 95% 200 minder - 867 meer)	<b>Zeer laag</b> door zeer ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>1</sup>	We zijn onzeker, maar mogelijk geeft orale ketoconazol ten opzichte van ketoconazol zeep een hogere kans op mycologisch herstel.

ONDER EMBARGO

Klinisch herstel	Relatief risico: 2.0 (CI 95% 0.56 - 7.09) Gebaseerd op data van 12 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 1 maand [Innamuri 2014]	<b>333</b> per 1000 <b>667</b> per 1000 Difference: <b>333 meer</b> per 1000 (CI 95% 200 minder - 867 meer)	<b>Zeer laag</b> door zeer ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>2</sup>	We zijn onzeker, maar mogelijk geeft orale ketoconazol ten opzichte van ketoconazol zeep een hogere kans op klinisch herstel.
Recidief				Er is niet gerapporteerd over (tijd tot) recidieven.
Tijd tot herstel				Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.
Bijwerkingen	Gebaseerd op data van 12 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 1 maand [Innamuri 2014]	[Innamuri 2014] (n = 12): in beide groepen werden geen bijwerkingen gerapporteerd.	<b>Zeer laag</b> door zeer ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>3</sup>	We zijn onzeker, maar mogelijk is er geen of weinig verschil in bijwerkingen.

- 1116 1. **Risico op bias: Zeer ernstig.** Weinig informatie over randomisatie. Geen blinding. Veel uitval van  
1117 patiënten.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Slechts 1 studie met laag aantal patiënten (< 100).;  
1118 2. **Risico op bias: Zeer ernstig.** Weinig informatie over randomisatie. Geen blinding. Veel uitval van  
1119 patiënten.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Slechts 1 studie met laag aantal patiënten (< 100).;  
1120 3. **Risico op bias: Zeer ernstig.** Weinig informatie over randomisatie. Geen blinding. Veel uitval van patiënten.  
1121 ; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Slechts 1 studie met laag aantal patiënten (< 100).;  
1122  
1123

1124 *Klinisch relevant effect: een absolute verandering van meer dan 10% op de*  
1125 *gebruikte uitkomstmaten wordt als klinisch relevant aangemerkt.*  
1126

1127 **Van bewijs naar aanbeveling**  
1128

#### Zwakke aanbeveling

- Overweeg als 1<sup>e</sup> stap een lokaal imidazol of allylamine (zie tabel 2) gedurende 2 weken.  
*ó*
- Overweeg als 1<sup>e</sup> stap seleniumsulfideshampoo 2,5% 1 dd op de aangedane plekken gedurende 7 dagen
- De keuze tussen lokale antimycotica en seleniumsulfide wordt onder andere bepaald door de voorkeur van de patient, effectiviteit van eerdere behandeling(en) en uitgebreidheid van de huidafwijkingen.
- Ga bij onvoldoende resultaat als 2<sup>e</sup> stap over op één van de andere methodes (lokaal imidazol, allylamine of seleniumsulfide).
- Overweeg alleen als 3<sup>e</sup> stap orale behandeling met itraconazol bij onvoldoende effect van lokale behandelingen of recidiverende pityriasis versicolor

1129

1130



ONDER EMBARGO

### Voor- en nadelen

### Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie

Lokale behandelingen (seleniumsulfide, terbinafine, ketoconazol en clotrimazol) en orale azolen (itraconazol en ketoconazol) zijn ten opzichte van placebo allemaal effectief bij de behandeling van pityriasis versicolor. In Nederland kan oraal ketoconazol alleen off-label worden voorgeschreven, aangezien het niet geregistreerd is voor de behandeling van pityriasis versicolor. Ook geeft oraal ketoconazol veel bijwerkingen, waardoor het middel niet de voorkeur verdient.

Over het algemeen hebben lokale behandelingen het voordeel dat ze minder (ernstige) bijwerkingen hebben dan orale behandelingen (Bron: KNMP kennisbank, geraadpleegd maart 2021). Vaak voorkomende bijwerkingen van orale azolen zijn maagdarmklachten (opgezet gevoel, buikpijn, misselijkheid), hoofdpijn, huidreacties, duizeligheid, smaakverlies (meestal reversibel) en een stijging van de leverenzymen (meestal reversibel). Ook gelden voor orale azolen diverse contra-indicaties en interacties. Zie voor een uitgebreid overzicht van bijwerkingen, contra-indicaties en interacties van orale antimycotica tabel 3 en Detail 24 Orale behandeling onychomycosen.

Seleniumsulfideshampoo lijkt op basis van de literatuur ten opzichte van orale azolen mogelijk een hogere kans op mycologisch herstel te geven, maar geeft mogelijk ook vaker bijwerkingen (waarbij de aard van de bijwerkingen verschilt). Dit laatste is in lijn met rapportage van bijwerkingen in Nederland: met name bij het nachtelijk in laten werken van seleniumsulfideshampoo zijn vaak bijwerkingen gemeld als roodheid, blaasjes, bultjes en branderigheid van de huid. Dit was al eerder reden om het nachtelijk in laten trekken van seleniumsulfideshampoo te ontraden.[Lareb 2009] Deze bijwerkingen komen bij de orale en lokale antimycotica zelden voor. Bij lokale azolen en allylaminen komen soms lokale huidreacties zoals irritatie of roodheid voor.

1131

### Kwaliteit van bewijs

Laag

Laag tot zeer laag, agv (zeer) ernstige risico's op bias (geen/onduidelijke blindering en onduidelijke randomisatie) en onnauwkeurigheid.

1132

### Waarden en voorkeuren

### Substantiële variatie verwacht of er is onzekerheid

Het is voor patiënten met pityriasis versicolor belangrijk dat er snel en blijvend klinisch herstel is. Op dit gebied is op basis van het bewijs geen duidelijk onderscheid te maken tussen de verschillende middelen. Ook zullen patiënten een voorkeur hebben voor een behandelmethode die weinig bijwerkingen geeft. Op basis hiervan zouden patiënten een voorkeur kunnen hebben voor lokale antimycotica en seleniumsulfide boven orale antimycotica. Tot slot is het de verwachting dat er ook patiënten zijn die de praktische uitvoerbaarheid van een behandeling van belang vinden. Wanneer een groot oppervlak van de huid is aangedaan heeft het aanbrengen van seleniumsulfideshampoo of het innemen van orale antimycotica voor de patiënt wellicht soms de voorkeur boven het aanbrengen van een crème.

1133

#### Kosten

Geen belangrijke issues met de  
aanbevolen interventie

1134 Bijna alle genoemde middelen zijn goedkoop: Seleniumsulfide kost euro0,11 per dag (11,79  
1135 per verpakking). De kosten van lokale antimycotica ontlopen elkaar niet veel  
1136 (terbinafine creme 10mg/g euro0,41 per dag, ketoconazol creme 20mg/g euro0,23 per dag).  
1137 De kosten van behandeling met oraal itraconazol zijn vergelijkbaar met de kosten van lokale  
1138 antimycotica (itraconazol aurobindo capsule 100mg euro0,48 per dag). Alleen orale  
1139 behandeling met ketoconazol is iets duurder (ketoconazol HRA tabet 200mg euro10,93 per  
1140 dag) (medicijnkosten.nl geraadpleegd d.d. 28-01-21).

1141

#### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de  
aanbevolen interventie

Alle genoemde behandelingen voor pityriasis versicolor worden aanvaardbaar geacht,  
hoewel orale behandeling met ketoconazol in verband met de vele bijwerkingen minder  
aanvaardbaar wordt geacht als de andere behandelingen.

1142

#### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de  
aanbevolen interventie

Alle genoemde behandelingen voor pityriasis versicolor worden haalbaar geacht.

1143

1144

#### Rationale

1146 Seleniumsulfide, lokale imidazolen, lokale allylaminen en orale azolen zijn alle drie effectief  
1147 in de behandeling van pityriasis versicolor. Omdat de effectiviteit van de behandelingen  
1148 onderling weinig lijkt te verschillen gaat de primaire voorkeur uit naar lokale behandelingen,  
1149 omdat die minder bijwerkingen geven. Om deze reden heeft primair behandeling met een  
1150 lokaal imidazol of allylamine of lokaal seleniumsulfide de voorkeur. De keuze tussen deze  
1151 middelen wordt onder andere bepaald door voorkeur van de patient en effectiviteit van  
1152 eerdere behandeling(en). Ook uitgebreidheid van de huidafwijkingen speelt een rol. In  
1153 gevallen van uitgebreide pityriasis versicolor kanvoor behandeling met seleniumsulfide  
1154 shampoo gekozen worden, omdat er dan een groot huidoppervlak behandeld moet worden  
1155 en dit met een shampoo makkelijker uitvoerbaar is dan met een crème. Bij weinig  
1156 huidafwijkingen is een creme juist praktischer.

1157

1158 Omdat bij onvoelde effect van een eerste behandeling als 2<sup>e</sup> stap nog steeds voldoende  
1159 andere lokale behandelingen zijn om uit te kiezen wordt behandeling met een oraal azol pas  
1160 als 3<sup>e</sup> stap aangeraden bij onvoldoende effect van meerdere lokale behandelingen of bij  
1161 recidiverende pityriasis versicolor. Hierbij heeft oraal itraconazol de voorkeur boven oraal  
1162 ketoconazol, omdat dit middel in Nederland geregistreerd is voor dit doel en minder  
1163 bijwerkingen geeft.

1164

1165 **Detail 23 – preventie van recidieven bij pityriasis versicolor**

1166 **Samenvatting van bewijs**

1167 Ten tijde van de vorige herziening van deze standaard (2008) is een samenvatting van het  
1168 bewijs gegenereerd met betrekking tot recidiefpreventie bij pityriasis versicolor. Deze  
1169 samenvatting sluit nog steeds aan bij de huidige inzichten. In deze versie van de standaard is  
1170 dus besloten de samenvatting van het bewijs ongewijzigd te laten.

1171

1172 **Uitgangsvraag:**

1173 Welke behandelmethoden zijn effectief bij de recidiefpreventie van pityriasis versicolor in de  
1174 huisartsenpraktijk?

1175

1176 **Achtergrond:**

1177 Patiënten zijn vaak teleurgesteld over de behandeling van pityriasis versicolor, omdat de  
1178 recidiefkans groot is, namelijk meer dan 60% in de loop van maanden tot een jaar na  
1179 behandeling.[Gupta 2002, Schwartz 2004]

1180

1181 **Resultaten:**

1182 Ter voorkoming van recidieven wordt in de literatuur ook wel geadviseerd maandelijks  
1183 lokale behandeling te herhalen, bijvoorbeeld door seleniumsulfideshampoo op de eerste en  
1184 derde dag van de maand op één dag per maand 2 dd 200 mg itraconazol oraal te gebruiken  
1185 (off-label), allebei gedurende 6 maanden. In een studie naar het effect van profylactisch  
1186 gebruik van itraconazol op de beschreven wijze was na 6 maanden 88% (90/102) van de  
1187 patiënten klachtenvrij in de interventiegroep, versus 57% (56/99) in de  
1188 placebogroep.[Faergemann 2002]

1189 **Conclusie:**

1190 Profylactische maandelijkse behandeling met lokaal seleniumsulfideshampoo of oraal  
1191 itraconazol is mogelijk effectief bij de preventie van recidiverende pityriasis versicolor.

1192 **Aanbeveling**

1193 Overweeg ter preventie van frequente recidieven maandelijkse herhaling van de lokale of  
1194 orale behandeling.

1195

1196 **Detail 24 - orale behandeling onychomycosen**

1197 **Samenvatting van bewijs**

1198 Ten tijde van de vorige herziening van deze standaard (2008) is een samenvatting van het  
1199 bewijs gegenereerd met betrekking tot de orale behandeling van onychomycosen. Deze  
1200 samenvatting sluit nog steeds aan bij de huidige inzichten. In deze versie van de standaard is  
1201 dus besloten de samenvatting van het bewijs ongewijzigd te laten. Wel is er informatie

1202 toegevoegd over veiligheid, contra-indicaties, bijwerkingen en kosten, die is meegenomen in  
1203 de conclusie.

1204

1205 **Uitgangsvraag:**

1206 Welke orale antimycotica zijn effectief bij de behandeling van onychomycosen in de  
1207 huisartsenpraktijk?

1208

1209 **Resultaten:**

1210 Zowel oraal itraconazol als terbinafine zijn geschikt voor de behandeling van  
1211 onychomycosen. De huisarts kan kiezen uit behandeling met terbinafine 250 mg 1 dd  
1212 continu gedurende drie maanden, itraconazol 200 mg 1 dd continu gedurende drie maanden  
1213 en een pulsekuur met itraconazol. In het laatste geval wordt itraconazol 400mg 1 dd  
1214 gedurende één week gegeven, gevolgd door een behandelingsvrij interval van drie weken. In  
1215 totaal wordt driemaal één week behandeld.

1216 Uit een meta-analyse van RCT's gepubliceerd tussen 1966 tot 2002 leek geen duidelijk  
1217 verschil naar voren te komen tussen pulsebehandeling en continue behandeling met  
1218 itraconazol van een onychomycose van de tenen. De follow-up varieerde van 36 tot 72  
1219 weken. Itraconazol pulse (zes onderzoeken; n = 318) resulteerde in 63 ± 7% van de gevallen  
1220 in mycologische genezing (zowel negatieve KOH als kweek) en itraconazol continu (zeven  
1221 onderzoeken; n = 1131) in 59 ± 5% van de gevallen. Bij terbinafine continu (achttien  
1222 onderzoeken; n = 993) daarentegen zag men genezing in 76 ± 3% van de gevallen. Ook twee  
1223 kleinere meta-analyses gaven aan dat wat de mycologische genezing betreft, bij een  
1224 onychomycose terbinafine de voorkeur verdient. [Crawford 2002]

1225 Er zijn maar enkele onderzoeken gedaan naar de langetermijneffecten van behandeling. In  
1226 een prospectief onderzoek (drie centra in IJsland; n = 151; 18-75 jaar) naar de behandeling  
1227 van onychomycosen was na 54 maanden in de terbinafinegroep 46% genezen en in de  
1228 itraconazolpulgroep 13%. Het mycologische en klinische recidiefpercentage was in de  
1229 itraconazolgroep significant hoger dan in de terbinafinegroep (53 versus 23% en 48 versus  
1230 21%). [Sigurgeirsson 2002]

1231 Bij een onychomycose van de vingers is behandeling met itraconazol eerste keus, omdat de  
1232 mycose vaak het gevolg is van een candida-infectie (zie Achtergrond). Terbinafine is in vitro  
1233 minder werkzaam bij een candida-infectie (zie Detail 14 - Lokale antimycotica bij tinea  
1234 manuum, tinea corporis en intertrigo). Er is echter weinig klinisch onderzoek gedaan naar de  
1235 effectiviteit van orale antimycotica bij onychomycosen veroorzaakt door Candida. In een  
1236 klinisch onderzoek bij negentien patiënten met een chronische paronychia door Candida en  
1237 een candida onychomycose bleek geen statistisch significant verschil tussen orale  
1238 behandeling gedurende drie maanden met terbinafine of placebo.[Roberts 1992] In een  
1239 klein open onderzoek bij zestien patiënten met een onychomycose veroorzaakt door  
1240 Candida was in de terbinafinegroep 34% genezen en in de itraconazolgroep 41%. [Warshaw  
1241 2005]

ONDER EMBARGO

1242 Pulsebehandeling is goedkoper dan continue behandeling. Het is echter niet duidelijk of er  
1243 ook minder vaak bijwerkingen optreden. Er worden namelijk wel hogere maximale  
1244 weefselconcentraties bereikt. [Havu 1999]

#### 1245 Veiligheid en contra-indicaties

1246 Contra-indicaties voor terbinafine zijn overgevoeligheid, levercirrose en chronische of  
1247 actieve leverziekte.

1248 Contra-indicaties voor itraconazol zijn: overgevoeligheid, aangeboren lang-QT-  
1249 intervalsyndroom en hartfalen. (Bron: KNMP Kennisbank, geraadpleegd maart 2021).

1250 De KNMP Kennisbank waarschuwt zowel bij oraal terbinafine als oraal itraconazol om  
1251 voorzichtig te zijn bij levercirrose, verhoogde leverenzymen, actieve leveraandoening en bij  
1252 een anamnese van levertoxiciteit ten gevolge van andere middelen. Wij zien op basis van  
1253 deze informatie levercirrose en chronische of actieve leveraandoeningen als absolute  
1254 contra-indicaties voor behandeling met orale antimycotica. We zien daarnaast verhoogde  
1255 leverenzymen en levertoxiciteit door medicatie in de voorgeschiedenis als relatieve contra-  
1256 indicaties voor orale antimycotica, omdat in deze gevallen het risico van behandeling niet  
1257 opweegt tegen de baten bij deze relatief onschuldige aandoening. Ook omdat het risico van  
1258 behandeling bij deze doelgroep niet geheel te ondervangen is door bijvoorbeeld preventieve  
1259 ALAT controles voor en tijdens behandeling. Het is immers onvoldoende duidelijk bij wie en  
1260 op welke momenten ALAT-controles in het bloed verricht zouden moeten worden om zoveel  
1261 mogelijk gevallen van levertoxiciteit te voorkomen. Patiënten die in aanmerking komen voor  
1262 behandeling moet gevraagd worden zich direct te melden bij symptomen van hepatitis (zoals  
1263 anorexie, misselijkheid, braken, vermoeidheid, buikpijn en donkere urine).

1264 Bij terbinafine is bij een eGFR van 10-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> halvering van de dosering nodig. Bij  
1265 itaconazol is geen aanpassing nodig.

#### 1266 Bijwerkingen

1267 Bijwerkingen zoals maagdarmklachten (opgezet gevoel, buikpijn, misselijkheid), hoofdpijn,  
1268 spier-en gewrichtspijn en huidreacties komen bij oraal terbinafine en oraal itraconazol  
1269 regelmatig voor. Zelden komt levertoxiciteit voor. Bij terbinafine wordt smaakverlies  
1270 beschreven. De smaak keert in de meeste gevallen binnen enkele weken tot maanden na  
1271 stoppen van de therapie terug. Bij itraconazol komt voorbijgaand of permanent  
1272 gehoorverlies voor. Itraconazol heeft een negatief inotroop effect, vooral bij hogere  
1273 doseringen zoals bij pulsetherapie. Van pulsetherapie wordt gezegd dat daarmee minder  
1274 risico op levertoxiciteit bestaat, maar dit is niet bewezen. Er worden namelijk wel hogere  
1275 maximale weefselconcentraties bereikt.

1276 Terbinafine en itraconazol hebben invloed op verschillende CYP-enzymen, met interacties  
1277 met verschillende medicatie tot gevolg. (Bron: KNMP Kennisbank, geraadpleegd maart 2021)

#### 1278 Kosten

ONDER EMBARGO

1279 De kosten voor terbinafine zijn lager dan voor itraconazol continu (0,08 euro/dag versus 0,48  
1280 euro/dag) [medicijnkosten.nl, geraadpleegd maart 2021]. Pulsebehandeling met itraconazol  
1281 is goedkoper dan continue behandeling.

### 1282 Conclusie

1283 Zowel terbinafine als itraconazol zijn effectief bij de behandeling van onychomycosen aan de  
1284 tenen. Hierbij heeft terbinafine een iets hogere effectiviteit op de lange termijn. Bij  
1285 onychomycosen aan de vingers lijkt itraconazol een effectievere behandeling te zijn. Er zijn  
1286 geen belangrijke verschillen in veiligheid, bijwerkingen en toepasbaarheid tussen de  
1287 middelen. De kosten van terbinafine zijn een stuk lager dan van itraconazol.

### 1288 Aanbeveling

- 1289 - Bij onychomycosen vormen orale antimycotica de meest effectieve beschikbare  
1290 behandeling.
- 1291 - Overweeg bij keuze voor orale behandeling van een onychomycose van de  
1292 teennagels als 1<sup>e</sup> keus oraal terbinafine (bij contra-indicaties of interacties oraal  
1293 itraconazol)
- 1294 - Overweeg bij keuze voor orale behandeling van een onychomycose van vingernagels  
1295 als 1<sup>e</sup> keus oraal itraconazol (bij contra-indicaties of interacties oraal terbinafine)
- 1296 - Onder andere leveraandoeningen vormen een absolute contra-indicatie voor orale  
1297 antimycotica.
- 1298 - We raden orale antimycotica ook af bij een vermoeden van een leveraandoening,  
1299 reeds vastgestelde verhoogde leverenzymen en levertoxiciteit door medicatie in de  
1300 voorgeschiedenis (dit zijn relatieve contra-indicaties). In deze gevallen weegt het  
1301 risico van behandeling doorgaans niet op tegen de baten bij deze relatief onschuldige  
1302 aandoening.

1303

1304

### 1305 Detail 25 - Lokale antimycotica bij onychomycosen

#### 1306 Samenvatting van bewijs

#### 1307 Achtergrond

1308 Onychomycose is een onschuldige maar moeilijk te behandelen aandoening die vaak  
1309 voorkomt. Medicamenteuze behandeling van een onychomycose is meestal niet  
1310 nodig. Desgewenst kan worden behandeld met oraal terbinafine (teennagels) of oraal  
1311 itraconazol (vingernagels). Een lokale behandeling met antimycotica heeft een lagere  
1312 slagingskans vergeleken met orale behandeling. Orale antimycotica geven echter vaak  
1313 bijwerkingen en interacties met andere medicijnen (statines, antidepressiva en  
1314 anticonceptiva). Onlangs zijn er nieuwe toedieningsvormen  
1315 van lokale behandelingen ontwikkeld die mogelijk zorgen voor een verbetering van klinische  
1316 resultaten. Het is de vraag of deze lokale behandelingen ook geschikte  
1317 behandelopties zijn bij patiënten met onychomycose.

1318

1319 **Uitgangsvraag**

1320 Welke lokale antimycotica zijn aan te bevelen bij de behandeling van onychomycosen? Zie  
1321 voor de PICO tabel **X1**.

1322

1323 **Tabel X1 PICO**

Patiënten	Patiënten met onychomycose
Interventie	Lokaal antimycoticum
Vergelijking	Andere lokale behandeling / geen behandeling / placebo
Uitkomstmaten	<u>Cruciaal</u> Volledig herstel (indien niet onderzocht: mycologisch en/of klinisch herstel) Bijwerkingen <u>Belangrijk</u> Tijd tot herstel Recidieven

1324

1325 **Methoden**

1326 Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd  
1327 in PubMed en Embase in augustus 2020.

1328

1329 **Resultaten**

1330 *Resultaat zoekactie*

1331 De zoekactie leverde een Cochrane review en een netwerk meta-  
1332 analyse over de effectiviteit van lokale antimycotica bij  
1333 onychomycose van de teennagels op [Foley 2020, Gupta 2020a]. De netwerk meta-  
1334 analyse includeerde dezelfde trials over lokale antimycotica [Gupta 2020a], maar  
1335 rapporteerde niet over de uitkomst volledig herstel en is daarom niet als uitgangspunt voor  
1336 dit detail genomen. Een aanvullende search na de zoekdatum van de Cochrane review (mei  
1337 2019) leverde 1 aanvullende RCT op [Gupta 2020b]. Daarnaast werd nog 1 RCT via cross-  
1338 referencing gevonden [Baran 2009], die wel in de Cochrane review genoemd wordt, maar  
1339 niet in de analyses is meegenomen. Studies waarin een lokaal antimycoticum is toegevoegd  
1340 aan een orale behandeling, of studies waarin verschillende toedieningsvormen van  
1341 hetzelfde antimycoticum zijn vergeleken, zijn geëxcludeerd.

1342

1343 *Onderzoekskarakteristieken*

1344 Bij het beschrijven van de onderzoeken beperken we ons tot de lokale antimycotica die in  
1345 Nederland verkrijgbaar zijn: miconazol nagellak 2%, ciclopirox nagellak 1% en  
1346 8% , terbinafine crème 10% en amorolfine nagellak 5%. Ook beschrijven we studies  
1347 naar eficonazol nagellak 10% (als proxy voor miconazol nagellak).  
1348 Foley et al (2020) includeerde 2 RCT's die ciclopirox nagellak 8% (1 dd 48 weken) met  
1349 placebo vergeleken (n = 460; Verenigde Staten; gemiddeld 50 jaar, 78%  
1350 man) en 3 RCT's die efinaconazol nagellak 10% (1 dd 36-48 weken) met placebo vergeleken

ONDER EMBARGO

1351 (n = 1716; Verenigde Staten, Canada, Japan, Mexico; gemiddeld 51 jaar; 76% man). Follow-  
1352 up: 40-52 weken. Ook Baran et al (2009) onderzocht de effectiviteit en veiligheid  
1353 van ciclopirox nagellak 8% (1 dd 48 weken) ten opzichte van placebo (n = 285; Frankrijk,  
1354 Duitsland, Italië, Tsjechië, Letland, Polen; gemiddeld 50 jaar, 34% man). Follow-  
1355 up: 60 weken.  
1356 Gupta et al (2020b) onderzocht de effectiviteit en veiligheid van terbinafine 10% (1 dd 48  
1357 weken) ten opzichte van placebo (n = 365; Verenigde Staten; gemiddeld 55 jaar; 84% man).  
1358 Follow-up: 52 weken.

1359

#### 1360 *Data-analyse*

1361 De resultaten van de drie RCT's die ciclopirox 8% met placebo vergeleken zijn, voor de  
1362 uitkomsten mycologisch herstel en bijwerkingen, gepoold met behulp  
1363 van een random effects model (zie forest plots in de bijlage van de Totstandkoming).

1364

#### 1365 *Effectiviteit en bijwerkingen*

1366 Zie **SoF tabel 1.1-1.3** voor de samenvatting van de resultaten.

1367

#### 1368 **Conclusie**

##### 1369 Hydroxypridone vs. placebo

- 1370 • Ciclopirox nagellak 8% geeft ten opzichte van placebo mogelijk weinig of geen  
1371 verschil in volledig herstel (kwaliteit van bewijs is laag).
- 1372 • Er is mogelijk weinig of geen verschil in bijwerkingen (kwaliteit van bewijs is  
1373 laag).
- 1374 • Er is niet gerapporteerd over de uitkomsten recidieven en tijd tot herstel.

1375

##### 1376 Azool vs. placebo

- 1377 • Efinaconazol nagellak 10% geeft ten opzichte van placebo een grotere kans  
1378 op volledig herstel (kwaliteit van bewijs is hoog).
- 1379 • Er is weinig of geen verschil in bijwerkingen (kwaliteit van bewijs is hoog).
- 1380 • Er is niet gerapporteerd over de uitkomsten recidieven en tijd tot herstel.

1381

##### 1382 Allylamine vs. placebo

- 1383 • Terbinafine 10% oplossing geeft waarschijnlijk weinig of geen verschil in  
1384 volledige herstel ten opzichte van placebo (kwaliteit van bewijs is redelijk).
- 1385 • Er is mogelijk weinig of geen verschil in bijwerkingen (kwaliteit van bewijs is  
1386 redelijk).
- 1387 • Er is niet gerapporteerd over de uitkomsten recidieven en tijd tot herstel.

1388

#### 1389 **SoF tabel 1.1 - Effecten van lokale hydroxypridonen als lokale behandeling bij patiënten 1390 met onychomycose**

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoeksresultaten en metingen	Absolute verschil Ciclopirox Placebo 8%		Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	Samenvatting
	Relatief risico: 8.52 (CI 95% 1.99 - 36.41)	<b>3</b>	<b>51</b>	<b>Laag</b>	Er is mogelijk weinig of geen verschil in volledig herstel.



ONDER EMBARGO

Volledig herstel (48 weken)	Gebaseerd op data van 745 patiënten in 3 onderzoeken Follow-up 48 weken [Gupta, 2000; Baran 2009]	per 1000 per 1000 Difference: <b>49 meer per 1000</b> (CI 95% 18 meer - 80 meer)	door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>1</sup>	
Bijwerkingen	Relatief risico: 1.45 (CI 95% 0.94 - 2.23) Gebaseerd op data van 745 patiënten in 3 onderzoeken Follow-up 48 weken [Gupta, 2000; Baran 2009]	<b>84</b> per 1000 <b>124</b> per 1000 Difference: <b>39 meer per 1000</b> (CI 95% 5 minder - 84 meer)	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>2</sup>	Er is mogelijk weinig of geen verschil in bijwerkingen.
Recidief				Er is niet gerapporteerd over recidieven.
Tijd tot herstel				Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.

1. **Risico op bias: Ernstig.** Veel items met een onduidelijk risico op bias.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Brede betrouwbaarheidsintervallen;

2. **Risico op bias: Ernstig.** Veel items met een onduidelijk risico op bias.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Brede betrouwbaarheidsintervallen;

1391  
1392  
1393  
1394  
1395  
1396

**SoF tabel 1.2 - Effecten van lokale azolen bij de behandeling van onychomycose**

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoekresultaten en metingen	Absolute verschil Placebo Efinaconazol 10%	Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	Samenvatting
Volledig herstel (40-52 weken)	Relatief risico: 3.54 (CI 95% 2.24 - 5.6) Gebaseerd op data van 1716 patiënten in 3 onderzoeken Follow-up 40-52 weken [Elewski 2013, Tschen 2013]	<b>45</b> per 1000 <b>169</b> per 1000 Difference: <b>124 meer per 1000</b> (CI 95% 85 meer - 164 meer)	<b>Hoog</b>	Efinaconazol geeft een grotere kans op volledig herstel.
Bijwerkingen	Relatief risico: 1.1 (CI 95% 1.01 - 1.2) Gebaseerd op data van 1701 patiënten in 3 onderzoeken Follow-up 40-52 weken [Elewsk, 2013, Tschen 2013]	<b>600</b> per 1000 <b>658</b> per 1000 Difference: <b>58 meer per 1000</b> (CI 95% 5 meer - 111 meer)	<b>Hoog</b>	Er is weinig of geen verschil in bijwerkingen.
Recidief				Er is niet gerapporteerd over recidieven.
Tijd tot herstel				Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.

1397  
1398

**SoF tabel 1.3 - Effecten van lokale terbinafine bij de behandeling van onychomycose**

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoekresultaten en metingen	Absolute verschil Terbinafine Placebo 10%	Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	Samenvatting
Volledig herstel	Relatief risico: 11.17 (CI 95% 0.66 - 188.03)	<b>0</b> per 1000 <b>45</b> per 1000	<b>Redelijk</b>	

ONDER EMBARGO

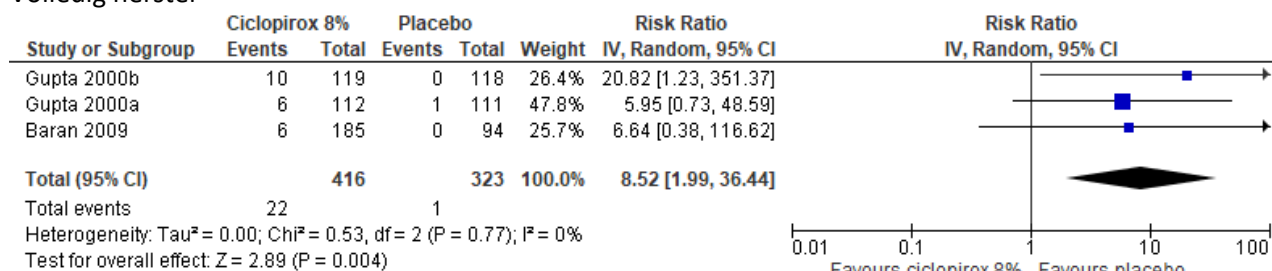
(52 weken)	Gebaseerd op data van 365 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 52 weken [Gupta 2020b]	<b>Difference: 45 meer per 1000</b> (CI 95% 16 meer - 74 meer)	door ernstige onnauwkeurigheid <sup>1</sup>	Er is waarschijnlijk weinig of geen verschil in volledige herstel.
Bijwerkingen	Relatief risico: 0.76 (CI 95% 0.45 - 1.3) Gebaseerd op data van 365 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 52 weken (Gupta 2020b)	<b>160 per 1000</b> <b>122 per 1000</b> <b>Difference: 38 minder per 1000</b> (CI 95% 115 minder - 40 meer)	<b>Redelijk</b> door ernstige onnauwkeurigheid <sup>2</sup>	Er is waarschijnlijk weinig of geen verschil in bijwerkingen.
Recidief				Er is niet gerapporteerd over recidieven.
Tijd tot herstel				Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.

- 1399 1. **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Slechts data van een studie;  
 1400 2. **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Slechts data van een studie.;

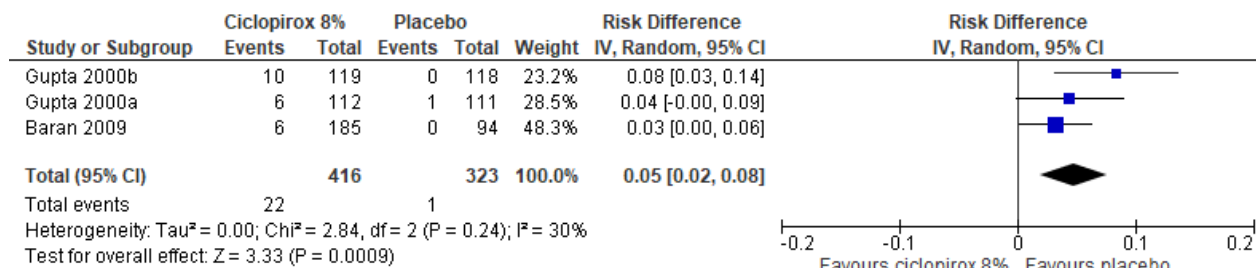
1401  
 1402 *Klinisch relevant effect: een absolute verandering van meer dan 10% op de gebruikte uitkomstmaten*  
 1403 *wordt als klinisch relevant aangemerkt.*

**Bijlage - Forest plots**

**Volledig herstel**

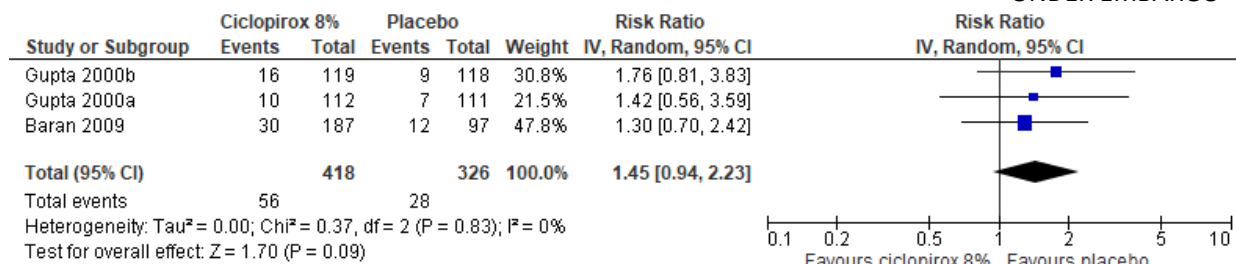


- 1409  
 1410  
 1411

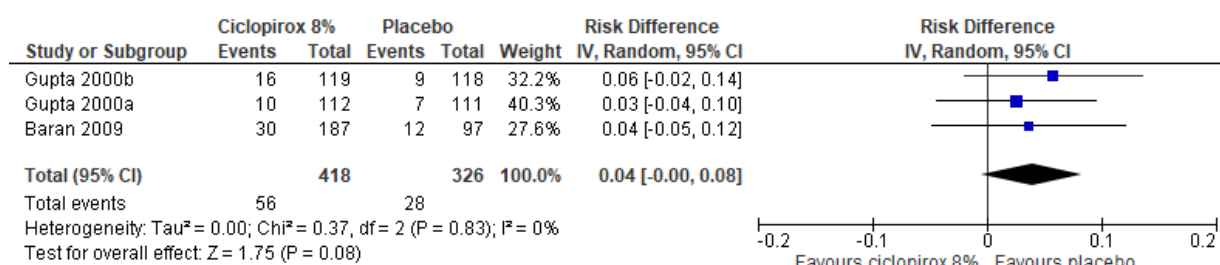


- 1412  
 1413  
 1414  
 1415 **Bijwerkingen**

ONDER EMBARGO



1416  
1417  
1418



1419  
1420  
1421

1422 [Van bewijs naar aanbeveling](#)

1423

**Zwakke aanbeveling**

- Bij onychomycosen vormen orale antimycotica de meest effectieve beschikbare behandeling.
- Overweeg als 2<sup>e</sup> keus lokale behandeling met imidazool nagellak als alternatief (bijvoorbeeld bij contra-indicaties voor orale antimycotica).
- Start bij keuze voor lokale behandeling van onychomycosen miconazol nagellak (20mg/ml, 1-2 maal daags tot er een hele gezonde nagel is uitgegroeid).

1424

**Voor- en nadelen**

Klein netto-voordeel, of niet of nauwelijks verschil tussen de interventies

Een imidazool nagellak geeft een grotere kans op herstel van een onychomycose dan placebo (bij gebruik van een imidazool nagellak herstellen er 12,4% patiënten meer ten opzichte van placebo). De effectiviteit van orale behandeling is wel een stuk hoger (bij gebruik van een oraal terbinafine is ongeveer 76% van de patiënten hersteld na behandeling (zie *detail 26 - orale behandeling onychomycosen*)). Andere lokale antimycotica lijken de kans op herstel niet te vergroten in vergelijking met placebo. Een lokaal imidazool kan een optie zijn wanneer orale behandelopties (door interacties, contra-indicaties of bijwerkingen) geen mogelijkheid zijn. Lokale behandeling geeft minder bijwerkingen dan orale behandeling.

1425

ONDER EMBARGO

#### Kwaliteit van bewijs

Redelijk

De kwaliteit van bewijs varieert. Voor de effectiviteit van lokale imidazolen is de kwaliteit van bewijs hoog, voor de effectiviteit van hydroxypyridonen laag en voor de effectiviteit van lokaal terbinafine redelijk.

1426

#### Waarden en voorkeuren

Substantiële variatie verwacht of er is onzekerheid

De meeste patiënten zullen kiezen voor de meest effectieve beschikbare behandeling (in dit geval orale behandeling). Een deel van de patiënten kan echter de voorkeur geven aan een lokale behandeling, bijvoorbeeld bij een contra-indicatie voor orale behandeling of angst voor bijwerkingen van orale behandeling.

1427

#### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Imidazool nagellak of crème is verkrijgbaar bij de (online) drogist of apotheek (miconazol nagellak 2% (Daktarin 30 ml]: euro 15 per flesje), zie [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl), geraadpleegd op 14 december 2020].

1428

#### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We zien ten aanzien van lokale antimycotica geen problemen op het gebied van aanvaardbaarheid.

1429

#### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We zien ten aanzien van lokale antimycotica geen problemen op het gebied van haalbaarheid.

1430

#### 1431 Rationale

1432 Van alle lokale antimycotica blijkt alleen een lokaal imidazool enigszins effectief in de  
1433 behandeling van onychomycosen. Het effect is wel veel minder dan van orale behandeling.  
1434 Om deze reden is een lokaal imidazol geen eerste keus behandeling bij onychomycosen. In  
1435 verband met het lage risico op bijwerkingen en weinig contra-indicaties en interacties kan  
1436 een lokaal imidazol bij een behandelwens wel een 2<sup>e</sup> keus behandeling zijn. Bijvoorbeeld  
1437 wanneer orale behandeling niet wenselijk of geschikt is voor de patiënt. Het is belangrijk  
1438 deze afweging gezamenlijk met de patient te maken.

1439

1440

1441 **Detail 26 - chemische of chirurgische nageextractie bij onychomyosen**

1442 **Samenvatting van bewijs**

1443 **Uitgangsvraag**

1444 Is een (chemische of chirurgische) nageextractie (I) aan te bevelen bij patiënten met  
1445 een onychomyose (P)? Zie voor de PICO tabel **X1**.

1446

1447 **Tabel X1 PICO**

Patiënten	Patiënten met onychomyose
Interventie	Nageextractie (chemisch / chirurgisch)
Vergelijking	Andere behandeling / geen behandeling / placebo
Uitkomstmaten	<u>Cruciaal</u> Volledig herstel (indien niet onderzocht: mycologisch en/of klinisch herstel) Bijwerkingen <u>Belangrijk</u> Tijd tot herstel Recidieven

1448

1449

1450 **Achtergrond**

1451 In de klinische praktijk wordt bij therapieresistente onychomyosen wel eens een chemische  
1452 of chirurgische nageextractie verricht. Chemische verwijdering van de nagel kan worden  
1453 uitgevoerd door middel van dagelijks aanbrengen van ureumzalf 40% en afkrabben van het  
1454 verweekte nagelmateriaal. Bij chirurgische nageextractie wordt de gehele nagelplaat  
1455 verwijderd, soms als solitaire behandeling maar vaak ook in combinatie met een  
1456 nabehandeling middels lokale of orale antimycotica gedurende enkele maanden. Onduidelijk  
1457 is of nageextractie effectief is bij patiënten met onychomyose en zo ja, welke methode van  
1458 nageextractie de voorkeur heeft.

1459

1460 **Methoden**

1461 Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd  
1462 in PubMed en Embase in januari 2021.

1463

1464

1465 **Resultaten**

1466 **Resultaat zoekactie**

1467 De zoekactie leverde een systematische review op naar de effectiviteit van chemische  
1468 nageextractie door middel van ureum bij patiënten met onychomyose [Dars 2019]. Een  
1469 aanvullende search na de zoekdatum van dit literatuuronderzoek (december 2017) leverde  
1470 geen aanvullende RCT's over ureum op. Ook vonden we nog 1 RCT over de effectiviteit  
1471 van een ureum combinatiepreparaat en 1 RCT over de effectiviteit van chirurgische  
1472 nageextractie bij patiënten met onychomyose [Emstestam 2012, Jennings 2006].

1473

1474 *Onderzoekskarakteristieken*

1475 Chemische nageextractie

1476 Dars et al (2019) includeerde 1 RCT die relevant is voor het beantwoorden van de  
1477 uitgangsvraag: Bassiri-Jahromi (2012) vergeleek fluconazol nagellak 1% met ureum (1 dd 6  
1478 maanden) vs. fluconazol nagellak 1% zonder ureum (1 dd 6 maanden)(n = 70; Iran;  
1479 gemiddeld 50 jaar; 60% man)[Bassiri-Jahromi 2012].

1480 Emtestam et al (2012) onderzocht de effectiviteit en veiligheid van K101 (oplossing van  
1481 propyleenglycol, ureum en melkzuur, merknaam: Naloc) ten opzichte van placebo bij  
1482 patiënten met distale onychomycose van de vinger- of teennagels, waarbij  $\leq 75\%$  van het  
1483 nagelbed was aangedaan (n = 493; Zweden; mediane leeftijd 59 jaar; 77% man).

1484

1485 Chirurgische nageextractie

1486 Jennings et al (2006) onderzocht de effectiviteit en veiligheid van chirurgische  
1487 nageextractie i.c.m. oraal terbinafine 250 mg ten opzichte van terbinafine 250 mg alleen (12  
1488 weken) bij patiënten met matig tot ernstige distale onychomycose (n = 504; Verenigde  
1489 Staten, gemiddeld 49 jaar; 61% man; 75% geen eerdere behandeling voor onychomycose).  
1490 Follow-up: 48 weken.

1491

1492 *Effectiviteit en bijwerkingen*

1493 Zie de tabel **SoF tabel 3.1-3.3** voor de samenvatting van de resultaten.

1494

1495 **Conclusie**

1496 Geïsoleerde chemische nageextractie

- 1497 • Er is mogelijk vaker mycologisch herstel bij gebruik van een ureum  
1498 combinatiepreparaat ten opzichte van placebo (kwaliteit van bewijs is laag).
- 1499 • Een ureum combinatiepreparaat geeft waarschijnlijk niet of nauwelijks meer  
1500 bijwerkingen (kwaliteit van bewijs is redelijk).
- 1501 • Er is niet gerapporteerd over de uitkomsten compleet herstel, klinisch herstel,  
1502 recidieven en tijd tot herstel.

1503

1504 Chemische nageextractie als toevoeging aan lokaal antimycoticum:

- 1505 • Ureum i.c.m. een lokaal antimycoticum geeft mogelijk een hogere kans op  
1506 mycologisch herstel ten opzichte van lokaal antimycoticum alleen (kwaliteit van  
1507 bewijs is laag).
- 1508 • We zijn onzeker over een verschil in recidieven (kwaliteit van bewijs is zeer  
1509 laag).
- 1510 • We zijn onzeker of ureum de kans op bijwerkingen verhoogt (kwaliteit van  
1511 bewijs is zeer laag).
- 1512 • Er is niet gerapporteerd over de uitkomsten compleet herstel, klinisch herstel  
1513 en tijd tot herstel.

1514

1515 Geïsoleerde chirurgische nageextractie

- 1516 • Geen onderzoeken beschikbaar.

1517  
1518  
1519  
1520  
1521  
1522  
1523  
1524  
1525  
1526

**Chirurgische nageextractie als toevoeging aan oraal antimycoticum:**

- Chirurgische nageextractie i.c.m. oraal terbinafine geeft mogelijk weinig of geen verschil in volledig herstel ten opzichte van terbinafine alleen (kwaliteit van bewijs is laag).
- We zijn onzeker of chirurgische nageextractie de kans op bijwerkingen verhoogt (kwaliteit van bewijs is zeer laag).
- Er is niet gerapporteerd over de uitkomsten recidieven en tijd tot herstel.

**SoF tabel 3.1 - Effecten van geïsoleerde chemische nageextractie bij patiënten met onychomycose**

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoekresultaten en metingen	Absolute verschil Ureum Placebo combinatie- Preparaat	Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	Samenvatting
Volledig herstel				Er is niet gerapporteerd over volledig herstel.
Mycologisch herstel (24 weken)	Relatief risico: 2.61 (CI 95% 1.41 - 4.85) Gebaseerd op data van 493 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 24 weken [Emtestam 2012]	<b>104</b> <b>272</b> per      per 1000      1000 Difference: <b>168 meer</b> <b>per 1000</b> (CI 95% 87 meer - 249 meer)	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>1</sup>	Er is mogelijk vaker mycologisch herstel bij gebruik van een ureum combinatiepreparaat.
Klinisch herstel				Er is niet gerapporteerd over klinisch herstel.
Recidief				Er is niet gerapporteerd over recidieven.
Tijd tot herstel				Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.
Bijwerkingen	Gebaseerd op data van 493 patiënten in 1 onderzoeken	162 (47%) patiënten in de ureum combinatiepreparaat groep en 50 (34%) in de placebo groep ondervonden bijwerkingen, voornamelijk mild en tijdelijk van aard. Nagelverkleuring werd het vaakst gerapporteerd. 8 (2%) patiënten in de ureum combinatiepreparaat groep rapporteerden ernstige bijwerkingen (huidirritatie of nagelverkleuring).	<b>Redelijk</b> door ernstige onnauwkeurigheid <sup>2</sup>	Een ureum combinatiepreparaat geeft waarschijnlijk niet of nauwelijks meer bijwerkingen.

1527  
1528  
1529  
1530  
1531  
1532

1. **Risico op bias: Ernstig.** Onvolledige data en/of veel uitval van participanten (loss to follow up); **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Slechts data van een studie, brede betrouwbaarheidsintervallen.;
2. **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Slechts data van een studie, brede betrouwbaarheidsintervallen.;

**SoF tabel 3.2 - Effecten van chemische nageextractie in combinatie met lokaal antimycoticum bij patiënten met onychomycose**

Uitkomst	Absolute verschil	Samenvatting
----------	-------------------	--------------

ONDER EMBARGO

Follow-up termijn	Onderzoekresultaten en metingen	Fluconazol Nag Ureum 1% in combinatie met Fluconazol nagellak 1%	Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	
Volledig herstel				Er is niet gerapporteerd over volledig herstel.
Mycologisch herstel (26 weken)	Relatief risico: 1.32 (CI 95% 0.98 - 1.77) Gebaseerd op data van 70 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 26 weken [Bassiri-Jahromi 2012]	<b>629</b> <b>829</b> per        per <b>1000</b> <b>1000</b> Difference: <b>200</b> <b>meer per 1000</b> (CI 95% 3 minder - 403 meer)	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>1</sup>	Ureum i.c.m. een lokaal antimycoticum geeft mogelijk een hogere kans op mycologisch herstel ten opzichte van lokaal antimycoticum alleen.
Klinisch herstel				Er is niet gerapporteerd over klinisch herstel.
Tijd tot herstel				Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.
Recidief (26 weken)	Gebaseerd op data van 70 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 26 weken [Bassiri-Jahromi 2012]	3 van de 70 patiënten (4%) kreeg een recidief; in welke behandelgroep is onduidelijk.	<b>Zeer laag</b> door ernstige risico op bias, door zeer ernstige onnauwkeurigheid <sup>2</sup>	We zijn onzeker of ureum de kans op recidief vermindert. Weinig patiënten kregen een recidief.
Bijwerkingen (26 weken)	Gebaseerd op data van 70 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 26 weken [Bassiri-Jahromi 2012]	1 van de 70 patiënten (1%) had last van een milde bijwerking (roodheid en tintelingen); in welke behandelgroep is onduidelijk.	<b>Zeer laag</b> door ernstige onnauwkeurigheid, door zeer ernstige onnauwkeurigheid <sup>3</sup>	We zijn onzeker of ureum de kans op bijwerkingen verhoogt.

- 1533 1. **Risico op bias: Ernstig.** Randomisatieproces onduidelijk.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Laag aantal patiënten (< 100).  
 1534 Brede betrouwbaarheidsintervallen.;  
 1535 2. **Risico op bias: Ernstig.** Randomisatieproces onduidelijk.; **Onnauwkeurigheid: Zeer ernstig.** Laag aantal patiënten (<  
 1536 100). Onduidelijk in welke behandelgroep de events optreden.;  
 1537 3. **Risico op bias: Ernstig.** Randomisatieproces onduidelijk.; **Onnauwkeurigheid: Zeer ernstig.** Laag aantal patiënten (<  
 1538 100). Onduidelijk in welke behandelgroep de events optreden.;  
 1539  
 1540

**SoF tabel 3.3 - Effecten van chirurgische nageextractie bij patiënten met onychomycose**

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoekresultaten en metingen	Absolute verschil Chirurgische nageextractie en Terbinafine 250 mg	Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	Samenvatting
Volledig herstel (48 weken)	Relatief risico: 1.16 (CI 95% 0.91 - 1.48) Gebaseerd op data van 504 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 48 weken [Jennings 2006]	<b>325</b> <b>378</b> per        per <b>1000</b> <b>1000</b> Difference: <b>53 meer</b> <b>per 1000</b> (CI 95% 32 minder - 137 meer)	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>1</sup>	Er is mogelijk weinig of geen verschil in volledige herstel.



ONDER EMBARGO

Recidief				Er is niet gerapporteerd over recidieven.
Tijd tot herstel				Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.
Bijwerkingen (16 weken)	Gebaseerd op data van 504 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 48 weken [Jennings 2006]	116 patiënten (23%) had last van bijwerkingen (hoofdpijn, misselijkheid en gewrichtspijn), voornamelijk mild tot matig in intensiteit; in welke behandelgroep is onduidelijk	<b>Zeer laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>2</sup>	We zijn onzeker of chirurgische nageextractie de kans op bijwerkingen verhoogt.

- 1541 1. **Risico op bias: Ernstig.** Ontbreken van blinding van de deelnemers en behandelaars. Randomisatieproces  
 1542 onduidelijk. **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Slechts data van een studie, brede betrouwbaarheidsintervallen.  
 1543 2. **Risico op bias: Zeer ernstig.** Ontbreken van blinding van de deelnemers en behandelaars. Randomisatieproces  
 1544 onduidelijk. Onduidelijk in welke behandelgroep de bijwerkingen optreden. **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Slechts data van een  
 1545 studie, brede betrouwbaarheidsintervallen.  
 1546

1547 *Klinisch relevant effect: een absolute verandering van meer dan 10% op de gebruikte uitkomstmaten*  
 1548 *wordt als klinisch relevant aangemerkt.*

1549

1550 **Van bewijs naar aanbeveling**

1551

<b>Zwakke aanbeveling</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• We bevelen chirurgische nageextractie niet aan als behandeling voor onychomycosen.</li> <li>• Overweeg chemische nageextractie alléén in combinatie met een lokaal antimycoticum wanneer orale behandeling geen optie is (door bijvoorbeeld interacties, bijwerkingen of contra-indicaties) én als eerdere adequaat uitgevoerde behandeling met miconazol nagellak geen effect heeft gehad.</li> </ul>

1552

1553

<b>Voor- en nadelen</b>	<b>Klein netto-voordeel, of niet of nauwelijks verschil tussen de interventies</b>
<p>Het geïsoleerde effect van chemische of chirurgische nageextractie bij onychomycosen is onbekend. Een chirurgische nageextractie als aanvulling op behandeling met orale antimycotica geeft geen grotere kans op herstel dan orale antimycotica alleen. Voor chemische nageextractie is het effect van toevoeging aan orale behandeling onbekend, maar de verwachting is dat dit vergelijkbaar is met chirurgische extractie (en dus ook niet effectief).</p> <p>Chemische nageextractie middels ureum vergroot als aanvulling op behandeling met lokale antimycotica mogelijk de kans op herstel (ongeveer 20% grotere kans op herstel ten opzichte van lokale antimycotica alleen). Voor een chirurgische nageextractie is het effect van toevoeging aan behandeling met lokale antimycotica onbekend, maar de verwachting is dat dit vergelijkbaar is met chemische extractie (en dus mogelijk enigszins effectief).</p>	

ONDER EMBARGO

Een chemische of chirurgische nageextractie kan dus, als aanvulling op behandeling met lokale antimycotica, een optie zijn wanneer orale behandeling geen optie is (bijvoorbeeld door bijwerkingen, contra-indicaties of interacties).

Een chirurgische nageextractie heeft diverse nadelen. Het is een invasieve medische ingreep met de bijbehorende risico's op napijn, bloeding en/of infectie. Deze risico's zijn ook aanwezig bij een chemische nageextractie, maar spelen een minder grote rol. Beide vormen van nageextractie geven een klein risico op deformatie van de teruggroeiende nagel en/of een ingroeiende nagel.

Een chemische nageextractie heeft verder als belangrijk nadeel dat er door de etsende eigenschappen van ureum risico is op schade aan huid van de teen, wanneer deze niet onvoldoende is beschermd met bijvoorbeeld zinkoxidezalf.

1554

#### Kwaliteit van bewijs

Laag

Laag

1555

#### Waarden en voorkeuren

We verwachten dat weinig mensen de interventie zullen kiezen

We verwachten het grootste deel van de patiënten niet open zal staan voor een nageextractie als behandeling van een onychomycose, omdat de klachten vaak mild (en hoofdzakelijk cosmetisch) van aard zijn, terwijl een nageextractie een invasieve behandeling is.

1556

#### Kosten

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

Een chirurgische nageextractie is duur wanneer de huisarts deze niet zelf verricht maar naar de chirurg verwijst. Een chemische nageextractie kan altijd onder begeleiding van de huisarts verricht worden en brengt weinig kosten met zich mee. (Medicijnkosten.nl, geraadpleegd dd 10-12-2020: Ureum oplossing 40% euro 0,04 per dag). Chemische nageextractie kost de patiënt een grotere tijdsinvestering, aangezien de zalf 3 weken lang dagelijks aangebracht moet worden.

1557

#### Aanvaardbaarheid

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

Voor de meerderheid van de patiënten zal een nageextractie geen aanvaardbare behandeling zijn bij onychomycosen, in verband met het invasieve karakter van de behandeling, de doorgaans milde aard van de aandoening en de beschikbaarheid van alternatieven. Voor een klein deel van de patiënten zal de behandeling wel aanvaardbaar zijn, omdat zij ernstigere klachten hebben van de onychomycose en omdat er in hun specifieke geval geen alternatieve behandeling (meer) mogelijk is.

1558

ONDER EMBARGO

## Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de  
aanbevolen interventie

We achten de uitvoer van zowel chemische als chirurgische nageextractie (of verwijzing voor chirurgische nageextractie) haalbaar in de huisartspraktijk.

1559

## 1560 Rationale

1561 De literatuur geeft geen uitsluitel over de effectiviteit van een nageextractie alleen  
1562 (zonder gebruik van antimycotica) bij de behandeling van onychomycosen. Een chirurgische  
1563 nageextractie geeft als aanvulling op een behandeling met orale antimycotica geen grotere  
1564 kans op herstel en heeft dus geen plek in de behandeling van onychomycosen. De  
1565 toevoeging van chemische extractie aan orale behandeling is niet onderzocht, maar de  
1566 verwachting is niet dat de effectiviteit niet heel anders zal zijn dan voor chirurgische  
1567 extractie.

1568

1569 Er is wel enig bewijs dat chemische nageextractie als aanvulling op een lokaal  
1570 antimycoticum de kans op herstel kan vergroten. De toevoeging van chirurgische extractie  
1571 aan een lokaal antimycoticum is niet onderzocht, maar ook hiervoor geldt dat de  
1572 verwachting is dat de effectiviteit niet heel anders zal zijn dan voor chemische extractie.

1573

1574 Met betrekking tot bijwerkingen en complicaties heeft een chirurgische nageextractie  
1575 meer nadelen dan een chemische. Dit in verband met het grotere risico op napijn, bloeding  
1576 en/of infectie. Dit geeft een lichte voorkeur voor een chemische nageextractie boven een  
1577 chirurgische.

1578

1579 Een onychomycose is doorgaans een milde aandoening die weinig tot geen klachten geeft.  
1580 Hier tegenover staat dat een nageextractie (chemisch of chirurgisch) een invasieve  
1581 medische ingreep is, met bijbehorende risico's. Voor de meeste patiënten is er een goed  
1582 alternatief beschikbaar: behandeling met orale antimycotica. Of, indien dit niet mogelijk is:  
1583 behandeling met lokale antimycotica (miconazol nagellak). Bij contra-indicaties voor orale  
1584 antimycotica verdient een behandeling met een solitair lokaal antimycoticum de voorkeur  
1585 boven een combinatiebehandeling met een chemische nageextractie, omdat het mogelijke  
1586 additionele effect niet opweegt tegen de risico's. Alléén als orale behandeling geen optie is  
1587 én als eerdere adequate behandeling met miconazol nagellak geen effect heeft gehad valt  
1588 chemische nageextractie te overwegen. Chirurgische nageextractie wordt in verband met  
1589 de nog grotere risico's op complicaties niet aangeraden.

1590

## 1591 Detail 27 - laser- en lichttherapie bij onychomycosen

### 1592 Samenvatting van bewijs

### 1593 Achtergrond

1594 Onychomycose is een onschuldige maar moeilijk te behandelen aandoening die vaak  
1595 voorkomt. Medicamenteuze behandeling van een onychomycose is meestal niet nodig.  
1596 Desgewenst kan worden behandeld met oraal terbinafine (teennagels) of oraal itraconazol

ONDER EMBARGO

1597 (vingernagels). Orale antimycotica geven echter vaak bijwerkingen en interacties met andere  
1598 medicijnen (statines, antidepressiva en anticonceptiva). In de afgelopen decennia zijn er  
1599 diverse laser- en lichttherapieën op de markt gekomen voor de behandeling van  
1600 onychomycosen. Het is de vraag of dit geschikte behandelopties zijn bij patiënten met  
1601 onychomycose.

1602

### 1603 **Uitgangsvraag**

1604 Is laser- of lichttherapie aan te bevelen bij de behandeling van onychomycosen? Zie voor de  
1605 PICO tabel **X1**.

1606

### 1607 **Tabel X1 PICO**

Patiënten	Patiënten met onychomycose
Interventie	Laser- of lichtmonotherapie
Vergelijking	Andere behandeling / geen behandeling / placebo
Uitkomstmaten	<u>Cruciaal</u> Volledig herstel (indien niet onderzocht: mycologisch en/of klinisch herstel) Bijwerkingen <u>Belangrijk</u> Tijd tot herstel Recidieven

1608

### 1609 **Methoden**

1610 Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd  
1611 in PubMed en Embase in augustus 2020.

1612

### 1613 **Resultaten**

#### 1614 *Resultaat zoekactie*

1615 De zoekactie leverde een Cochrane review over de effectiviteit van laser monotherapie bij  
1616 onychomycose van specifiek de teennagels op [Foley 2020]. Daarnaast vonden we een  
1617 systematische review over de effectiviteit van lasertherapie bij onychomycose bij de  
1618 behandeling van onychomycose van de teen- of vingernagels [Yeung 2019]. Een  
1619 aanvullende search na de zoekdatum van de Cochrane review (mei  
1620 2019) leverde 3 aanvullende RCT's op [Sabbah 2019, El-Tatawy 2019, Zaki 2020]. Er werd nog  
1621 1 RCT via cross-referencing gevonden [Xu 2014]. Studies waarin verschillende laser- of  
1622 lichttherapieën met elkaar zijn vergeleken, of studies waarin lasertherapie i.c.m. lokale  
1623 antimycotica is onderzocht, zijn geëxcludeerd.

1624

#### 1625 *Onderzoekskarakteristieken*

##### 1626 1064-nm Nd: YAG-laser therapie versus placebo/geen behandeling

1627 • Foley et al (2020) includeerde 3 RCT's die 1064-nm Nd: YAG-laser therapie  
1628 vergeleken met placebo behandeling [Nijenhuis-Rosien 2019] of geen behandeling bij  
1629 patiënten met onychomycose van de teennagels [Hollmig 2014, Karsai 2017] (n =

ONDER EMBARGO

1630 112; Nederland, Verenigde Staten, Duitsland; gemiddeld 66 jaar; 73% man). Follow-  
1631 up: 12 maanden. 1 RCT includeerde diabetes  
1632 patiënten met onychomycose [Nijenhuis-Rosien 2019].  
1633 • Sabbah et al (2019) vergeleek korte pulse 1064-nm Nd: YAG-  
1634 laser therapie (3 sessies) met sham behandeling bij patiënten met onychomycose  
1635 van de grote teennagel (n = 51; Canada; gemiddeld 53 jaar; 67%  
1636 man) [Sabbah 2019]. Follow-up: 52 weken.

1637

#### 1638 1064-nm Nd: YAG-laser therapie versus andere behandeling

1639 • Yeung et al (2019) includeerde 2 RCT's die 1064-nm Nd: YAG-laser therapie  
1640 vergeleken met lokale antimycotica. El-Tatawy et al (2015) vergeleek 1064-nm  
1641 Nd: YAG-laser therapie (4 sessies) met lokaal terbinafine (2 dd 26 weken) bij  
1642 patiënten met onychomycose van de teen- en vingernagels (n =  
1643 40; Egypte; gemiddeld 38 jaar; alleen vrouwen)[El-Tatawy 2015]. Follow-up:  
1644 26 weken. Kim et al (2016) vergeleek 1064-nm Nd: YAG-laser therapie (3-4  
1645 sessies) met naftifine 1% HCl spray (1 dd 24 weken) van de teen- en vingernagels (n =  
1646 38; Korea; gemiddeld 59 jaar; 58% man)[Kim 2016]. De resultaten van Kim et al  
1647 (2016) zullen los gerapporteerd worden, omdat de eenheid van analyse  
1648 nagels (i.p.v. patiënten) waren. Follow-up: 24 weken.  
1649 • Xu et al (2014) vergeleek 1064-nm Nd: YAG-laser therapie  
1650 met orale terbinafine (n = 34; China; gemiddeld 36 jaar; 50% man)[Xu 2014]. Follow-  
1651 up: 24 weken. De resultaten van Xu et al (2014) zullen los gerapporteerd worden,  
1652 omdat de eenheid van analyse nagels (in plaats van patiënten) waren.

1653

#### 1654 CO<sub>2</sub> laser therapie versus lokale antimycotica

1655 • El-Tatawy et al (2019) vergeleek CO<sub>2</sub> laser (6 sessies) met  
1656 lokaal ticonazol nagellag 28% (2 dd 6 maanden) bij patiënten met onychomycose van  
1657 vingernagels (n = 20; Egypte; gemiddeld 36 jaar; 13% man) [El-Tatawy 2019]. Follow-  
1658 up: 6 maanden.  
1659 • Zaki et al (2020) vergeleek CO<sub>2</sub> laser (5 sessies) met lokaal ticonazol nagellak  
1660 28% (2 dd 16 weken) bij patiënten met onychomycose van teen- en  
1661 vingernagels waarbij orale behandeling geen effect had of orale behandeling  
1662 weigerden (n = 80; Egypte; gemiddeld 34 jaar; 28% man) [Zaki 2020]. Follow-up: 16  
1663 weken.

1664

#### 1665 *Effectiviteit en bijwerkingen*

1666 Zie **SoF tabel 2.1-2.3** voor de samenvatting van de resultaten van laser therapie (lange  
1667 puls 1064-nm Nd: YAG-laser of CO<sub>2</sub> laser) vergeleken met placebo/geen behandeling of een  
1668 lokaal antimycoticum bij patiënten met onychomycose.

1669

#### 1670 **Conclusie**

1671 1064-nm Nd: YAG-laser therapie versus placebo/geen behandeling

ONDER EMBARGO

- 1672 • Lasertherapie (1064-nm Nd: YAG-laser) ten opzichte van placebo/geen  
1673 behandeling geeft mogelijk weinig of geen verschil in volledig herstel, mycologisch  
1674 herstel, optreden van recidief of bijwerkingen (kwaliteit van bewijs is laag).  
1675 • Er is niet gerapporteerd over de uitkomst tijd tot herstel.  
1676

#### 1064-nm Nd: YAG-laser therapie versus andere behandeling

- 1677 • We zijn onzeker over de effecten van lasertherapie (1064-nm Nd: YAG-  
1678 laser) ten opzichte van een lokaal antimycoticum op mycologisch herstel (kwaliteit  
1679 van bewijs is zeer laag).  
1680 • Lasertherapie geeft mogelijk milde/matige pijn tijdens de procedure (kwaliteit  
1681 van bewijs is laag).  
1682 • Er is niet gerapporteerd over de uitkomsten volledig herstel, klinisch herstel,  
1683 recidieven en tijd tot herstel.  
1684

#### CO<sub>2</sub> laser therapie versus lokale antimycotica

- 1685 • We zijn onzeker over de effecten van CO<sub>2</sub> laser ten opzichte van een lokaal  
1686 antimycoticum op mycologisch herstel (kwaliteit van bewijs is zeer laag).  
1687 • Er is mogelijk weinig of geen verschil in klinisch herstel (kwaliteit van bewijs is  
1688 laag).  
1689 • Er is niet gerapporteerd over de uitkomsten volledig  
1690 herstel, bijwerkingen, recidieven en tijd tot herstel.  
1691  
1692  
1693

#### **SoF tabel 2.1 - Effecten van 1064-nm Nd: YAG-laser therapie vergeleken met placebo/geen behandeling bij patiënten met onychomycose**

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoekresultaten en metingen	Absolute verschil Placebo of geen behandeling/ Lasertherapie	Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	Samenvatting
Volledig herstel <sup>1</sup> (12 maanden)	Relatief risico: 4.85 (CI 95% 0.24 - 97.11) Gebaseerd op data van 63 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 1 jaar [Nijenhuis- Rosien 2019]	<b>0</b> per 1000 <b>63</b> Per 1000 Difference: <b>63 meer per 1000</b> (CI 95% 41 minder - 166 meer)	<b>Laag</b> door ernstige indirect bewijs, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>2</sup>	Er is mogelijk weinig of geen verschil in volledig herstel.
Mycologisch herstel (3 maanden)	Relatief risico: 1.18 (CI 95% 0.26 - 5.31) Gebaseerd op data van 27 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 1 jaar [Hollmig 2014]	<b>200</b> per 1000 <b>235</b> per 1000 Difference: <b>35 meer per 1000</b> (CI 95% 284 minder - 355 meer)	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>3</sup>	Er is mogelijk weinig of geen verschil in mycologisch herstel.
Mycologisch herstel (12 maanden)	Relatief risico: 1.04 (CI 95% 0.59 - 1.85) Gebaseerd op data van 85 patiënten in 2 onderzoeken Follow-up 1 jaar (Karsai 2017, Nijenhuis-Rosien 2019)	<b>127</b> per 1000 <b>133</b> per 1000 Difference: <b>6 meer per 1000</b> (CI 95% 129 minder - 140 meer)	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>4</sup>	Er is mogelijk weinig of geen verschil in mycologisch herstel.
Recidief (12 weken)	Relatief risico: 1.94 (CI 95% 0.53 - 7.07)	<b>97</b> per 1000 <b>188</b> per 1000	<b>Laag</b>	Er is mogelijk weinig of geen verschil in

ONDER EMBARGO

	Gebaseerd op data van 63 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 1 jaar [Nijenhuis-Rosien 2019]	<b>Difference: 91 meer per 1000</b> (CI 95% 80 minder - 261 meer)	door ernstige indirect bewijs, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>5</sup>	optreden van een recidief.
Tijd tot herstel				Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.
Bijwerkingen	Gebaseerd op data van 112 patiënten in 3 onderzoeken Follow-up 1 jaar [Hollmig 2014, Karsai 2017, Nijenhuis-Rosien 2019]	Geen patiënt rapporteerde bijwerkingen/complicaties [Hollmig 2014, Karsai 2017]. 2/32 (6%) van de patiënten in de lasergroep rapporteerde bijwerkingen [Nijenhuis-Rosien 2019].	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>6</sup>	Er is mogelijk weinig of geen verschil in bijwerkingen.

- 1696  
1697  
1698  
1699  
1700  
1701  
1702  
1703  
1704  
1705  
1706  
1707  
1708  
1709  
1710  
1711  
1712
1. Korte puls 1064-nm YAG-lasertherapie is ook vergeleken met placebo in 1 kleine RCT [Sabbah 2019]. De resultaten hiervan zijn in lijn met het beschreven onderzoek van Nijenhuis-Rosien (2019): er is mogelijk weinig of geen verschil in volledig herstel.
  2. **Indirect bewijs: Ernstig.** Onderzoekspopulatie zijn diabeten.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Laag aantal patiënten (< 100), slechts data van een studie.;
  3. **Risico op bias: Ernstig.** Ontbreken van blinding van de deelnemers, behandelaars en uitkomstbeoordelaars.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Laag aantal patiënten (< 100), slechts data van een studie.;
  4. **Risico op bias: Ernstig.** 1 van de 2 studies: ontbreken van blinding van de deelnemers en behandelaars.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Laag aantal patiënten (< 100).;
  5. **Indirect bewijs: Ernstig.** Onderzoekspopulatie zijn diabeten.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Laag aantal patiënten (< 100), slechts data van een studie.;
  6. **Risico op bias: Ernstig.** 2 van de 3 studies: ontbreken van blinding van de deelnemers en behandelaars.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Gemiddeld aantal patiënten (100-300).;

**SoF tabel 2.2 - Effecten van 1064-nm Nd: YAG-laser therapie vergeleken met lokale antimycotica bij patiënten met onychomycose**

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoekresultaten en metingen	Absolute verschil Terbinafine Laser therapie	Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	Samenvatting
Volledig herstel				Er is niet gerapporteerd over volledig herstel.
Mycologisch herstel <sup>1</sup> (6 maanden)	Relatief risico: 37.0 (CI 95% 2.38 - 574.81) Gebaseerd op data van 40 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 6 maanden [El- Tatawy 2015]	<b>0 900</b> per per <b>1000 1000</b> <b>Difference: 900</b> <b>meer per 1000</b> (CI 95% 739 meer - 1000 meer)	<b>Zeer laag</b> door zeer ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>2</sup>	We zijn onzeker of lasertherapie de kans op mycologisch herstel vergroot.
Klinisch herstel				Er is niet gerapporteerd over klinisch herstel.
Recidief				Er is niet gerapporteerd over recidieven.
Tijd tot herstel				Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.
Bijwerkingen	Gebaseerd op data van 40 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 6 maanden [El- Tatawy 2015]	10 patiënten (50%) rapporteerden milde/matige pijn tijdens de lasertherapie. Verder zijn er geen andere bijwerkingen opgetreden.	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>3</sup>	Lasertherapie geeft mogelijk milde/matige pijn tijdens de procedure.

ONDER EMBARGO

- 1713 1. 1064-nm YAG-lasertherapie is ook vergeleken met lokaal naftifine 1% of oraal terbinafine in 2 kleine RCTs [Kim  
 1714 2016, Xu 2014]. De resultaten hiervan zijn in lijn met het beschreven onderzoek van El-Tatawy 2015: we zijn onzeker over de  
 1715 effecten van YAG-lasertherapie ten opzichte van een lokaal/oraal antimycoticum op compleet herstel, mycologisch herstel of  
 1716 klinisch herstel (kwaliteit van bewijs is zeer laag).  
 1717 2. **Risico op bias: Zeer ernstig.** Randomisatie onduidelijk. Geen blinding. Mycologisch herstel 80 of  
 1718 90%?; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** 1 kleine studie;  
 1719 3. **Risico op bias: Ernstig.** Randomisatie onduidelijk. Geen blinding.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** 1 kleine studie.;

1721 **SoF tabel 2.3 - Effecten van CO<sub>2</sub> laser therapie vergeleken met lokale antimycotica bij patiënten**  
 1722 **met onychomycose**

Uitkomst Follow-up termijn	Onderzoekresultaten en metingen	Absolute verschil Tioconazol 28% / CO <sub>2</sub> Laser therapie	Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	Samenvatting
Volledig herstel				Er is niet gerapporteerd over volledig herstel.
Klinisch herstel (6 weken)	Relatief risico: 1.2 (CI 95% 0.59 - 2.45) Gebaseerd op data van 80 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 16 weken [Zaki 2020]	<b>250</b> <b>300</b> per        per <b>1000</b> <b>1000</b> Difference: <b>50 meer</b> <b>per 1000</b> (CI 95% 145 minder - 245 meer)	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>1</sup>	Er is mogelijk weinig of geen verschil in klinisch herstel.
Mycologisch herstel (16 weken)	Relatief risico: 1.09 (CI 95% 0.75 - 1.59) Gebaseerd op data van 80 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 16 weken [Zaki 2020]	<b>550</b> <b>600</b> per 1000    per 1000 Difference: <b>50 meer</b> <b>per 1000</b> (CI 95% 167 minder - 266 meer)	<b>Laag</b> door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>2</sup>	Er is mogelijk weinig of geen verschil in mycologisch herstel.
Mycologisch herstel (6 maanden)	Relatief risico: 3.0 (CI 95% 0.79 - 11.44) Gebaseerd op data van 20 patiënten in 1 onderzoeken Follow-up 6 maanden [El- Tatawy 2019]	<b>200</b> <b>600</b> per 1000    per 1000 Difference: <b>400</b> <b>meer per 1000</b> (CI 95% 8 meer - 792 meer)	<b>Zeer laag</b> door zeer ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid <sup>3</sup>	We zijn onzeker over het effect op mycologisch herstel.
Recidief				Er is niet gerapporteerd over recidieven.
Tijd tot herstel				Er is niet gerapporteerd over tijd tot herstel.
Bijwerkingen				Er is niet gerapporteerd over bijwerkingen.

- 1723 1. **Risico op bias: Ernstig.** Geen blinding van patiënten en behandelaar, wel blinding  
 1724 uitkomstbeoordelaar.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** 1 kleine studie, brede betrouwbaarheidsintervallen;  
 1725 2. **Risico op bias: Ernstig.** Geen blinding van patiënten en behandelaar, wel blinding  
 1726 uitkomstbeoordelaar.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** 1 kleine studie, brede betrouwbaarheidsintervallen;  
 1727 3. **Risico op bias: Zeer ernstig.** Onduidelijke randomisatie; geen blinding.; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** 1 kleine studie,  
 1728 brede betrouwbaarheidsintervallen.;

1730 *Klinisch relevant effect: een absolute verandering van meer dan 10% op de*  
 1731 *gebruikte uitkomstmaten wordt als klinisch relevant aangemerkt.*

1732  
 1733 **Van bewijs naar aanbeveling**

1734



**Sterke aanbeveling tegen**

We bevelen laser- en lichttherapie niet aan als behandeling van onychomycosen.

1735

**Voor- en nadelen**

**Substantiële nadelen**

Tot op heden zijn er geen voordelen aangetoond van laser- en lichttherapie bij de behandeling van onychomycosen. Bestaande onderzoeken laten geen effect zien op het herstel en/of de kwaliteit van bewijs is zeer laag. Wel zijn er diverse nadelen van laser- en lichttherapie, zoals de hoge kosten (zie *Kosten*) en het feit dat de huisarts de behandeling niet zelf kan uitvoeren.

1736

**Kwaliteit van bewijs**

Laag

Laag, als gevolg van ernstig risico op bias en ernstige onnauwkeurigheid.

1737

**Waarden en voorkeuren**

**We verwachten dat weinig mensen de interventie zullen kiezen**

De meeste patiënten willen naar verwachting een zo effectief mogelijke behandeling, liefst tegen zo laag mogelijke kosten. Laser- en lichttherapie zijn relatief duur en de effectiviteit is niet aangetoond. Op basis van deze informatie zullen naar verwachting de meeste patiënten met onychomycosen een voorkeur hebben voor andere behandelingen boven laser- en lichttherapie.

1738

**Kosten**

**Belangrijke negatieve issues met betrekking tot de aanbevolen interventie**

Laser- en lichttherapie zijn relatief duur, kosten voor een intake en een aantal behandelingen kunnen snel oplopen tot enkele honderden euro's. Er zijn veel verschillende aanbieders en vormen van laser- en lichttherapie op de markt, waardoor de exacte prijzen variëren.

1739

**Aanvaardbaarheid**

**Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie**

Praktisch gezien zal laser- of lichttherapie voor de meeste patiënten een aanvaardbare behandeling zijn. Er is weinig risico op pijn en of bijwerkingen. Hier tegenover staan wel de hoge kosten die de behandeling voor veel patiënten een stuk minder aanvaardbaar zullen maken.

1740

**Haalbaarheid**

**Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie**

Voor laser- of lichttherapie zal een patiënt altijd verwezen moeten worden naar een andere behandelaar. Ook moeten de hoge kosten door de patiënt zelf betaald worden. Deze aspecten zullen laser- en lichttherapie voor de meeste patiënten minder haalbaar maken dan alternatieve behandelingen bij onychomycosen.

1741

1742 **Rationale**

1743 We bevelen laser- en lichttherapie niet aan af als behandeling voor onychomycosen. Laser-  
1744 en lichttherapie zijn erg dure behandelingen die ten opzichte van placebo niet effectief zijn.  
1745 Wanneer een patiënt om wat voor reden dan ook niet met orale antimycotica behandeld  
1746 kan worden, vormt behandeling met lokale antimycotica een beter alternatief.  
1747

1748 **Detail 28 - Behandeling diepe dermatomycosen door dermatofyten**

1749 **Samenvatting van bewijs**

1750 Ten tijde van de vorige herziening van deze standaard (2008) is een samenvatting van het  
1751 bewijs gegenereerd met betrekking tot de behandeling van diepe dermatomycosen door  
1752 dermatofyten. Deze samenvatting sluit nog steeds aan bij de huidige inzichten. Voor deze  
1753 versie van de standaard is dus besloten geen nieuw literatuuronderzoek te verrichten.  
1754

1755 **Uitgangsvraag:**

1756 Welke orale antimycotica zijn effectief bij de behandeling van diepe dermatomycosen door  
1757 dermatofyten in de huisartsenpraktijk?  
1758

1759 **Resultaten:**

1760 Terbinafine is geregistreerd voor de behandeling van tinea capitis, zowel bij volwassenen als  
1761 bij kinderen vanaf 15 kg. In het algemeen is bij infecties met *T. tonsurans* een behandeling  
1762 van twee tot vier weken voldoende.[Gupta 2004, Fleece 2004, Friedlander 2002, Jahangir  
1763 1998, Haroon 1996] Bij infecties met *M. canis* wordt een behandeling van zes tot acht weken  
1764 geadviseerd.[Gupta 2004]

1765 Itraconazol is in Nederland niet geregistreerd voor de behandeling van tinea capitis bij  
1766 kinderen. Het geeft vergelijkbare resultaten als behandeling met terbinafine, maar er is  
1767 weinig onderzoek naar gedaan.[Jahangir 1998]

1768 Griseofulvine is niet meer geregistreerd. Het is uitsluitend verkrijgbaar via de apotheek als  
1769 doorgeleverde bereiding. In dierproeven is gebleken dat griseofulvine carcinogeen,  
1770 foetotoxisch en teratogeen is. Het middel wordt alleen nog gebruikt bij therapieresistente  
1771 tinea capitis. (Bron: KNMP kennisbank, geraadpleegd 2021)

1772 Uit een meta-analyse van RCT's naar griseofulvine versus terbinafine bleek dat bij infecties  
1773 met *Trichophyton* een behandeling met terbinafine gedurende twee tot vier weken even  
1774 effectief is als een behandeling met griseofulvine gedurende zes tot acht weken  
1775 (genezingspercentages 44-94%). Er werd slechts één onderzoek gevonden naar de  
1776 effectiviteit van griseofulvine bij microsporuminfecties (n = 134; 100% microsporuminfecties;  
1777 cure rate griseofulvine 88%, cure rate terbinafine 64,2%).[Fleece 2004]

1778

ONDER EMBARGO

1779 Vergelijkend onderzoek naar de effectiviteit van orale antimycotica bij de andere diepe  
1780 mycosen werd niet gevonden.

1781 Om verspreiding te voorkomen kan men contactpersonen een lokale behandeling met  
1782 povidonjoodoplossing, ketoconazolhoofdgel of seleniumsulfideshampoo adviseren.[Timen  
1783 1999, Pomeranz 1999] Ook wordt geadviseerd voorwerpen niet gezamenlijk te gebruiken en  
1784 beddengoed of kleding goed te reinigen en/of te desinfecteren.[Bosman 1997] Bij  
1785 verscheidene gevallen op een school of kinderdagverblijf moet de GGD ingeschakeld worden  
1786 voor contactopsporing.

### 1787 Conclusie

1788 Op basis van het wetenschappelijk bewijs en het bijwerkingenprofiel is terbinafine het meest  
1789 geschikte orale antimycoticum voor de behandeling van diepe dermatomycosen door  
1790 dermatofyten.

1791

### 1792 Aanbeveling

1793 Behandel diepe dermatomycosen veroorzaakt door dermatofyten met oraal terbinafine.

1794

### 1795 Referenties

1796

1797 Ablon G, Rosen T, Spedale J. Comparative efficacy of naftifine, oxiconazole, and terbinafine  
1798 in short-term treatment of tinea pedis. *Int J Dermatol* 1996;35:591-3.

1799

1800 Aly R, Fisher G, Katz I, Levine N, Lookingbill DP, Lowe N, et al. Ciclopirox gel in the treatment  
1801 of patiënts with interdigital tinea pedis. *Int J Dermatol* 2003;42 Suppl 1:29-35.

1802

1803 Bagatell FK. A prospective study of bifonazole 1% cream in the once-daily management of  
1804 tinea corporis/cruris. *Adv Ther* 1986;3:294-300.

1805

1806 Baran R, Tosti A, Hartmane I, Altmeyer P, Hercogova J, Koudelkova V, Ruzicka T, et al. An  
1807 innovative water-soluble biopolymer improves efficacy of ciclopirox nail lacquer in the  
1808 management of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:773-81.

1809

1810 Bassiri-Jahromi S, Ehsani AH, Mirshams-Shahshahani M, Jamshidi B. A comparative  
1811 evaluation of combination therapy of fluconazole 1% and urea 40% compared with  
1812 fluconazole 1% alone in a nail lacquer for treatment of onychomycosis: therapeutic trial. *J*  
1813 *Dermatolog Treat* 2012;23:453-6.

1814

1815 Bell-Syer SE, Hart R, Crawford F, Torgerson DJ, Tyrrell W, Russell I. Oral treatments for fungal  
1816 infections of the skin of the foot. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003584.

1817

ONDER EMBARGO

- 1818 Bergstresser PR, Elewski B, Hanifin J, Leshner J, Savin R, Shupack J, et al. Topical terbinafine  
1819 and clotrimazole in interdigital tinea pedis: a multicenter comparison of cure and relapse  
1820 rates with 1- and 4-week treatment regimens. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:648-51.  
1821
- 1822 Bogaert H, Cordero C, Ollague W, Savin RC, Shalita AR, Zaias N. Multicentre double-blind  
1823 clinical trials of ciclopirox olamine cream 1% in the treatment of tinea corporis and tinea  
1824 cruris. *J Int Med Res* 1986;14:210-6.
- 1825 Bosman A, Van Duin JM, Vos D, Van de Knaap L, Van de Hoek M. Hoofdschimmel: een nieuw  
1826 probleem? *Infectieziekten Bulletin* 1997;8:11-2.  
1827
- 1828 Boyko EJ, Ahroni JH, Cohen V, Nelson KM, Heagerty PJ. Prediction of diabetic foot ulcer  
1829 occurrence using commonly available clinical information: the Seattle diabetic foot study.  
1830 *Diabetes Care* 2006;29:1202-7.  
1831
- 1832 Budimulja U, Paul C. One-week terbinafine 1% solution in pityriasis versicolor: twice-daily  
1833 application is more effective than once-daily. *J Dermatolog Treat* 2002;13:39-40.  
1834
- 1835 Burzykowski T, Molenberghs G, Abeck D, Haneke E, Hay R, Katsambas A, et al. High  
1836 prevalence of foot diseases in Europe: results of the achilles project. *Mycoses* 2003;46:496-  
1837 505.  
1838
- 1839 Chopra V, Jain VK. Comparative study of topical terbinafine and topical ketoconazole in  
1840 pityriasis versicolor. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2000;66:299-300.  
1841
- 1842 Cohen AD, Wolak A, Alkan M, SHalev R, Vardy DA. Prevalence and risk factors for tinea pedis  
1843 in Israeli soldiers. *Int J Dermatol* 2005;44:1002-5.  
1844
- 1845 Crawford F, Young P, Godfrey C, Bell-Syer SE, Hart R, Brunt E, et al. Oral treatments for  
1846 toenail onychomycosis: a systematic review. *Arch Dermatol* 2002;138:811-6.  
1847
- 1848 Crawford F, Hart R, Bell-Syer S, Torgerson D, Young P, Russell I. Topical treatments for fungal  
1849 infections of the skin and nails of the foot. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD001434.  
1850
- 1851 Dars S, Banwell HA, Matricciani L. The use of urea for the treatment of onychomycosis: a  
1852 systematic review. *J Foot Ankle Res.* 2019;1;12:22.  
1853
- 1854 Dehghan M, Akbari N, Alborzi N, Sadani S, Keshtkar AA. Single-dose oral fluconazole versus  
1855 topical clotrimazole in patients with pityriasis versicolor: a double-blind randomized  
1856 controlled trial. *J Dermatol* 2010;37:699-702.  
1857
- 1858 De Kock CA, Sampers GH, Knottnerus JA. Diagnosis and management of cases of suspected  
1859 dermatomycosis in The Netherlands: influence of general practice based potassium  
1860 hydroxide testing. *Br J Gen Pract* 1995;45:349-51.

- 1861
- 1862 Del Palacio Hernanz A, Delgado Vicente S, Menéndez Ramos F, Rodríguez-Noriega  
1863 Belaustegui A. Randomized comparative clinical trial of itraconazole and selenium sulfide  
1864 shampoo for the treatment of pityriasis versicolor. *Rev Infect Dis* 1987;9 Suppl 1:S121-7.  
1865
- 1866 Del Palacio A, Ortiz FJ, Perez A, Pazos C, Garau M, Font E. A double-blind randomized  
1867 comparative trial: eberconazole 1% cream versus clotrimazole 1% cream twice daily in  
1868 candida and dermatophyte skin infections. *Mycoses* 2001;44:173-80.  
1869
- 1870 Detandt M, Nolard N. Fungal contamination of the floors of swimming pools, particularly  
1871 subtropical swimming paradises. *Mycoses* 1995;38:509-13.  
1872
- 1873 Drakensjo IT, Chryssanthou E. Epidemiology of dermatophyte infections in Stockholm,  
1874 Sweden: a retrospective study from 2005-2009. *Medical Mycology* 2011;49:484-488.  
1875
- 1876 Ebert A, Monod M, Salamin K et al. Alarming India-wide phenomenon of antifungal  
1877 resistance in dermatophytes: a multicentre study. *Mycoses* 2020;63:717-28.  
1878
- 1879 Effendy I, Lecha M, Feuilhade de Chauvin M, Di Chiacchio N, Baran R. Epidemiology and  
1880 clinical classification of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19 Suppl 1:8-12.  
1881
- 1882 El-Gohary M, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Burgess H, Doney L, Stuart B, Moore M, Little P.  
1883 Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis. *Cochrane Database Syst Rev*  
1884 2014;CD009992.  
1885
- 1886 El-Tatawy RA, Abd El-Naby NM, El-Hawary EE, Talaat RA. A comparative clinical and  
1887 mycological study of Nd-YAG laser versus topical terbinafine in the treatment of  
1888 onychomycosis. *J Dermatolog Treat.* 2015 Oct;26(5):461-4.  
1889
- 1890 El-Tatawy RA, Aliweh HA, Hegab DS, Talaat RAZ, Shams Eldeen MA. Fractional carbon dioxide  
1891 laser and topical tioconazole in the treatment of fingernail onychomycosis. *Lasers Med Sci.*  
1892 2019;34:1873-1880.  
1893
- 1894 Elewski BE, Charif MA. Prevalence of Onychomycosis in Patiënts Attending a Dermatology  
1895 Clinic in Northeastern Ohio for Other Conditions. *Archives of Dermatol* 1997;133:1172-1173  
1896
- 1897 Elewski B, Pariser D, Rich P, Scher RK. Current and emerging options in the treatment of  
1898 onychomycosis. *Semin Cutan Med Surg* 2013;32(2 Suppl 1):S9-12.  
1899
- 1900 El-Tatawy RA, Abd El-Naby NM, El-Hawary EE, Talaat RA. A comparative clinical and  
1901 mycological study of Nd-YAG laser versus topical terbinafine in the treatment of  
1902 onychomycosis. *J Dermatolog Treat* 2015;26:461-4.  
1903

ONDER EMBARGO

- 1904 Emtestam L, Kaaman T, Rensfeldt K. Treatment of distal subungual onychomycosis with a  
1905 topical preparation of urea, propylene glycol and lactic acid: results of a 24-week, double-  
1906 blind, placebo-controlled study. *Mycoses* 2012;55:532-40  
1907
- 1908 Evans EGV, James IGV, Seaman RAJ, Richardson MD. Does naftifine have anti-inflammatory  
1909 properties? A double-blind comparative study with 1% clotrimazole/1% hydrocortisone in  
1910 clinically diagnosed fungal infection of the skin. *British Journal of*  
1911 *Dermatology* 1993;129:437-42.  
1912
- 1913 Faergemann J. Treatment of pityriasis versicolor with itraconazole: a double-blind placebo  
1914 controlled study. *Mycoses* 1988;31:377-9.  
1915
- 1916 Faergemann J. Management of seborrheic dermatitis and pityriasis versicolor. *Am J Clin*  
1917 *Dermatol* 2000;1:75-80.  
1918
- 1919 Faergemann J, Gupta AK, Al MA, Abanami A, Shareeah AA, Marynissen G. Efficacy of  
1920 itraconazole in the prophylactic treatment of pityriasis (tinea) versicolor. *Arch Dermatol*  
1921 2002;138:69-73.  
1922
- 1923 Fleece D, Gaughan JP, Aronoff SC. Griseofulvin versus terbinafine in the treatment of tinea  
1924 capitis: a meta-analysis of randomized, clinical trials. *Pediatrics* 2004;114:1312-5.  
1925
- 1926 Foley K, Gupta AK, Versteeg S, Mays R, Villanueva E, John D. Topical and device-based  
1927 treatments for fungal infections of the toenails. *Cochrane Database Syst Rev*  
1928 2020;1:CD012093.  
1929
- 1930 Foster KW, Ghannoum MA, Elewski BE. Epidemiologic surveillance of cutaneous fungal  
1931 infection in the United States from 1999 to 2002. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:748-52.  
1932
- 1933 Friedlander SF, Aly R, Krafchik B, Blumer J, Honig P, Stewart D, et al. Terbinafine in the  
1934 treatment of trichophyton tinea capitis: a randomized, double-blind, parallel-group,  
1935 duration-finding study. *Pediatrics* 2002;109:602-7.  
1936
- 1937 Ghannoum M, Isham N, Hajjeh R, Cano M, Al-Hasawi F, Yearick D, et al. Tinea capitis in  
1938 Cleveland: survey of elementary school students. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:189-93.  
1939
- 1940 Ghannoum MA, Mukherjee PK, Warshaw EM, Evans S, Korman NJ, Tavakkol A. Molecular  
1941 analysis of dermatophytes suggests spread of infection among household members. *Cutis*.  
1942 2013;91:237-45.  
1943
- 1944 Gupta AK, Konnikov N, MacDonald P, Rich P, Rodger NW, Edmonds MW, et al. Prevalence  
1945 and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey. *Br J*  
1946 *Dermatol* 1998;139:665-71.  
1947

ONDER EMBARGO

- 1948 Gupta AK, Taborda P, Taborda V, Gilmour J, Rachlis A, Salit I, et al. Epidemiology and  
1949 prevalence of onychomycosis in HIV-positive individuals. *Int J Dermatol* 2000a;39:746-53.  
1950  
1951 Gupta AK, Gupta MA, Summerbell RC, Cooper EA, Konnikov N, Albreski D, et al. The  
1952 epidemiology of onychomycosis: possible role of smoking and peripheral arterial disease. *J*  
1953 *Eur Acad Dermatol Venereol* 2000b;14:466-9.  
1954  
1955 Gupta AK, Bluhm R, Summerbell R. Pityriasis versicolor. *J Eur Acad Dermatol Venereol*  
1956 2002;16:19-33.  
1957  
1958 Gupta AK, Cooper EA, Ryder JE, Nicol KA, Chow M, Chaudhry MM. Optimal management of  
1959 fungal infections of the skin, hair, and nails. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:225-37.  
1960  
1961 Gupta AK, Skinner AR, Cooper EA. Evaluation of the efficacy of ciclopirox 0.77% gel in the  
1962 treatment of tinea pedis interdigitalis (dermatophytosis complex) in a randomized, double-  
1963 blind, placebo-controlled trial. *Int J Dermatol* 2005;44:590-3.  
1964  
1965 Gupta AK, Foley KA. Antifungal Treatment for Pityriasis Versicolor. *J Fungi (Basel)* 2015;1:13-  
1966 29.  
1967  
1968 Gupta AK, Foley KA, Mays RR, Shear NH, Piguet V. Monotherapy for toenail onychomycosis:  
1969 a systematic review and network meta-analysis. *Br J Dermatol*.  
1970 2020a;182:287-299.  
1971  
1972 Gupta AK, Surprenant MS, Kempers SE, Pariser DM, Rensfeldt K, Tavakkol A. Efficacy and  
1973 safety of topical terbinafine 10% solution (MOB-015) in the treatment of mild to moderate  
1974 distal subungual onychomycosis: a randomized, multicenter, double-blind, vehicle-controlled  
1975 phase 3 study. *J Am Acad Dermatol* 2020b.  
1976  
1977 Gupta AK, Renaud HJ, Quinlan EM et al. The Growing Problem of Antifungal Resistance in  
1978 Onychomycosis and Other Superficial Mycoses. *American Journal of Clinical Dermatology*,  
1979 epub ahead of print 2020c, <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00580-6>  
1980  
1981 Gustafson E, Bakotic W, Bennett L, Page L, McCarthy L. DNA-based detection for  
1982 onychomycosis correlates better to histopathology than does fungal culture. *Dermatol*  
1983 *Online J* 2019;25.  
1984  
1985 Haroon TS, Hussain I, Aman S, Jahangir M, Kazmi AH, Sami AR, et al. A randomized double-  
1986 blind comparative study of terbinafine for 1, 2 and 4 weeks in tinea capitis. *Br J Dermatol*  
1987 1996;135:86-8.  
1988  
1989 Hau CS, Tada Y, Kanda N, Watanabe S. Immunoresponses in dermatomycoses. *J Dermatol*  
1990 2015;42:236-44.  
1991

ONDER EMBARGO

- 1992 Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide.  
1993 Mycoses 2008;51 Suppl 4:2-15.  
1994  
1995 Havu V, Brandt H, Heikkila H, Hollmen A, Oksman R, Rantanen T, et al. Continuous and  
1996 intermittent itraconazole dosing schedules for the treatment of onychomycosis: a  
1997 pharmacokinetic comparison. Br J Dermatol 1999;140:96-101.  
1998  
1999 Hickman JG. A double-blind, randomized, placebo-controlled evaluation of short-term  
2000 treatment with oral itraconazole in patients with tinea versicolor. J Am Acad Dermatol  
2001 1996;34:785-7.  
2002  
2003 Hollmig ST, Rahman Z, Henderson MT, Rotatori RM, Gladstone H, Tang JY. Lack of efficacy  
2004 with 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser for the treatment of  
2005 onychomycosis: a randomized, controlled trial. J Am Acad Dermatol 2014;70:911-7.  
2006  
2007 Hu SW, Bigby M. Pityriasis versicolor: a systematic review of interventions. Arch Dermatol.  
2008 2010;146:1132-40.  
2009  
2010 Innamuri R, Nayak S, Shenoi SD. Open comparative study of efficacy and safety of  
2011 ketoconazole soap and oral ketoconazole in tinea versicolor. Journal of Pakistan Association  
2012 of Dermatologists 2014;24:63-7.  
2013  
2014 Jahangir M, Hussain I, Ul Hasan M, Haroon TS. A double-blind, randomized, comparative trial  
2015 of itraconazole versus terbinafine for 2 weeks in tinea capitis. Br J Dermatol 1998;139:672-4.  
2016  
2017 Jennings MB, Pollak R, Harkless LB, Kianifard F, Tavakkol A. Treatment of toenail  
2018 onychomycosis with oral terbinafine plus aggressive debridement: IRON-CLAD, a large,  
2019 randomized, open-label, multicenter trial. J Am Podiatr Med Assoc 2006;96:465-73.  
2020  
2021 Jones HE, Reinhardt JH, Rinaldi MG. Acquired immunity to dermatophytes. Arch Dermatol  
2022 1974a;109:840-8.  
2023  
2024 Jones HE, Reinhardt JH, Rinaldi MG. Immunologic susceptibility to chronic dermatophytosis.  
2025 Arch Dermatol 1974b;110:213-20.  
2026  
2027 Karsai S, Jäger M, Oesterhelt A, Weiss C, Schneider SW, Jünger M, et al. Treating  
2028 onychomycosis with the short-pulsed 1064-nm-Nd:YAG laser: results of a prospective  
2029 randomized controlled trial. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;31:175-80.  
2030  
2031 Kim TI, Shin MK, Jeong KH, Suh DH, Lee SJ, Oh IH, Lee MH. A randomised comparative study  
2032 of 1064 nm Neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd:YAG) laser and topical  
2033 antifungal treatment of onychomycosis. Mycoses 2016;59:803-810.  
2034



ONDER EMBARGO

- 2035 Klaassen KMG, Dulak MG, Van de Kerkhof PCM, Pasch MC. The prevalence of onychomycosis  
2036 in psoriatic patiënts: a systematic review. JEADV 2014;28:533-541.  
2037  
2038 Kligman AM. Evaluation of ciclopirox olamine cream for the treatment of tinea pedis:  
2039 multicenter, double-blind comparative studies. Clin Ther 1985;7:409-17.  
2040  
2041 Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. Informatorium  
2042 medicamentorum. Den Haag: KNMP, 2007.  
2043  
2044 Korstanje MJ, Staats CG. Tinea capitis in Northwestern Europe 1963-1993: etiologic agents  
2045 and their changing prevalence. Int J Dermatol 1994;33:548-9.  
2046  
2047 Korting HC, Kiencke P, Nelles S, Rychlik R. Comparable efficacy and safety of various topical  
2048 formulations of terbinafine in tinea pedis irrespective of the treatment regimen: results of a  
2049 meta-analysis. Am J Clin Dermatol 2007;8:357-64.  
2050  
2051 Kuijpers AF, Tan CS. Schimmels en gisten gevonden bij mycologische onderzoek van huid- en  
2052 nagelinfecties in Nederland, 1992-1993. Ned Tijdschr Geneeskd 1996;140:1022-5.  
2053  
2054 Kulac M, Acar M, Karaca S, Cetinkaya Z, Albayrak R, Haktanir A, et al. Venous insufficiency in  
2055 patiënts with toenail onychomycosis. J Ultrasound Med 2005;24:1085-9.  
2056  
2057 Kuruvella T, Pandey S. Tinea Barbae. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing  
2058 Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020  
2059  
2060 Lacroix C, Baspeyras M, De La Salmonière P, Benderdouche M, Couprie B, Accoceberry I, et  
2061 al. Tinea pedis in European marathon runners. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002;16:139-  
2062 42.  
2063  
2064 Lareb 2009. Addendum seleensulfide.  
2065 [www.lareb.nl/documents/2009\\_3\\_Gebu\\_Seleniumsulfide.pdf](http://www.lareb.nl/documents/2009_3_Gebu_Seleniumsulfide.pdf)  
2066  
2067 Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis – clinical overview and diagnosis. J Am Acad Dermatol  
2068 2019;80:835-51.  
2069  
2070 Mancianti F, Nardoni S, Corazza M, D’Achille P, Ponticelli C. Environmental detection of  
2071 *Microsporum canis* arthrospores in the households of infected cats and dogs. J Feline Med  
2072 Surg 2003;5:323-8.  
2073  
2074 Muzaffar F, Ejaz A, Mahmood K. Determination of cost effective topical therapy for pityriasis  
2075 versicolor. J Pak Assoc Dermatol 2008;18:159-164.  
2076

ONDER EMBARGO

- 2077 Nenoff P, Kruger C, Ginter-Hanselmayer G, Tietz HJ. Mycology—an update. Part 1:  
2078 Dermatomycoses: causative agents, epidemiology and pathogenesis. *Journal of the German*  
2079 *Society of Dermatol* 2014;12;3:188-210  
2080
- 2081 Nenoff P, Verma SB, Ebert A et al. Spread of Terbinafine-Resistant Trichophyton  
2082 mentagrophytes Type VIII (India) in Germany—"The Tip of the Iceberg?". *J Fungi (Basel)*.  
2083 2020;6:207.  
2084
- 2085 Nijenhuis-Rosien L, Kleefstra N, van Dijk PR, Wolfhagen M, Groenier KH, Bilo HJG, et al. Laser  
2086 therapy for onychomycosis in patients with diabetes at risk for foot ulcers: a randomized,  
2087 quadruple-blind, sham-controlled trial (LASER-1). *J Eur Acad Dermatol Venereol*  
2088 2019;33:2143-50.  
2089
- 2090 Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn (2019)  
2091 <https://www.nivel.nl/nl/nivel-zorgregistraties-eerste-lijn/nivel-zorgregistraties-eerste-lijn>.  
2092
- 2093 Papini M, Piraccini BM, Difonzo E, Brunoro A. Epidemiology of onychomycosis in Italy:  
2094 prevalence data and risk factor identification. *Mycoses* 2015;58:659-64.  
2095
- 2096 Polat AK, Belli AA, Alataş ET, Doğan G. Comparison of efficacy and safety of topical 1%  
2097 butenafine and topical 1% ciclopirox olamine in the treatment of tinea pedis and evaluation  
2098 of the effects on the quality of life of these treatments: a randomized single-blind trial. *Turk J*  
2099 *Dermatol* 2017;11:174-8  
2100
- 2101 Pomeranz AJ, Sabnis SS, McGrath GJ, Esterly NB. Asymptomatic dermatophyte carriers in the  
2102 households of children with tinea capitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:483-6.  
2103
- 2104 Rad F, Nik-Khoo B, Yaghmaee R, Gharibi F. Terbinafin 1% Cream and Ketoconazole 2% Cream  
2105 in the Treatment of Pityriasis Versicolor: a randomized comparative clinical trial. *Pak J Med*  
2106 *Sci* 2014;30:1273-6.  
2107
- 2108 Radentz WH. Fungal skin infections associated with animal contact. *Am Fam Physician*  
2109 1991;43:1253-6.  
2110
- 2111 Robbins JM. Treatment of onychomycosis in the diabetic patient population. *J Diabetes*  
2112 *Complications* 2003;17:98-104.  
2113
- 2114 Roberts DT, Richardson MD, Dwyer PK, Donegan PK. Terbinafine in chronic paronychia and  
2115 candida onychomycosis. *J Dermatolog Treat* 1992;3:39-42.  
2116
- 2117 Roseeuw D, Willemsen M, Kint RT, Peremans W, Mertens RL, Van Cutsem J. Itraconazole in  
2118 the treatment of superficial mycoses—a double-blind study vs. placebo. *Clin Exp Dermatol*  
2119 1990;15:101-4.  
2120

ONDER EMBARGO

- 2121 Sabbah L, Gagnon C, Bernier FE, Maari C. A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial  
2122 Evaluating the Efficacy of Nd:YAG 1064 nm Short-Pulse Laser Compared With Placebo in the  
2123 Treatment of Toenail Onychomycosis. *J Cutan Med Surg* 2019;23:507-12.  
2124
- 2125 Sacheli R, Harag S, Dehavay F et al. Belgian National Survey on Tinea Capitis: epidemiological  
2126 considerations and highlight of terbinafine-resistant *T. mentagrophytes* with a mutation on  
2127 SQLE gene. *J Fungi (Basel)*. 2020;29;6:195.  
2128
- 2129 Saez de Ocariz MM, Arenas R, Ranero-Juarez GA, Farrera-Esponda F, Monroy-Ramos E.  
2130 Frequency of toenail onychomycosis in patiënts with cutaneous manifestations of chronic  
2131 venous insufficiency. *Int J Dermatol* 2001;40:18-25.  
2132
- 2133 Sasagawa Y. Internal environment of footwear is a risk factor for tinea pedis. *J Dermatol*  
2134 2019;46:940-946.  
2135
- 2136 Savin RC. Systemic ketoconazole in tinea versicolor: a double-blind evaluation and 1-year  
2137 follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1984;10(5 Pt 1):824-30  
2138
- 2139 Sharma J, Kaushal J, Aggarwal K. A comparative study of efficacy and safety of eberconazole  
2140 versus terbinafine in patiënts of tinea versicolor. *Indian J Dermatol* 2018;63:53-56.  
2141
- 2142 Sharquie KE, Al-Hamamy HM, Noaimi AA, Al-Shawi IA. Treatment of pityriasis versicolor  
2143 using 1% diclofenac gel and clotrimazole cream (comparative therapeutic study). *Journal of*  
2144 *the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery* 2011;15: 19-23.  
2145
- 2146 Schwartz RA. Superficial fungal infections. *Lancet* 2004;364:1173-82  
2147
- 2148 Şenel E, Doğruer Şenel S, Salmanoğlu M. Prevalence of skin diseases in civilian and military  
2149 population in a Turkish military hospital in the central Black Sea region. *J R Army Med Corps*  
2150 2015;161:112-5.  
2151
- 2152 Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JB, Paul C, Billstein S, Evans EG. Long-term  
2153 effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year  
2154 blinded prospective follow-up study. *Arch Dermatol* 2002;138:353-7.  
2155
- 2156 Sigurgeirsson B, Steingrímsson O. Risk factors associated with onychomycosis. *J Eur Acad*  
2157 *Dermatol Venereol* 2004;18:48-51  
2158
- 2159 Sigurgeirsson B, Baran R. The prevalence of onychomycosis in the global population: a  
2160 literature study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:1480-91.  
2161  
2162

ONDER EMBARGO

- 2163 Sillevius Smitt JH, van Everdingen JJE, van der Horst HE, Wintzen M, Starink TM, Lambert J.  
2164 Dermatovenereologie voor de eerste lijn. Een systematische introductie. 10<sup>e</sup> editie. Bohn  
2165 Stafleu van Loghum 2017.  
2166
- 2167 Silva H, Gibbs D, Arguedas J. A comparison of fluconazole with ketoconazole, itraconazole,  
2168 and clotrimazole in the treatment of patients with pityriasis versicolor. *Current Therapeutic*  
2169 *1998;59:203-14*
- 2170 Staats CC, Korstanje MJ. Fungi die onychomycosis veroorzaken in Nederland. *Ned Tijdschr*  
2171 *Geneeskd 1994;138:2340-3.*  
2172
- 2173 Tanenbaum L, Anderson C, Rosenberg M, Dorr A. A new treatment for cutaneous  
2174 candidiasis: sulconazole nitrate cream 1%. *Int J Dermatol 1983;22:318-20.*  
2175
- 2176 Timen A, Bovee L, Leentvaar-Kuijpers A, Peerbooms PG, Coutinho RA. Tinea capitis bij  
2177 kinderen op de basisschoolleeftijd in Amsterdam Zuid-Oost: vooral *Trichophyton tonsurans*.  
2178 *Ned Tijdschr Geneeskd 1999;143:24-7.*  
2179
- 2180 Tosti A, Hay R, Arenas-Guzmán R. Patiënten at risk of onychomycosis --risk factor identification  
2181 and active prevention.  
2182 *J Eur Acad Dermatol Venereol 2005;19 Suppl 1:13-6.*  
2183
- 2184 Tschen EH, Bucko AD, Oizumi N, Kawabata H, Olin JT, Pillai R.J. Efinaconazole solution in the  
2185 treatment of toenail onychomycosis: a phase 2, multicenter, randomized, double-blind  
2186 study. *Drugs Dermatol 2013;12:186-92.*  
2187
- 2188 Urcuyo FG, Zaias N. The successful treatment of pityriasis versicolor by systemic  
2189 ketoconazole. *J Am Acad Dermatol 1982;6:24-5.*  
2190
- 2191 Van de Lisdonk EH, Van den Bosch WJHM, Huygen FJA, Lagro-Janssen ALM. *Ziekten in de*  
2192 *huisartspraktijk. 3e dr. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2003.*  
2193
- 2194 Van Vloten WA, Degreef HJ, Stolz E, Vermeer BJ, Willemze R. *Dermatologie en venereologie*  
2195 *2000.*  
2196
- 2197 Velasquez-Agudelo V, Cardona-Arias JA. Meta-analysis of the utility of culture,  
2198 biopsy, and direct KOH examination for the diagnosis of onychomycosis. *BMC Infectious*  
2199 *Diseases 2017;17:166*  
2200

ONDER EMBARGO

- 2201 Walling HW. Primary hyperhidrosis increases the risk of cutaneous infection: a case-control  
2202 study of 387 patiënts. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:242-6.  
2203
- 2204 Warshaw EM, Nelson D, Carver SM, Zielke GR, Webster N, Lederle FA, et al. A pilot  
2205 evaluation of pulse itraconazole vs terbinafine for treatment of Candida toenail  
2206 onychomycosis. *Int J Dermatol* 2005;44:785-8.  
2207
- 2208 Williams JV, Honig PJ, McGinley KJ, Leyden JJ. Semiquantitative study of tinea capitis and the  
2209 asymptomatic carrier state in inner-city school children. *Pediatrics* 1995;96:265-7.  
2210
- 2211 Xu Y, Miao X, Zhou B, Luo D. Combined oral terbinafine and long-pulsed 1,064-nm Nd: YAG  
2212 laser treatment is more effective for onychomycosis than either treatment alone. *Dermatol*  
2213 *Surg* 2014;40:1201-7.  
2214
- 2215 Yeung K, Ortner VK, Martinussen T, Paasch U, Haedersdal M. Efficacy of laser treatment for  
2216 onychomycotic nails: a systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials.  
2217 *Lasers Med Sci* 2019;34:1513-25.  
2218
- 2219 Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin  
2220 manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:901-16  
2221
- 2222 Zaki AM, Abdo HM, Ebadah MA, Ibrahim SM. Fractional CO2 laser plus topical antifungal  
2223 versus fractional CO2 laser versus topical antifungal in the treatment of onychomycosis.  
2224 *Dermatol Ther* 2020;33:e13155.  
2225  
2226  
2227  
2228