

# NHG-Standaard Dermatomycosen

## Eerste herziening

Van Puijenbroek EP, Duyvendak RJP, De Kock CA, Krol SJ, Jaspas AHJ, Loogman MCM. Huisarts Wet 2008;51(2):76-84.

Deze standaard en de wetenschappelijke verantwoording zijn geactualiseerd ten opzichte van de vorige versie (Huisarts Wet 1997;40:541-52).

### Inleiding

De NHG-Standaard Dermatomycosen geeft richtlijnen voor diagnostiek en beleid bij infecties van huid, haren en nagels door schimmels en gisten.<sup>1</sup> In deze standaard wordt uitgegaan van het vermoeden van de huisarts dat er sprake is van een dermatomycose. Dit vermoeden ontstaat op grond van kenmerkende huidafwijkingen (zie tabel 1) die nogal eens gepaard gaan met jeuk. De standaard hanteert een indeling van dermatomycosen naar lokalisatie van de infectie.<sup>2</sup>

### Achtergronden

#### Epidemiologie

De huisarts ziet in de praktijk veel patiënten met een dermatomycose. De incidentie ligt in de huisartsenpraktijk gemiddeld op 31 per 1000 patiënten per jaar en de aantallen in de registraties nemen toe. De diagnose wordt het minst gesteld bij patiënten in de leeftijd van 5 tot 14 jaar. In bijna de helft van de gevallen gaat het om een

#### Belangrijkste wijzigingen

- Bij voorkeur wordt geen combinatiepreparaat met een imidazol en een corticosteroid voorgeschreven.
- Diepe dermatomycosen moeten oraal worden behandeld met terbinafine.
- Het gebruik van griseofulvine wordt niet meer geadviseerd

#### Kernboodschappen

- Bij veelvoorkomende dermatomycosen als tinea pedis of onychomycose kan de diagnose meestal worden gesteld op grond van het klinische beeld.
- Bij twijfel over de diagnose en over de noodzaak van orale behandeling is aanvullend onderzoek (KOH-preparaat of kweek) van belang.
- Vrijwel alle beschikbare lokale antimycotica zijn effectief tegen schimmels en gisten.
- Bij candida-infecties hebben imidazolinen de voorkeur.
- In het algemeen raadt de huisarts orale medicamenteuze behandeling van een onychomycose af.

schimmelinfectie aan de voeten.<sup>3</sup>

Een onychomycose wordt bij ongeveer 3% van de mensen aangetroffen, maar er worden ook hogere percentages genoemd.<sup>4,11</sup> De huisarts behandelt het merendeel van de dermatomycosen zelf; 1 tot 2% van de patiënten met een dermatomycose wordt verwezen voor specialistische hulp.<sup>3</sup>

#### Pathogenese

Bij iedereen komen op de huid schimmels en gisten voor. Door groei van schimmels en gisten in het stratum corneum van de huid ontstaat een oppervlakkige dermatomycose. Schimmels worden ingedeeld in dermatofyten en non-dermatofyten. Dermatofyten zijn schimmels die haren, nagels en huid kunnen invaderen. Non-dermatofyten zijn zelden de oorzaak van een dermatomycose. Gisten die dermatomycosen veroorzaken zijn vooral *Candida* of *Malassezia*.<sup>1</sup>

Er is sprake van een dermatomycose als schimmels of gisten zichtbare huidafwijkingen veroorzaken. Deze afwijkingen gaan vaak gepaard met jeuk. Factoren die het ontstaan van een dermatomycose voorkomen zijn de barrièrefunctie van de huid, de afschilfering van de epidermis en de productie van vetzuren. Bovendien treden bij een infectie immunologische afweermechanismen in werking, waarbij vooral de ontwikkeling van cellulaire immuniteit via T-lymfocyten een rol speelt.<sup>5</sup>

Een diepe mycose is een infectie die zich uitbreidt tot onder het stratum corneum, meestal door ingroei in follikels. Dit ziet men vooral op het behaarde hoofd, in de baardstreek of op de onderarmen en handruggen.<sup>6</sup>

Een onychomycose ontstaat doordat schimmels of gisten via de vrije nagelrand of de laterale nagelranden de nagelplaat invaderen. De invasie vindt plaats in het zachtere keratine dat onder het veel hardere keratine van de nagelplaat ligt. Normaal wordt de nagelmatrix zelf niet aangetast en blijft de nagel doorgroeien. Bij progressie van de infectie kunnen de nagels dikker worden en kan onycholyse optreden. Een onychomycose geneest vrijwel nooit spontaan.<sup>5</sup>

Een dermatomycose kan een ide-reactie, ofwel een mykide, veroorzaken. Dit is een type-IV-overgevoelighedsreactie op schimmelantigeen, waarbij de huidlaesies op een andere plaats ontstaan dan waar de dermatomycose is gelokaliseerd. Een ide-reactie kan zich bij elk type dermatomycose voordoen en is vooral aan de zijkanten van de

vingers en in de handpalmen te vinden. Het klinische beeld lijkt op dat van acrovesiculair eczeem, met erythematosquameuze of erythematosquameuze laesies. Bij het genezen van de dermatomycose verdwijnt ook de mykide, zonder specifieke behandeling.<sup>7</sup>

#### Etiologie

Men veronderstelt dat het ontstaan van dermatomycosen wordt bevorderd door factoren die de barrièrefunctie van de huid aantasten, zoals langdurig contact met water en occlusie, bijvoorbeeld door afsluitend schoeisel.<sup>8</sup>

Contact met besmettingsbronnen draagt

#### Inbreng van de patiënt

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

#### Afweging door de huisarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie zal beredeneerd afwijken van het hierna beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

#### Delegeren van taken

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

bij aan het ontstaan van een dermatomycose. Hierbij kan men denken aan contact met besmette huis- of klasgenoten of met (huis)dieren met dermatomycosen. Ook gemeenschappelijke doucheruimten en zwembaden zijn een belangrijke besmettingsbron.<sup>9</sup>

Patiënten met immunodeficiënties (bijvoorbeeld door een hiv-infectie) of andere oorzaken van een verminderde algemene weerstand (zoals het gebruik van cytostatica of corticosteroiden), hebben een groter risico op het ontstaan van dermatomycosen.<sup>5</sup> Dermatomycosen lijken ook vaker voor te komen bij mensen met diabetes mellitus<sup>10</sup> en bij ouderen. Er zijn aanwijzingen dat chronische veneuze insufficiëntie en perifeer arterieel vaatlijden het risico op het ontstaan van een dermatomycose verhogen.<sup>11</sup>

## Richtlijnen diagnostiek

### Anamnese

De huisarts vraagt naar:

- de lokalisatie van de huidafwijkingen;
- de aard van de klachten (jeuk of pijn);
- de mate van hinder, de duur en het beloop van de klachten;
- huidafwijkingen elders, haar- of nagelafwijkingen;
- contact met (huis)dieren met huidafwijkingen (mogelijke besmettingsbron);
- eerdere episoden, beloop en eventuele behandeling daarvan (sommige dermatomycosen recidiveren frequent);
- eventueel zelf toegepaste behandelingen (lokale antimycotica zijn vrij verkrijgbaar).

### Lichamelijk onderzoek

De huisarts bekijkt de aangedane huiddeelen, let daarbij op de lokalisatie en beoordeelt de efflorescenties. De huisarts gaat zo nodig na of elders op het lichaam ook huidafwijkingen aanwezig zijn (denk aan een ide-reactie aan de handen in combinatie met tinea pedis).

### Aanvullend onderzoek

In veel gevallen, zoals bij tinea pedis of een onychomycose, zal de huisarts de diagnose à vue kunnen stellen en is aanvullend onderzoek niet nodig. Bij behoefte aan meer diagnostische zekerheid, bijvoorbeeld bij een atypisch klinisch beeld of bij een weinig voorkomend beeld zoals een diepe dermatomycose, kan de huisarts een KOH-preparaat maken. Dit is vooral van belang als orale behandeling aangewezen is, zoals bij animale mycosen of tinea capitis.

Een KOH-preparaat is positief als schimmeldraden of -sporen worden aangetroffen. Een positief preparaat is bewijzend voor de diagnose dermatomycose. Een negatief

## Uitvoering van het KOH-onderzoek

- Maak de aangetaste huid of nagel schoon met alcohol of aceton.
- Verzamel huidmateriaal of nagelmonster (over de gehele dikte) op de grens van ziek en gezond weefsel in verband met de vaak centrifugale groei van de schimmel op de rand van de laesie; neem van blaasjes het blaardakje; trek haren uit het midden van de aangedane plek; neem bij nagels materiaal onder de nagelplaat op de grens van gezond en aangetast weefsel; knip het materiaal zo nodig in kleine stukjes.
- Meng het materiaal met een druppeltje 30% KOH op een objectglaasje en dek het af met een afdekglaasje; een druppeltje vulpeninkt kan het contrast verhogen.
- Voorzichtig verwarmen boven een vlammetje bespoedigt het oplossen, de vloeistof mag niet koken.
- Bewaar het objectglaasje in een afgesloten petrischaaltje, samen met een vochtig verbandgaasje of vochtige watten.
- Bekijk het materiaal met een microscoop, bij een vergroting van 100 en 400 x: huidschilfers na 15 tot 30 minuten, haren of nagelmateriaal na 1 tot 2 uur.

preparaat sluit de diagnose dermatomycose echter niet uit.<sup>12</sup> Als een KOH-preparaat negatief uitvalt en een behandeling met een oraal antimycoticum wordt overwogen, wordt aangeraden het KOH-preparaat te herhalen en/of een kweek te doen.

### Evaluatie

Aan de hand van de lokalisatie van de afwijkingen zijn in tabel 1 de kenmerken weergegeven, evenals de differentieeldiagnostische overwegingen.

## Richtlijnen beleid

### Tinea pedis, tinea manus, tinea corporis en intertrigo door *Candida*

#### Voorlichting en niet-medicamenteuze adviezen

Deze dermatomycosen hebben doorgaans een onschuldig karakter. Een aantal adviezen is gebruikelijk, zoals het vermijden van factoren die maceratie van de huid bevorderen (warmte, vocht en wrijving), het bij voorkeur dragen van katoenen ondergoed of sokken en ruimzittende kleding (dagelijks verschoenen) en het dragen van badslippers in gemeenschappelijke doucheruimten. Deze adviezen zijn niet wetenschappelijk onderbouwd, maar zijn gebaseerd op etiologische en pathofysiologische overwegingen.<sup>8,9</sup> In aansluiting op de mondelinge voorlichting kan de huisarts de patiënt de NHG-Patiëntenbrief Voetschimmel, Huidschimmel of Liesschimmel meegeven.

### Medicamenteuze behandeling

- Geef bij dermatomycosen aanvankelijk gedurende maximaal vier weken 1-2 dd een lokaal antimycoticum (tabel 2).<sup>13</sup> In het algemeen voldoet een crème. Breng de crème tot ongeveer 2 cm buiten het aangedane huidgedeelte aan.<sup>14</sup>
- Bij een candida-infectie zoals intertrigo is een imidazoolderivaat beter werkzaam dan een allylamine.
- Schrijf bij voorkeur geen combinatiepreparaat met een corticosteroid voor, omdat de meerwaarde niet is aangetoond en er wel bijwerkingen kunnen optreden.<sup>15</sup>
- Ga bij onvoldoende effect het medicijngebruik na en heroverweeg de diagnose. Overweeg ook of er sprake kan zijn van een diepe dermatomycose, waarbij orale behandeling noodzakelijk is (zie tabel 1 en *Diepe dermatomycosen*).
- Bij uitblijven van genezing kan het zinvol zijn over te schakelen op een lokaal antimycoticum uit een andere groep. Resistentie tegen lokale antimycotica is echter zeldzaam.<sup>16</sup>
- Tinea pedis, tinea manus, tinea corporis en intertrigo door *Candida* kunnen frequent recidiveren. Als in eerdere gevallen met een lokaal preparaat genezing werd bereikt, is er geen bezwaar tegen herhaling van deze behandeling.
- Geef in de huisartsenpraktijk geen orale antimycotica bij oppervlakkige dermatomycosen, met uitzondering van voetschimmel met mocassinpatroon (zie tabel 1). Geef in dit laatste geval oraal terbinafine 1 dd 250 mg gedurende twee weken.<sup>17</sup>

### Pityriasis versicolor

#### Voorlichting

Pityriasis versicolor wordt veroorzaakt door een gist die gewoonlijk op de huid aanwezig is, maar soms de bovenste laag van de huid aantast. Door behandeling wordt de gist gedood en daardoor wordt het ontstaan van nieuwe plekken voorkomen. De pigmentatie herstelt zich meestal pas na blootstelling aan de zon en het herstel kan enige tijd duren. Recidieven komen vaak voor, waarbij opnieuw lichte schilfering optreedt. Bij de voorlichting kan de huisarts gebruikmaken van de NHG-Patiëntenbrief Pityriasis versicolor.

### Medicamenteuze behandeling

- Breng eenmalig voor de nacht over het hele lichaam (behalve rond ogen en genitaliën) met een washandje seleniumsulfideshampoo 2,5% aan en spoel de shampoo 's morgens af.
- Of breng bij beperkte lokale afwijkingen gedurende zeven dagen seleniumsulfid-

Tabel 1 Diagnostiek van dermatomycosen

Lokalisatie	Kenmerken	Diagnose	Differentiële diagnose (belangrijkste onderscheidende kenmerken)
Behaarde hoofdhuid	verschillende verschijningsvormen, variërend van schilferende, grijswitte, soms rode nummulaire laesies, met loszittende of afgebroken haren, tot korstvorming en vorming van abcederende en vaak fluctuerende infiltraten bij uitbreiding naar diepere huidlagen ('kerion Celsi'), vooral bij kinderen	tinea capitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>alopecia areata (haren niet afgebroken)</li> <li>psoriasis (haren niet afgebroken)</li> <li>trichotillomanie (haren in lengte wisselend)</li> <li>seborroïsch eczeem (gele vettige schilfering)</li> </ul>
Baardstreek	ronde, rode, schilferende plekken met losse haarstompjes en pustels, soms confluërend tot abcederende infiltraten ('kerion Celsi')	mycotische sycosis barbae	<ul style="list-style-type: none"> <li>folliculitis barbae (haren niet aangetast)</li> <li>pseudofolliculitis barbae (t.g.v. ingegroeiide baardharen)</li> </ul>
Gelaat, hals, extremiteten	hevig jeukende erythemateuze zwelling met pustels en/of haaruitval, (indirect) contact met dieren	animale dermatomycose	<ul style="list-style-type: none"> <li>bacteriële huidinfectie (geen jeuk of haaruitval)</li> </ul>
Hals, romp, extremiteten	grillig gevormde plekken met afwijkende pigmentatie (donkere plekken op een lichte huid of lichte plekken op een donkere huid), niet vochtig, met fijne schilfering, vaak recidiverend	pityriasis versicolor	<ul style="list-style-type: none"> <li>vitiligo (depigmentatie, geen schilfering)</li> </ul>
Gelaat, hals, romp, extremiteten	zich centrifugaal uitbreidende, scherp begrensde roodheid met schilfering en randactiviteit, meestal centrale genezing	tinea corporis ('ringworm')	<ul style="list-style-type: none"> <li>pityriasis rosea (plaque mère)</li> <li>pityriasis alba (één ronde plek, minder pigment, vooral bij kinderen)</li> <li>erythema chronicum migrans (anulair erytheem)</li> <li>erythema anulare centrifugum (urticariële ringen)</li> <li>seborroïsch eczeem</li> <li>psoriasis vulgaris (zilverwitte schilfering)</li> </ul>
Huidplooiën, luiergebied	felrode nattende scherpbegrensde plekken met randschilfering, jeuk en, zeer specifiek, satellietvorming ('eilandjes voor de kust')	intertrigo door <i>Candida</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>seborroïsch eczeem</li> <li>psoriasis</li> <li>erythrasma (roodbruin)</li> <li>eczeem</li> </ul>
Hand en vingers	roodheid met schilfering, jeuk, soms vesikels, meestal asymmetrisch	tinea manus	<ul style="list-style-type: none"> <li>ide-reactie (vooral vesikels)</li> <li>contactallergisch of constitutioneel eczeem (polymorfe eruptie)</li> <li>tylotisch eczeem (syn. eczema hyperkeratoticum et rhagadiforme)</li> <li>granuloma anulare (anulair gerangschikte rode papels)</li> <li>eczema nummulaire</li> </ul>
Voet en tenen	rode schilferende plek(ken) met blaasjes en pustels op voetzool en voetrand of maceratie en kloofjes interdigitaal, vooral tussen vierde en vijfde teen	tinea pedis	<ul style="list-style-type: none"> <li>(contactallergisch) eczeem (geen interdigitaal afwijkingen)</li> </ul>
Voetzool en voetrand	sterk verdikte hoornlaag met fissuren en fijne schilfering, typisch patroon op voetzool en hiel	tinea pedis met mocassinpatroon	<ul style="list-style-type: none"> <li>psoriasis</li> <li>contactallergisch of constitutioneel eczeem</li> <li>tylotisch eczeem</li> <li>'pitted keratolysis'</li> <li>pustulosis palmaris et plantaris (ziekte van Andrews-Barber)</li> </ul>
Nagels	meestal van distaal-lateraal naar proximale uitbreidende witgele verkleuring, met hyperkeratose onder de nagel; als er naast een meestal gele, groene of bruine verkleuring ook een paronychia bestaat (in het bijzonder aan de vingers) is een candida-infectie zeer waarschijnlijk	onychomycose	<ul style="list-style-type: none"> <li>dystrofische nagel (spontane genezing)</li> <li>psoriasisnagels (putjes, olieplekfenomeen)</li> </ul>

Tabel 2 Lokale antimycotica

Groep	Voorbeelden van preparaten	Gebruik
Imidazoolderivaat	miconazol, ketoconazol <sup>18</sup>	1-2 dd, 2-6 weken
Allylamine	terbinafine	1-2 dd, 1-2 weken
Hydroxypyridonderivaat	ciclopirox	1-2 dd, 2-4 weken

– Overweeg ter preventie van frequente recidieven maandelijkse herhaling van de lokale of orale behandeling.<sup>19</sup>

#### Onychomycosen

Voorlichting en niet-medicamenteuze adviezen  
Onychomycosen hebben doorgaans een onschuldig karakter en in de meeste gevallen is er geen medische noodzaak de infecties te behandelen. Mechanische bezwaren kunnen door bijwerken met puimsteen of door vijlen worden behandeld en cosmetische

deshampoo 2,5% 1 dd op de aangedane plekken aan en spoel na 10 minuten.  
– Geef bij onvoldoende resultaat gedurende twee weken een crème met een imidazoolderivaat (zie tabel 2).

– Overweeg bij frequente recidieven orale behandeling met itraconazol 1 dd 200 mg gedurende zeven dagen (voor mogelijke bijwerkingen zie *Onychomycosen, Medicamenteuze behandeling*).

bezwaren met nagellak. Gehele of gedeeltelijke nagelverwijdering is bij de behandeling van een onychomycose niet noodzakelijk. In aansluiting op de mondelinge voorlichting kan de huisarts de patiënt de NHG-Patiëntenbrief Schimmelnagels meegeven.

#### Medicamenteuze behandeling

De in Nederland verkrijgbare lokale antimycotica zijn bij een onychomycose niet bewezen effectief.<sup>20</sup> De huisarts schrijft geen orale antimycotica voor aan patiënten met een leveraandoening of het vermoeden daarvan. In zeldzame gevallen kunnen orale antimycotica ernstige bijwerkingen hebben, zoals hepatotxische reacties.<sup>21</sup> Als tijdens gebruik symptomen ontstaan die passen bij leverfunctiestoornissen, zoals vermoeidheid, misselijkheid, geelzucht, jeuk, donkere urine of ontkleurde ontlasting, moet een hepatische oorzaak worden geverifieerd met behulp van laboratoriumonderzoek en moet het middel worden gestaakt. Bij het gebruik van orale antimycotica kunnen interacties ontstaan met verschillende geneesmiddelen. Terbinafine kan de plasmaspiegel van tricyclische antidepressiva verhogen. Bij het gebruik van itraconazol zijn onder andere statines gecontra-indiceerd. Bovendien kan itraconazol de plasmaspiegel van digoxine of orale anticoagulantia verhogen.<sup>22</sup> Gebruik van orale antimycotica tijdens zwangerschap of borstvoeding wordt ontraden.

- De huisarts geeft adequate voorlichting over de bijwerkingen en interacties van orale antimycotica. Is na zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen toch behandeling gewenst, dan schrijft de huisarts bij een onychomycose van de teennagels terbinafine 1 dd 250 mg gedurende drie maanden voor.
- Bij een onychomycose van de vingernagels behandelt de huisarts met itraconazol 1 dd 2 capsules van 100 mg gedurende drie maanden continu. Een alternatief is pulsbehandeling: 2 dd 2 capsules van 100 mg gedurende één week, gevolgd door een behandelingsvrij interval van drie weken. De pulsbehandeling wordt tweemaal herhaald.<sup>23</sup>
- Wanneer een kweek werd gedaan, laat de huisarts zich bij de keuze leiden door de uitslag: terbinafine bij een schimmel, itraconazol bij een gist.<sup>23</sup>
- Na drie maanden wordt de behandeling met het orale antimycoticum gestopt. Is de genezing onvolledig, dan wacht men negen maanden de nawerking van het middel af. Als één jaar na het begin van de kuur de genezing niet volledig is, kan men overwegen nogmaals te behandelen met een nieuwe kuur met het eerder gebruikte middel.

Voor mensen met diabetes mellitus gelden in principe geen andere adviezen dan voor mensen zonder diabetes. Bij diabetespatiënten is vooral het monitoren van aandoeningen van de voeten door middel van voetonderzoek belangrijk. Leidt een onychomycose tot problemen, zoals huidlaesies, dan moet de infectie worden behandeld.<sup>10</sup>

#### Diepe dermatomycosen (animale mycosen, tinea capitis en mycotische sycosis barbae)

##### Voorlichting

Een diepe dermatomycose heeft vaak een animale oorsprong. Bij het vermoeden van een besmetting via een (huis)dier wordt geadviseerd het dier te laten behandelen door de dierenarts. Bij de voorlichting over tinea capitis kan de huisarts gebruikmaken van de NHG-Patiëntenbrief Hoofdschimmel.

##### Medicamenteuze behandeling

Bij diepe dermatomycosen schrijft de huisarts orale antimycotica voor. Gebruik tijdens zwangerschap of borstvoeding wordt ontraden.

- Schrijf terbinafine 1 dd 250 mg gedurende één maand voor. Voor kinderen vanaf 2 jaar en met een lichaamsgewicht van 15-20 kg: 62,5 mg eenmaal per dag; met een lichaamsgewicht van 20-40 kg: 125 mg eenmaal per dag.
- Bij onvoldoende herstel is een langere behandeling aangewezen.<sup>24</sup> Als de aandoening niet reageert op medicamenteuze behandeling, moet de diagnose worden heroverwogen.

##### Controles

Bij de behandeling van dermatomycosen zijn doorgaans geen controles nodig. Instrueer de patiënt opnieuw contact op te nemen als de aandoening na behandeling niet geneest.

##### Verwijzing

Als bij een dermatomycose het hierboven beschreven beleid wordt gevolgd, zal zelden een verwijzing nodig zijn. De huisarts verwijst de patiënt als het resultaat ondanks goede therapietrouw en na een eventueel verlengde behandeling onvoldoende is.

##### Totstandkoming

In oktober 2006 begon een werkgroep van vijf huisartsen met de herziening van de NHG-Standaard Dermatomycosen. De werkgroep bestond uit de volgende leden: C.A. de Kock, huisarts te Deurne; dr. E.P. van Puijenbroek, huisarts en verbonden aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; A.H.J. Jaspard, huisarts te Terneuzen; R.J.P. Duyvendak, huisarts te Amsterdam; S.J. Krol, huisarts te Tolkamer. Door de werkgroepleden werd geen belangenverstrengeling gemeld. In augustus 2007 werd de ontwerpstandaard voor commentaar verstuurd naar vijftig aselect gekozen huisartsen uit het NHG-ledenbestand. Er

werden achttien commentaarformulieren retour ontvangen. Tevens werd commentaar ontvangen van een aantal referenten, te weten: dr. J.H. Sillevis Smitt, dermatoloog; D. de Hoop, dermatoloog namens de Nederlandse Vereniging van Dermatologie en Venereologie; dr. P. Peerbooms, medisch microbioloog; prof.dr. P. van Royen, namens de Vlaamse Vereniging van Huisartsen; A.C. van Loenen, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog en hoofdredacteur van het *Farmacotherapeutisch Kompas* namens het College voor zorgverzekeringen; J. Luinenburg, apotheker, namens WINAp/Geneesmiddeleninformatie Centrum KNMP; L. Bovée en A. Timen, namens RIVM-Centrum Infectieziektebestrijding; J.J.M. Delemarre en L.J. Meijer, huisartsen, namens de NHG-Adviesraad Standaarden. Vermelding als referent betekent overigens niet dat de referent de standaard inhoudelijk op ieder detail onderschrijft.

In november 2007 werd de standaard becommentarieerd en geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie.

De begeleiding van de werkgroep en de eindredactie waren in handen van M.C.M. Loogman, huisarts en wetenschappelijk medewerker van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap van het NHG. F. Boukes was bij de totstandkoming van de standaard betrokken als senior wetenschappelijk medewerker van deze afdeling. M. van Wijk als medewerker van de afdeling Implementatie.

De strategie die werd gevolgd bij het zoeken naar de onderbouwende literatuur is te vinden bij de webversie van deze standaard (zie [www.nhg.org](http://www.nhg.org)).

© 2008 Nederlands Huisartsen Genootschap

#### Noot 1

##### Verwekkers van dermatomycosen

De verwekkers van dermatomycosen behoren tot de 'fungi'. Binnen de fungi worden twee hoofdgroepen onderscheiden naar het macroscopische aspect van de kolonies die zij bij kweek vormen: *schimmels en gisten*. Schimmels hebben een pluizige groeiwijze, terwijl gisten meer slijmerige kolonies vormen.

*Schimmels* worden ingedeeld in dermatofyten en non-dermatofyten. Dermatofofyten zijn schimmels die haren, nagels en huid van een levende gastheer kunnen invaderen. Dermatofofyten worden ingedeeld naar geslacht, genus (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*) of naar ecologische achtergrond (antropofiel, zoöfiel of geofiel). Non-dermatofyten zijn zelden de oorzaak van een dermatomycose.

Van de dermatofyten is *T. rubrum* de meest voorkomende verwekker [Foster 2004].

Bij tinea capitis bleek tijdens een onderzoek dat tussen 1987 en 1997 bij 92 laboratoria uit 19 Europese landen werd uitgevoerd, dat *M. canis* de meest voorkomende verwekker was. In grote steden zag men echter een toename van infecties met *T. tonsurans*, *T. soudanense* en *M. audouinii* [Hay 2001]. Of deze verwekkers in Nederland in dezelfde mate een rol spelen is de vraag. Bij een epidemie van tinea capitis in Amsterdam in 1999 was *T. tonsurans* de meest voorkomende verwekker [Timen 1999]. Bij een kleine epidemie op een basisschool in Rotterdam in 1996 was dit *M. audouinii* [Bosman 1997]. Bij een kleine epidemie van tinea capitis op een basisschool in IJsselstein in 2005 werden er slechts twee gevallen gekweekt. In beide gevallen betrof het een trichophytoninfectie [GGD 2006].

*Gisten* die bij dermatomycosen een oorzakelijk rol spelen zijn *Candida* en *Malassezia*. *Malassezia* is de verwekker van pityriasis versicolor [Schwarz 2004, Faergemann 2000]. *Candida*-infecties komen vooral voor bij intertrigo en veroorzaken meer dan 70% van de onychomycosen aan de vingers [Staats 1994, Foster 2004]. Bij een onychomycose aan de voeten is de schimmel *T. rubrum* de meest voorkomende verwekker [Crawford 2002].

**Noot 2****Indeling van dermatomycosen**

In de literatuur gebruikt men voor dermatomycosen oude en nieuwe indelingen en benamingen naast elkaar. Dermatomycosen worden als volgt ingedeeld [Sillevis Smitt 2004]:

1. naar lokalisatie: tinea pedis, tinea capitis, tinea cruris, enzovoort. De term tinea (ringworm) wijst in het algemeen op dermatofytnfecties. Tinea versicolor (synoniem: pityriasis versicolor) is hier een uitzondering op [Van de Lisdonk 2003];
2. naar datgene wat aangetast is: onychomycose, epidermomycose, trichomycose;
3. naar verwekker.

De werkgroep kiest op praktische gronden voor een indeling naar lokalisatie, zoals aangegeven in tabel 1.

**Noot 3****Incidentie- en prevalentiecijfers**

Bron van deze cijfers zijn registratieprojecten in Nederlandse huisartsenpraktijken [Tweede Nationale Studie, Van de Lisdonk 2003]. Bij de GGD neemt het aantal meldingen van hoofdschimmelinfecties bij kinderen op basisscholen toe [Timen 1999]. Precieze incidentiecijfers worden niet geregistreerd.

**Noot 4****Onychomycose in de bevolking**

In een Engels onderzoek dat in 1990 in de open populatie ( $n = 9332$ ) werd uitgevoerd, werd een prevalentie van teen- en vingeronychomycosen gevonden van 2,6% bij vrouwen en 2,8% bij mannen. [Roberts 1992a]. In een onderzoek naar de prevalentie in de Spaanse bevolking vond men een prevalentie van 2,8% [Perea 2000].

**Noot 5****Afweer en ontstaan van een dermatomycose**

Uit een klein onderzoek bij dertien personen bleek dat een dermatomycose binnen twee maanden spontaan kan genezen [Jones 1974a]. Een onychomycose geneest vrijwel nooit spontaan [Van Vloten 2000]. Bij de afweer tegen mycosen speelt de vorming van antilichamen vrijwel geen rol. De ontwikkeling van cellulaire immuniteit via T-lymfocyten speelt wel een belangrijke rol. Chronische infecties zijn geassocieerd met een slechte door T-lymfocyten gemedeerde respons, maar ook met een atopische aanleg en hoge IgE-spiegels. Bij atopici en immunogecompromitteerden ontstaan eerder dermatomycosen [Sillevis Smitt 2004, Hay 2004, Jones 1974b]. Het klinische beeld van een dermatomycose die bij een verminderde weerstand ontstaat, is vaak atypisch. Bij vijfhonderd hiv-patiënten was de prevalentie van onychomycosen driemaal zo hoog als in de normale populatie. Het ging dan vooral om patiënten met een laag CD4-getal [Gupta, 2000a]. Een candida-infectie van de nagel ontstaat meestal vanuit een chronisch paronychia met roodheid en zwelling van nagelriem en nagelwal, en veroorzaakt een bruine verkleuring van de nagel [Van Vloten 2000, Simonetti 2004]. Een groene verkleuring kan zowel door de candida-infectie als door een secundaire bacteriële infectie met *Pseudomonas* worden veroorzaakt [Van Vloten 2000, Roberts 1992a].

**Noot 6****Diepe mycosen**

Een mycose waarbij de schimmel in het stratum corneum doorgroeit, kan zich uitbreiden naar huidstructuren onder de epidermis – zoals de haarfollikels – en een diepe mycose worden. Een diepe mycose gaat dan ook gepaard met folliculaire ontstekingen [Sillevis Smitt 2004]. Diepe mycosen komen vooral voor in de baardstreek (mycotische sycosis barbae), op het behaarde hoofd en op onderarmen en handruggen. De verwekker is meestal een zoöfiele dermatofyt (*M. canis*). Het klinische beeld van tinea capitis kan variëren van alleen schilfering van de behaarde hoofdhuid (vooral bij infecties met de antropofiele *T. tonsu-*

*rans*) tot een ernstig ontstekingsbeeld (bij infectie met de zoöfiele *M. canis*) met korstvorming, pustels, alopecia en lymfadenopathie [Hay 2001, Hubbard 1999].

Favus ('kletskep') is een diepe mycose op het behaarde hoofd die tegenwoordig nog maar zelden voorkomt en wordt veroorzaakt door *T. schoenleinii*. Het klinische beeld is zeer specifiek: gelige schotelvormige korsten die een geur als die van muizen verspreiden, en de haren in de aangestaste gebieden die uitvallen. Nadat de korst heeft losgelaten blijft een rode vochtige schotelvormige uitholling over [Sillevis Smitt 2004].

**Noot 7****Ide-reactie**

Een ide-reactie is een strooireactie die optreedt op afstand van de oorspronkelijke aandoening. Een ide-reactie op een mycose wordt een mykide genoemd [Sillevis Smitt 2004].

**Noot 8****Vochtigheid en het ontstaan van dermatomycosen**

Er is geen valide onderzoek gevonden naar de relatie tussen vochtigheid of occlusie van de huid en het ontstaan van dermatomycosen.

**Noot 9****Besmettingsbronnen**

In een onderzoek bleek de concentratie dermatofyten in subtropische zwembaden veel hoger te zijn dan in traditionele zwembaden [Detandt 1995]. In een gerandomiseerd prospectief onderzoek bij 147 marathonlopers bleek 31% een dermatofytnfectie te hebben. Hogere leeftijd en gebruik van gemeenschappelijke douches en kleedkamers bleken onafhankelijke risicofactoren te zijn [Lacroix 2002]. In een vragenlijstsonderzoek bij 2486 patiënten ouder dan 16 jaar met nagelveranderingen bleek onder andere zwemmen het risico op een onychomycose te verdubbelen [Sigurgeirsson 2004]. In beide onderzoeken speelde contact met besmettingsbronnen waarschijnlijk een rol.

Vee of huisdieren zoals jonge katjes kunnen een bron zijn van infecties met zoöfiele schimmels als *M. canis* en *T. mentagrophytes* en een diepe mycose veroorzaken [Mancianti 2003, Radentz 1991]. Diepe mycosen komen dan ook vooral voor bij agrariërs en kinderen.

Besmetting van mens op mens kan ook plaatsvinden door huid-huidcontact of indirect via gestoffeerde meubels of gebruiksvoorwerpen zoals kammen of mutsen [Bosman 1997]. Bij tinea capitis kan asymptomatisch dragerschap een bron van besmetting zijn. Van vier basisscholen in Amsterdam werden 315 kinderen onderzocht na meldingen van kinderen met 'kale plekken op het hoofd'. Bij 3,2% was er sprake van tinea capitis, bij 3,8% van asymptomatisch dragerschap. *T. tonsurans* werd het meest gekweekt [Timen 1999].

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

**Noot 10****Diabetes mellitus en dermatomycosen**

In een onderzoek bij 550 diabetespatiënten die werden behandeld in de tweede lijn, bleken 144 patiënten een onychomycose te hebben [Gupta 1998]. Dit risico is ongeveer driemaal hoger dan in de normale populatie [Gupta 1997]. Of een onychomycose of tinea pedis bij diabetespatiënten leidt tot complicaties en of een dermatomycose een onafhankelijke risicofactor is voor het ontwikkelen van ulcera of amputaties, naast neuropathie en vasculaire stoornissen, is niet goed onderzocht [Robbins 2003]. In een prospectief onderzoek bij 1285 diabe-

tespatiënten die werden behandeld in de tweede lijn, is gekeken naar predisponerende factoren voor het ontwikkelen van voetulcera. In dit onderzoek bleek dat een dermatomycose van de voet geassocieerd was met een lager risico op het ontwikkelen van ulcera (hazardratio 0,73; 95%-BI 0,54-0,98) en een onychomycose geassocieerd was met een hoger risico (hazardratio 1,58; 95%-BI 1,16-2,16). De belangrijkste predisponerende factoren waren ulcera, amputaties of sensibiliteitsstoornissen in de voorgeschiedenis [Boyko 2006].

De werkgroep adviseert om conform de huidige inzichten bij diabetespatiënten regelmatig voetonderzoek te doen. Indien een onychomycose tot problemen leidt zoals huidlaesies, moet de infectie met een orale kuur worden behandeld.

**Noot 11****Predisponerende aandoeningen**

Aandoeningen die predisponeren voor een dermatomycose zijn immunodeficiënties (zie noot 5) en aandoeningen die een slechte microcirculatie tot gevolg hebben, zoals perifeer arterieel vaatlijden of veneuze insufficiëntie [Saez de Ocariz 2001, Kulac 2005].

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

**Noot 12****Aanvullend onderzoek**

In de literatuur wordt meestal gesteld dat de diagnose dermatomycose mycologisch moet worden bevestigd met behulp van microscopisch onderzoek of een kweek voordat tot behandeling wordt overgegaan. In de huisartsenpraktijk blijft dergelijk onderzoek vaak achterwege [Effenfy 2005, Wilcock 2003, Sampers, 1991]. Materiaal voor een kweek of een KOH-preparaat kan het best worden afgenomen door met een scalpel droge schilfers van de huid te schrapen. Bij voorkeur wordt materiaal uit de rand van de laesie afgenomen [Higgins 2000]. Voor een kweek van haren bestaan speciale transportsetjes. Een alternatief is om met een tandenborstel over de aangedane plekken op het hoofd te wrijven en materiaal in een droge container te verzamelen [Hubbard 1992].

Voor onderzoek van de nagel zijn er verschillende opties: een stuk nagel afknippen tot aan de aanhechting en met debris opsturen in een droge container, subunguaal debris met een curette verzamelen of bij een oppervlakkige aantasting van de nagel materiaal van de nagel schrapen [Ellis 1999, Daniel 2000].

In diverse regio's bestaat ook de mogelijkheid patiënten voor een KOH-preparaat of kweek te verwijzen naar het artsennlaboratorium.

Bij laboratoriumonderzoek van huid- of nagelmateriaal van 1631 patiënten bij wie de huisarts of dermatoloog een dermatomycose vermoedde, bleek dat de diagnose onychomycose in ongeveer 90% van de gevallen terecht was gesteld. De diagnose huidschimmelinfectie werd in twee op de drie gevallen bevestigd [Kuijpers 1996].

In een onderzoek in zestien huisartsenpraktijken werd de waarde nagegaan van KOH-preparaten, gemaakt en beoordeeld in eigen praktijk, bij 164 patiënten bij wie de huisarts een dermatomycose (89%) of onychomycose (11%) vermoedde. De uitslagen werden vergeleken met die van KOH-preparaten en kwamen in het laboratorium werden uitgevoerd. De sensitiviteit van het klinische beeld was 62,3%, de specificiteit was 37,7%. Dus in 62% van de gevallen bleek de diagnose dermatomycose, gesteld op het klinische beeld, juist te zijn. Een positief KOH-preparaat in de huisartsenpraktijk bleek in 83% van de gevallen bevestigd te worden, maar een negatief preparaat bleek in 42% van de gevallen in het laboratorium

alsnog positief. De onderzoekers concluderen dat de huisarts een positief KOH-preparaat kan vertrouwen, omdat deze uitslag in 83% van de gevallen juist is. Bij een negatief preparaat wordt echter 42% van de dermatomycosen gemist [De Kock 1995].

De diagnostische eigenschappen van een KOH-preparaat en een kweek in vergelijking met histologisch onderzoek werden onderzocht in de tweede lijn bij 105 patiënten met een klinisch vermoeden van een onychomycose. De sensitiviteit van een KOH-preparaat en kweek was respectievelijk 80 en 59%, de specificiteit was 72 en 82%.

Een kweek is dus specifiekere dan een KOH-preparaat. Fout-negatieve uitslagen komen echter voor, bijvoorbeeld doordat de te kweken mycosen niet levensvatbaar zijn, als er niet genoeg nagelmateriaal is verzameld of als de nagel distaal van de zone met groei is afgeknipt. Ook fout-positieve kweken komen voor, vooral ten gevolge van contaminatie [Weinberg 2003].

Uit bovenstaande onderzoeken blijkt dat zowel het KOH-preparaat als de kweek geen goede gouden standaard is. In diverse onderzoeken wordt dan ook geadviseerd bij een negatieve uitslag het KOH-preparaat of de kweek te herhalen [Van Dijk 1984].

De werkgroep concludeert dat het KOH-preparaat en de kweek in de huisartsenpraktijk slechts een beperkte waarde hebben bij de diagnostiek van dermatomycosen. Deze onderzoeken komen in aanmerking als de huisarts twijfelt over de diagnose dermatomycose en vooral wanneer de huisarts de infectie met een orale antimycotische kuur wil behandelen. Bij een positief KOH-preparaat of bij een positieve kweek neemt de diagnostische zekerheid in combinatie met het klinische beeld tot bijna 100% toe. Een negatief KOH-preparaat of een negatieve kweek sluit een dermatomycose echter niet uit.

### Noot 13

#### Lokale antimycotica

Voor behandeling met lokale antimycotica kan de huisarts kiezen uit drie groepen middelen: de imidazolen, de allylaminen en de hydroxypiridonen.

De imidazolen hebben een fungistatische werking. Door binding aan het cytochroom P450 wordt de omzetting van lanesterol in ergosterol geremd. Dit is noodzakelijk voor de opbouw van de fungusmembraan. Imidazolen zijn breed spectrumantimycotica. Zowel in vitro als in vivo zijn imidazolen werkzaam tegen schimmels en gisten (zie noot 16) [Bagatell 1985, Crawford 2007, Del Palacio 2001, Tanenbaum 1983].

Een allylamine is fungicide en remt de sterolsynthese door remming van het enzym squaleenepoxidase. Hierdoor ontstaat een tekort aan ergosterol en intracellulair een stapeling van squaleen, waardoor de cel afsterft. In vitro werkt een allylamine minder goed tegen *Candida* en pityrosporumgisten (zie noot 16). Er is geen goed klinisch onderzoek naar de effectiviteit van een lokale behandeling met terbinafine bij candida-infecties van de huid.

Van ciclopirox (het enige lokale hydroxypiridon-derivaat) is het exacte werkingsmechanisme niet bekend. Het is evenals de imidazolen een breed spectrumantimycoticum. Zowel in vitro als in vivo is ciclopirox werkzaam tegen schimmels en gisten (zie noot 16) [Crawford 2007, Aly 2003, Bogaert 1986, Gupta 2005].

De verschillende oppervlakkige dermatomycosen zoals tinea pedis, tinea manus en tinea corporis worden hoofdzakelijk veroorzaakt door dermatofyten en de behandeling ervan is daarom vergelijkbaar [Foster 2004, Kuijpers 1996].

In een Cochrane-review (67 RCT's) onderzocht men de lokale behandeling van dermatomycosen van de voet veroorzaakt door dermatofyten. Na poolen van alle onderzoeken schatte men de genezingskans bij gebruik van imidazolen op 70% en bij gebruik van allylaminen op 67%. Na vergelijking van imidazolen met allylaminen bleek dat

een behandeling met allylaminen 0,6 keer vaker faalt (dus meer genezing geeft) dan een behandeling met imidazolen (relatief risico op falen van behandeling (RRFC) 0,63 (95%-BI 0,42-0,94)). Een vergelijking tussen allylaminen en imidazolen laat een licht, maar klinisch nauwelijks relevant voordeel van allylaminen zien. In de gebruikte onderzoeken worden de middelen 1 of 2 dd toegediend. Ook de duur van de behandeling varieert in de verschillende onderzoeken van drie dagen tot vier weken voor allylaminen en van één tot zes weken voor imidazolen. Bij gebruik van allylaminen wordt één tot twee weken behandeling geadviseerd en bij gebruik van imidazolen meestal twee tot zes weken [Crawford 2007, Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen 2007]. Na het staken van een allylamine of imidazoolderivaat blijkt het genezingspercentage verder toe te nemen. Na klinische genezing is het dan ook niet nodig de behandeling te continueren [Bergstresser 1993, Evans 1993, Vermeer 1996].

Recent is een nieuwe toedieningsvorm van het middel terbinafine op de markt verschenen. Het gaat om een oplossing die na aanbrengen op de huid een dunne filmlaag vormt en tot twee weken blijft zitten. Dit middel zou na eenmalig aanbrengen effectief zijn bij de behandeling van tinea pedis. Wij vonden één onderzoek naar dit middel, een fase-III-onderzoek, gesponsord door de farmaceut. In dit onderzoek werden 223 patiënten met tinea pedis behandeld met terbinafine 1% FFS (film forming solution) en 101 patiënten met placebo. Genezingspercentages na zes weken kwamen uit op respectievelijk 63,2 en 16,9% [Ortonne 2006]. Waarschijnlijk zal er in de toekomst meer gedegen onderzoek beschikbaar komen om een uitspraak over dit middel te doen. Conclusie: allylaminen, imidazolen en ciclopirox zijn effectief bij de lokale behandeling van dermatomycosen. De verwekker is in de huisartsenpraktijk vaak niet bekend, maar doorgaans gaat het om een dermatofyt. De effectiviteit van allylaminen en imidazolen is vergelijkbaar en daardoor is een plaatsbepaling van lokale antimycotica voor de behandeling van tinea pedis, tinea manus en tinea corporis niet mogelijk. Alleen bij karakteristieke kenmerken van een candida-infectie, zoals bij intertrigo door *Candida*, heeft behandeling met een imidazoolderivaat de voorkeur. Gebruik van ciclopirox is geen eerste keus omdat het beschikbare onderzoek naar de effectiviteit van dit middel en de ervaring met dit middel beperkt zijn.

### Noot 14

#### Marge van aanbrengen

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

### Noot 15

#### Combinatiepreparaten

Er is weinig literatuur te vinden over de effectiviteit van combinatiepreparaten, zoals het middel miconazol/hydrocortisoncrème, wat in Nederland op de markt is. In de beschikbare onderzoeken is niet aangetoond dat een combinatiepreparaat een duidelijkere meerwaarde heeft wat betreft genezing of een snelle vermindering van ernstige ontstekingsreacties [Elewski 1996, Nolting 1995]. Er zijn zelfs aanwijzingen dat combinatiepreparaten kunnen leiden tot een persisterende en recidiverende dermatomycose [Erbacgi 2004, Alston 2003].

Hydrocortisonacetaat, een klasse-1-preparaat, veroorzaakt zelden lokale bijwerkingen. Onder occlusie kunnen snel striae ontstaan [NVDV 2000].

De werkgroep is van mening dat combinatiepreparaten met corticosteroiden beter niet kunnen worden voorgeschreven omdat de meerwaarde niet is aangetoond terwijl er wel bijwerkingen kunnen optreden.

### Noot 16

#### Resistentiepatroon

Resistentie tegen antimycotica is zeldzaam. In een Amerikaans onderzoek werd materiaal verzameld van 253 patiënten met een onychomycose en werd voor verschillende antimycotica de MIC (minimal inhibitory concentration) bepaald voor fluconazol, terbinafine, itraconazol en griseofulvine. De MIC is de concentratie die in vitro de groei van het organisme voor 80% remt. Alle antimycotica waren effectief in het remmen van de groei van dermatofyten; het meest effectief was terbinafine. Bij *Aspergillus* of *Candida parapsilosis* was itraconazol het best werkzaam. Bij *Candida albicans* bleek fluconazol het meest werkzaam te zijn [Ghannoum 2000]. In een ander onderzoek naar de in-vitroactiviteit van lokale antimycotica bleken terbinafine en butenafine (niet verkrijgbaar in Nederland) minder werkzaam bij infecties met *Candida albicans* en *Malassezia furfur*. De azolen waren hier minder effectief tegen dermatofyten [Nimura 2001]. In een ander Amerikaans onderzoek werd behalve de MIC voor een imidazoolderivaat en een allylamine ook de MIC voor ciclopirox bepaald. Ciclopirox bleek effectief in het remmen van dermatofyten, maar ook van gisten en bacteriën [Kokjohn 2003]. Van terbinafine is bekend dat dit middel minder goed werkzaam is bij infecties met *Candida*, met name bij infecties met *Candida albicans* [Roberts 1992b]. Conclusie: in vitro blijken alle antimycotica effectief tegen dermatofyten te zijn. Bij candida-infecties daarentegen zijn allylaminen minder werkzaam.

### Noot 17

#### Voetschimmel met mocassinpatroon

Bij voetschimmel met mocassinpatroon is het stratum corneum vaak dermate verdikt dat de diepere huidlagen met een lokaal antimycoticum onvoldoende worden bereikt, waardoor een maandenlange lokale behandeling noodzakelijk is. Er zijn enkele onderzoeken uitgevoerd waarin een lokaal antimycoticum in combinatie met 40% ureum in crème tot goede resultaten leidde. Het gaat hier echter om kleine onderzoeken van matige kwaliteit [Elewski 2004, Tanuma 2001]. In een systematische review uit 2006 over de orale behandeling van schimmelinfecties van de huid van de voet (12 trials; n = 700 patiënten) was zowel terbinafine als itraconazol effectiever dan placebo. Er werden vier onderzoeken geïncordeerd waarin terbinafine werd vergeleken met itraconazol. In drie onderzoeken werd bij gebruik van terbinafine een hoger genezingspercentage gevonden. Na poolen van de gegevens werd echter geen significant verschil gevonden tussen twee weken terbinafinegebruik en vier weken itraconazolgebruik. Het type tinea pedis (interdigitaal of mocassinpatroon) leek geen invloed te hebben op het resultaat van een orale kuur met antimycotica [Bell-Syer 2002].

Een orale behandeling met zowel terbinafine als itraconazol is effectief bij voetschimmel met mocassinpatroon. Mede op basis van de kortere behandeling adviseert de werkgroep voetschimmel met mocassinpatroon te behandelen met terbinafine 1 dd 250 mg gedurende twee weken.

### Noot 18

#### Keuze imidazolen

De imidazolen in tabel 2 zijn voorbeelden die genoemd worden omdat het de meest gebruikte middelen in de huisartsenpraktijk zijn. Tot 2003 was het aantal voorschriften van de imidazolen miconazol en ketoconazol verreweg het grootst (in 2003 respectievelijk 711.140 en 379.660). Miconazol is ook zonder recept verkrijgbaar en wordt sinds 2004 niet meer vergeoed. Het aantal voorschriften nam in 2004 dan ook drastisch

af [www.gipdatabank.nl, geraadpleegd oktober 2007].

Andere imidazolen die gebruikt kunnen worden zijn bifonazol, clotrimazol, econazol en sulconazol.

#### Noot 19

##### Pityriasis versicolor

Bij pityriasis versicolor heeft zowel lokale als orale behandeling op korte termijn goede resultaten. De voorkeur gaat uit naar lokale behandeling, omdat die minder bijwerkingen veroorzaakt dan orale behandeling.

Uit twee systematische reviews over de behandeling van pityriasis versicolor blijkt dat de verschillende lokale behandelingen van deze gistinfectie, zoals gebruik van seleniumsulfideshampoo of een imidazoolderivaat, onderling weinig in werkzaamheid en recidiefkans verschillen [Gupta 2002, Schwartz 2004]. In een onderzoek bij 177 patiënten met pityriasis versicolor naar de effectiviteit van seleniumsulfideshampoo 2,5% stelde men genezing vast bij 87% in de seleniumsulfidegroep versus 16% in de placebogroep, gemeten vier weken na het begin van de behandeling [Sanchez 1984]. Het nadeel van seleniumsulfideshampoo is echter de onprettige geur die hij verspreidt.

Bij uitblijven van genezing kan worden overgestapt op orale behandeling. Itraconazol is bewezen effectief [Gupta 2002, Schwartz 2004]. In een onderzoek bij 36 patiënten met pityriasis versicolor was het genezingspercentage in de itraconazolgroep (1 dd 200 mg gedurende zeven dagen) significant hoger dan in de placebogroep (94 versus 6%) [Hickman 1996].

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

Ter voorkoming van recidieven wordt in de literatuur ook wel geadviseerd maandelijks lokale behandeling te herhalen, bijvoorbeeld seleniumsulfideshampoo op de eerste en derde dag van de maand [Schwartz 2004] of gedurende zes maanden één dag per maand 2 dd 200 mg itraconazol oraal te gebruiken [Faergemann 2002]. Conclusie: de werkgroep adviseert voor de behandeling van pityriasis versicolor lokaal gebruik van een antimycoticum zoals seleniumsulfideshampoo 2,5% of een van de azolen. Bij frequente recidieven kan men kiezen voor orale behandeling met itraconazol.

#### Noot 20

##### Lokale behandeling van onychomycosen

In de Verenigde Staten en in een aantal Europese landen is amorolfine- en ciclopiroxnagellak op de markt, die een positief resultaat kan hebben bij de behandeling van onychomycosen. Voor ciclopiroxnagellak worden genezingspercentages van 34 tot 66% genoemd [Gupta 2000c]. In Nederland is dit middel niet verkrijgbaar. In ons land is wel miconazol in applicatievloeistof beschikbaar, maar er zijn geen onderzoeken gevonden waarin gekeken is naar de effectiviteit van dit middel bij een onychomycose.

Over de combinatie ureumcrème met een lokaal antimycoticum kan bij gebrek aan onderzoek evenmin een uitspraak worden gedaan.

#### Noot 21

##### Bijwerkingen van orale antimycotica

Itraconazol en terbinafine zijn veilige middelen, mits rekening wordt gehouden met de (relatieve) contra-indicaties. Bijwerkingen van terbinafine zijn in de regel mild en lijken niet veel af te wijken van die van itraconazol [Darkes 2003]. Bij het gebruik van terbinafine komen vooral gastro-intestinale klachten voor [Aronson 2006]. Een hinderlijke bijwerking is smaakverlies, maar dit is doorgaans reversibel. In een door de fabrikant gesponsord postmarketingonderzoek naar het gebruik van terbinafine rapporteerde 0,4% van de meer dan 25.000 patiënten een reversibele

smaakverandering [Hall 1997]. Voorbijgaande leverenzymstoornissen komen voor bij ongeveer 4% van de patiënten [Van der Schroeff 1992]. In zeldzame gevallen zijn ook ernstige leverproblemen beschreven; enkele patiënten maakten een hepatitis door waarbij een levertransplantatie noodzakelijk was. Het betreft echter zeer zeldzame bijwerkingen die in case reports beschreven zijn [Aronson 2006]. Dat is ook het geval bij de soms ernstige huidreacties die in samenhang met het gebruik van terbinafine beschreven zijn [Aronson 2006]. Incidentiecijfers hierover zijn niet bekend.

Bij itraconazol komen vooral gastro-intestinale bijwerkingen voor. Ook bij dit middel kunnen in zeldzame gevallen ernstige reacties optreden, waaronder decompensatio cordis en leverschade [College ter beoordeling van geneesmiddelen 2007, Aronson 2006].

Wanneer terbinafine of itraconazol langer dan een maand wordt gebruikt, adviseren de fabrikanten vooraf de leverfuncties te controleren. Patiënten met een pre-existente leveraandoening hebben een verhoogd risico op leverschade. Bij hen zijn deze middelen gecontra-indiceerd. Onderzoek naar dosering en duur van de behandeling laat niet zien dat bij een kortere behandeling minder bijwerkingen optreden [Crawford 2002].

De werkgroep concludeert dat beide middelen over het algemeen een mild bijwerkingenprofiel hebben, maar dat er in zeldzame gevallen ernstige reacties kunnen optreden. In samenspraak met de patiënt moet een afweging worden gemaakt van het risico en het nut van de behandeling. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om bij symptomen die bij de hierboven beschreven bijwerkingen passen, contact met de voorschrijver op te nemen.

#### Noot 22

##### Interacties van orale antimycotica

Zowel terbinafine als itraconazol kan aanleiding geven tot geneesmiddeleninteracties. Klinisch relevante interacties van terbinafine met onder meer cimetidine en rifampicine zijn bekend [Stockley 2002]. Terbinafine remt het cytochroom 2D6 in de lever. Daardoor kan het de plasmaspiegels beïnvloeden van sommige tricyclische antidepressiva en MAO-remmers [College ter beoordeling van geneesmiddelen 2007]. Ook bij het gebruik van itraconazol geldt dat met verschillende geneesmiddelen interacties kunnen ontstaan. Itraconazol remt het cytochroom 3A4. Een aantal geneesmiddelen die via dit iso-enzym gemetaboliseerd worden, zoals sertindol, pimozide, lovastatine, simvastatine en ergotalkaloiden, is gecontra-indiceerd tijdens het gebruik van itraconazol. Daarnaast wordt bij verschillende stoffen geadviseerd de plasmaspiegels te vervolgen, zoals bij orale anticoagulantia, hiv-protaseremmers, digoxine en carbamazepine [College ter beoordeling van geneesmiddelen 2007]. Dit overzicht is niet volledig.

#### Noot 23

##### Orale behandeling van onychomycosen

Zowel itraconazol als terbinafine is effectief bij de behandeling van onychomycosen. De huisarts kan kiezen uit behandeling met terbinafine 250 mg continu gedurende drie maanden, itraconazol 200 mg continu gedurende drie maanden en een pulskuur met itraconazol. In het laatste geval wordt 400 mg itraconazol per dag gedurende één week gegeven, gevolgd door een behandelingsvrij interval van drie weken. In totaal wordt driemaal één week behandeld. Uit een meta-analyse van RCT's gepubliceerd tussen 1966 tot 2002 leek geen duidelijk verschil naar voren te komen tussen pulsbehandeling en continue behandeling met itraconazol van een onychomycose van de tenen. De follow-up varieerde van 36 tot 72 weken. Itraconazol puls (zes onderzoeken; n = 318) resulteerde in 63 ± 7% van de gevallen in mycologische genezing (zowel negatieve KOH als kweek) en itraconazol continu

(zeven onderzoeken; n = 1131) in 59 ± 5% van de gevallen. Bij terbinafine continu (achttien onderzoeken; n = 993) daarentegen zag men genezing in 76 ± 3% van de gevallen [Gupta 2004a]. Ook twee kleinere meta-analyses gaven aan dat wat de mycologische genezing betreft, bij een onychomycose terbinafine de voorkeur verdient [Crawford 2002].

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

Bij een onychomycose van de vingers is behandeling met itraconazol eerste keus, omdat de mycose vaak het gevolg is van een candida-infectie (zie noot 1). Terbinafine is in vitro minder werkzaam bij een candida-infectie (zie noot 16). Er is echter weinig klinisch onderzoek gedaan naar de effectiviteit van orale antimycotica bij onychomycosen veroorzaakt door *Candida*. In een klinisch onderzoek bij negentien patiënten met een chronisch paronychium door *Candida* en een candidaonychomycose bleek geen statistisch significant verschil tussen orale behandeling gedurende drie maanden met terbinafine of placebo [Roberts 1992b]. In een klein open onderzoek bij zestien patiënten met een onychomycose veroorzaakt door *Candida* was in de terbinafinegroep 34% genezen en in de itraconazolgroep 41% [Warshaw 2005].

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

Conclusie: indien tot behandeling van onychomycosen aan de tenen wordt overgegaan, adviseert de werkgroep terbinafine vanwege het betere effect op langere termijn. Bij onychomycosen aan de vingers heeft itraconazol de voorkeur omdat terbinafine bij candida-infecties minder werkzaam lijkt te zijn.

#### Noot 24

##### Behandeling van tinea capitis en andere diepe mycosen

Om verspreiding te voorkomen kan men contactpersonen een lokale behandeling met povidonjoodoplossing, ketoconazolhoofdgel of seleniumsulfideshampoo adviseren [Timen 1999, Pomeranz 1999]. Ook wordt geadviseerd voorwerpen niet gezamenlijk te gebruiken en beddengoed of kleding goed te reinigen en/of te desinfecteren [Bosman 1997]. Bij verscheidene gevallen op een school of kinderdagverblijf kan de GGD ingeschakeld worden voor contactopsporing. Terbinafine is geregistreerd voor de behandeling van tinea capitis, zowel bij volwassenen als bij kinderen vanaf 15 kg. In het algemeen is bij infecties met *T. tonsurans* een behandeling van twee tot vier weken voldoende [Gupta 2004b, Fleece 2004, Friedlander 2002, Jahangir 1998, Haroon 1996]. Bij infecties met *M. canis* wordt een behandeling van zes tot acht weken geadviseerd [Gupta 2004b].

Itraconazol is in Nederland niet geregistreerd voor de behandeling van tinea capitis bij kinderen. Het geeft vergelijkbare resultaten als behandeling met terbinafine, maar er is weinig onderzoek naar gedaan [Jahangir 1998]. Griseofulvine is uit de handel en is niet meer geregistreerd. Het is uitsluitend verkrijgbaar via de apotheek bij gespecialiseerde bedrijven. Behandeling met griseofulvine wordt in Nederland in de huisartsenpraktijk nog maar weinig toegepast. In de tweede lijn wordt het middel soms nog wel gebruikt, mede omdat het effectiever zou zijn bij de behandeling van microsporinfecties.

Uit een meta-analyse van RCT's naar griseoful-

vine versus terbinafine bleek dat bij infecties met *Trichophyton* een behandeling met terbinafine gedurende twee tot vier weken even effectief is als een behandeling met griseofulvine gedurende zes tot acht weken (genezingspercentages 44-94%). Er werd slechts één onderzoek gevonden naar de effectiviteit van griseofulvine bij microsporumiecties (n = 134; 100% microsporumiecties; cure rate griseofulvine 88%, cure rate terbinafine 64,2%) [Fleece 2004]. Hoe vaak tinea capitis in Nederland door *M. canis*

wordt veroorzaakt, is niet geheel duidelijk (zie noot 1). In dierproeven is gebleken dat griseofulvine carcinogeen, foetotoxisch en teratogeen is. De meest voorkomende bijwerkingen zijn hoofdpijn (50% van de gebruikers, kan ernstig zijn), maag-darmstoornissen en overgevoeligheidsreacties. Daarnaast kunnen door het middel ook enkele zeldzame ernstige bijwerkingen ontstaan [Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie 2007].

Vergelijkend onderzoek naar de effectiviteit van orale antimycotica bij de andere diepe mycosen werd niet gevonden. Conclusie: griseofulvine is moeizaam verkrijgbaar en niet geregistreerd. Het is bij microsporumiecties mogelijk effectiever, maar de onderbouwing hiervan is matig. Bij de behandeling van diepe dermatomycosen kiest de werkgroep bovenstaande feiten in combinatie met het bijwerkingenprofiel voor terbinafine.

## Literatuur

- Bij verwijzingen naar NHG-producten: zie [www.nhg.org](http://www.nhg.org).
- Alston SJ, Cohen BA, Braun M. Persistent and recurrent tinea corporis in children treated with combination antifungal/corticosteroid agents. *Pediatrics* 2003;111:201-3.
- Aly R, Fisher G, Katz I, Levine N, Lookingbill DP, Lowe N, et al. Ciclopirox gel in the treatment of patients with interdigital tinea pedis. *Int J Dermatol* 2003;42 Suppl 1:29-35.
- Aronson JK. Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions. 15th ed. Oxford: Elsevier, 2006.
- Bagatell FK. A prospective study of bifonazole 1% cream in the once-daily management of tinea corporis/cruris. *Adv Ther* 1986;3:294-300.
- Bell-Syer SE, Hart R, Crawford F, Torgerson DJ, Tyrrell W, Russell I. Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003584.
- Bergstresser PR, Elewski B, Hanifin J, Leshner J, Savin R, Shupack J, et al. Topical terbinafine and clotrimazole in interdigital tinea pedis: a multicenter comparison of cure and relapse rates with 1- and 4-week treatment regimens. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:648-51.
- Bogaert H, Cordero C, Ollague W, Savin RC, Shalita AR, Zaias N. Multicenter double-blind clinical trials of ciclopirox olamine cream 1% in the treatment of tinea corporis and tinea cruris. *J Int Med Res* 1986;14:210-6.
- Bosman A, Van Duin JM, Vos D, Van de Knaap L, Van de Hoek M. Hoofdschimmel: een nieuw probleem? *Infectieziekten Bulletin* 1997;8:11-2.
- Boyko EJ, Ahroni JH, Cohen V, Nelson KM, Heagerty PJ. Prediction of diabetic foot ulcer occurrence using commonly available clinical information: the Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 2006;29:1202-7.
- College ter beoordeling van geneesmiddelen. CBG. 2007. <http://www.cbg-meb.nl/NL/prod-info/index.htm>, geraadpleegd op maart 2007.
- Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen. *Farmacotherapeutisch Kompas* 2007. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen. <http://www.fk.cvz.nl/>, geraadpleegd op maart 2007.
- Crawford F, Hart R, Bell-Syer S, Torgerson D, Young P, Russell I. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD001434.
- Crawford F, Young P, Godfrey C, Bell-Syer SE, Hart R, Brunt E, et al. Oral treatments for toenail onychomycosis: a systematic review. *Arch Dermatol* 2002;138:811-6.
- Daniel CR III, Elewski BE. The diagnosis of nail fungus infection revisited. *Arch Dermatol* 2000;136:1162-4.
- Darkes MJ, Scott LJ, Goa KL. Terbinafine: a review of its use in onychomycosis in adults. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:39-65.
- Del Palacio A, Ortiz FJ, Perez A, Pazos C, Garau M, Font E. A double-blind randomized comparative trial: eberconazole 1% cream versus clotrimazole 1% cream twice daily in Candida and dermatophyte skin infections. *Mycoses* 2001;44:173-80.
- De Kock CA, Sampers GH, Knottnerus JA. Diagnosis and management of cases of suspected dermatomycosis in The Netherlands: influence of general practice based potassium hydroxide testing. *Br J Gen Pract* 1995;45:349-51.
- Detandt M, Noland N. Fungal contamination of the floors of swimming pools, particularly subtropical swimming paradises. *Mycoses* 1995;38:509-13.
- Effendy I, Lecha M, Feuilhade de Chauvin M, Di Chiacchio N, Baran R. Epidemiology and clinical classification of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19 Suppl 1:8-12.
- Elewski BE, Hay RJ. Update on management of onychomycosis: highlights of the third annual international summit on cutaneous antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 1996;23:305-13.
- Elewski BE, Haley HR, Robbins CM. The use of 40% urea cream in the treatment of moccasin tinea pedis. *Cutis* 2004;73:355-7.
- Ellis DH. Diagnosis of onychomycosis made simple. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:S3-S8.
- Erbagci Z. Topical therapy for dermatophytoses: should corticosteroids be included? *Am J Clin Dermatol* 2004;5:375-84.
- Evans EG, Dodman B, Williamson DM, Brown GJ, Bowen RG. Comparison of terbinafine and clotrimazole in treating tinea pedis. *BMJ* 1993;307:645-7.
- Faergemann J. Management of seborrheic dermatitis and pityriasis versicolor. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:75-80.
- Faergemann J, Gupta AK, Al MA, Abanami A, Shareeah AA, Marynissen G. Efficacy of itraconazole in the prophylactic treatment of pityriasis (tinea) versicolor. *Arch Dermatol* 2002;138:69-73.
- Fleece D, Gaughan JP, Aronoff SC. Griseofulvin versus terbinafine in the treatment of tinea capitis: a meta-analysis of randomized, clinical trials. *Pediatrics* 2004;114:1312-5.
- Foster KW, Ghannoum MA, Elewski BE. Epidemiologic surveillance of cutaneous fungal infection in the United States from 1999 to 2002. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:748-52.
- Friedlander SF, Aly R, Krafchik B, Blumer J, Honig P, Stewart D, et al. Terbinafine in the treatment of *Trichophyton* tinea capitis: a randomized, double-blind, parallel-group, duration-finding study. *Pediatrics* 2002;109:602-7.
- GGD Midden Nederland. *Persoonlijke mededeling*; juni 2006.
- Ghannoum MA, Hajjeh RA, Scher R, Konnikov N, Gupta AK, Summerbell R, et al. A large-scale North American study of fungal isolates from nails: the frequency of onychomycosis, fungal distribution, and antifungal susceptibility patterns. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:641-8.
- Ghannoum M, Isham N, Hajjeh R, Cano M, Al-Hawasli F, Yearick D, et al. Tinea capitis in Cleveland: survey of elementary school students. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:189-93.
- GIP/College voor zorgverzekeringen. *Geneesmiddelen*. [www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl), geraadpleegd oktober 2007.
- Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, Watteel GN, Summerbell RC. Prevalence and epidemiology of unsuspected onychomycosis in patients visiting dermatologists' offices in Ontario, Canada – a multicenter survey of 2001 patients. *Int J Dermatol* 1997;36:783-7.
- Gupta AK, Konnikov N, MacDonald P, Rich P, Rodger NW, Edmonds MW, et al. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey. *Br J Dermatol* 1998;139:665-71.
- Gupta AK, Tabora P, Tabora V, Gilmour J, Rachlis A, Salit I, et al. Epidemiology and prevalence of onychomycosis in HIV-positive individuals. *Int J Dermatol* 2000a;39:746-53.
- Gupta AK, Gupta MA, Summerbell RC, Cooper EA, Konnikov N, Albreski D, et al. The epidemiology of onychomycosis: possible role of smoking and peripheral arterial disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000b;14:466-9.
- Gupta AK, Joseph WS. Ciclopirox 8% nail lacquer in the treatment of onychomycosis of the toenails in the United States. *J Am Podiatr Med Assoc* 2000c;90:495-501.
- Gupta AK, Bluhm R, Summerbell R. Pityriasis versicolor. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:19-33.
- Gupta AK, Ryder JE, Johnson AM. Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2004a;150:537-44.
- Gupta AK, Cooper EA, Ryder JE, Nicol KA, Chow M, Chaudhry MM. Optimal management of fungal infections of the skin, hair, and nails. *Am J Clin Dermatol* 2004b;5:225-37.
- Gupta AK, Skinner AR, Cooper EA. Evaluation of the efficacy of ciclopirox 0.77% gel in the treatment of tinea pedis interdigitalis (dermatophytosis complex) in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Dermatol* 2005;44:590-3.
- Hall M, Monka C, Krupp P, O'Sullivan D. Safety of oral terbinafine: results of a postmarketing surveillance study in 25,884 patients. *Arch Dermatol* 1997;133:1213-9.
- Haroon TS, Hussain I, Aman S, Jahangir M, Kazmi AH, Sami AR, et al. A randomized double-blind comparative study of terbinafine for 1, 2 and 4 weeks in tinea capitis. *Br J Dermatol* 1996;135:86-8.
- Havu V, Brandt H, Heikkilä H, Hollmen A, Oksman R, Rantanen T, et al. Continuous and intermittent itraconazole dosing schedules for the treatment of onychomycosis: a pharmacokinetic comparison. *Br J Dermatol* 1999;140:96-101.
- Hay RJ, Robles W, Midgley G, Moore MK. Tinea capitis in Europe: new perspective on an old problem. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:229-33.
- Hay RJ, Moore MK. *Rook's textbook of dermatology*. 7th ed, volume 2, chapter 31. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 2004.
- Hickman JG. A double-blind, randomized, placebo-controlled evaluation of short-term treatment with oral itraconazole in patients with tinea versicolor. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:785-7.

- Higgins EM, Fuller LC, Smith CH. Guidelines for the management of tinea capitis. British Association of Dermatologists. *Br J Dermatol* 2000;143:53-8.
- Hubbard TW, De Triquet JM. Brush-culture method for diagnosing tinea capitis. *Pediatrics* 1992;90:416-8.
- Hubbard TW. The predictive value of symptoms in diagnosing childhood tinea capitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:1150-3.
- Jahangir M, Hussain I, Ul Hasan M, Haroon TS. A double-blind, randomized, comparative trial of itraconazole versus terbinafine for 2 weeks in tinea capitis. *Br J Dermatol* 1998;139:672-4.
- Jones HE, Reinhardt JH, Rinaldi MG. Acquired immunity to dermatophytes. *Arch Dermatol* 1974a;109:840-8.
- Jones HE, Reinhardt JH, Rinaldi MG. Immunologic susceptibility to chronic dermatophytosis. *Arch Dermatol* 1974b;110:213-20.
- Kokjohn K, Bradley M, Griffiths B, Ghannoum M. Evaluation of in vitro activity of ciclopirox olamine, butenafine HCl and econazole nitrate against dermatophytes, yeasts and bacteria. *Int J Dermatol* 2003;42 Suppl 1:11-7.
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. *Informatorium medicamentorum*. Den Haag: KNMP, 2007.
- Kuijpers AF, Tan CS. Schimmels en gisten gevonden bij mycologische onderzoek van huid- en nagelinfecties in Nederland, 1992-1993. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:1022-5.
- Kulac M, Acar M, Karaca S, Cetinkaya Z, Albayrak R, Haktanir A, et al. Venous insufficiency in patients with toenail onychomycosis. *J Ultrasound Med* 2005;24:1085-9.
- Lacroix C, Baspeyras M, De La Salmonière P, Benderdouche M, Couprie B, Accocheberry I, et al. Tinea pedis in European marathon runners. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:139-42.
- Mancianti F, Nardoni S, Corazza M, D'Achille P, Ponticelli C. Environmental detection of *Microsporum canis* arthrospores in the households of infected cats and dogs. *J Feline Med Surg* 2003;5:323-8.
- Nimura K, Niwano Y, Ishiduka S, Fukumoto R. Comparison of in vitro antifungal activities of topical antimicrobics launched in 1990s in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18:173-8.
- Nolting S, Rogalla K. Double-blind comparison of miconazole/corticosteroid combination versus miconazole in inflammatory dermatomycoses. *Int J Dermatol* 1995;34:125-8.
- NVDV (Nederlandse Vereniging van Dermatologie en Venereologie). Richtlijn dermatocorticosteroiden 2000. [http://www.huidarts.info/uploads/documenten/Richtlijn\\_Dermatocorticosteroiden.pdf](http://www.huidarts.info/uploads/documenten/Richtlijn_Dermatocorticosteroiden.pdf); geraadpleegd op 5 december 2007.
- Ortonne JP, Korting HC, Viguie-Vallanet C, Larnier C, Savaluny E. Efficacy and safety of a new single-dose terbinafine 1% formulation in patients with tinea pedis (athlete's foot): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:1307-13.
- Perea S, Ramos MJ, Garau M, Gonzalez A, Noriega AR, Del Palacio A. Prevalence and risk factors of tinea unguium and tinea pedis in the general population in Spain. *J Clin Microbiol* 2000;38:3226-30.
- Pomeranz AJ, Sabnis SS, McGrath GJ, Esterly NB. Asymptomatic dermatophyte carriers in the households of children with tinea capitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:483-6.
- Radetz WH. Fungal skin infections associated with animal contact. *Am Fam Physician* 1991;43:1253-6.
- Robbins JM. Treatment of onychomycosis in the diabetic patient population. *J Diabetes Complications* 2003;17:98-104.
- Roberts DT. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in the United Kingdom: results of an omnibus survey. *Br J Dermatol* 1992a;126 Suppl 39:23-7.
- Roberts DT, Richardson MD, Dwyer PK, Donegan PK. Terbinafine in chronic paronychia and candida onychomycosis. *J Dermatolog Treat* 1992b;3:39-42.
- Saez de Ocariz MM, Arenas R, Ranero-Juarez GA, Farrera-Esponda F, Monroy-Ramos E. Frequency of toenail onychomycosis in patients with cutaneous manifestations of chronic venous insufficiency. *Int J Dermatol* 2001;40:18-25.
- Sampers GH, Sturm AW. Antimycotica in de eerste lijn bij aandoeningen van huid en slijmvliezen. *Huisarts Wet* 1991;34:267-9.
- Sanchez JL, Torres VM. Double-blind efficacy study of selenium sulfide in tinea versicolor. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:235-8.
- Schwartz RA. Superficial fungal infections. *Lancet* 2004;364:1173-82.
- Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JB, Paul C, Billstein S, Evans EG. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study. *Arch Dermatol* 2002;138:353-7.
- Sigurgeirsson B, Steingrimsdottir O. Risk factors associated with onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:48-51.
- Sillevis Smitt JH, Van Everdingen JJE, Starink ThM, De Haan M. *Dermatovenereologie voor de eerste lijn*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2004.
- Staats CC, Korstanje MJ. Fungi die onychomycosis veroorzaken in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:2340-3.
- Stockley IH. Stockley's drug interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management. 6th ed. London: Pharmaceutical Press, 2002.
- Tanenbaum L, Anderson C, Rosenberg M, Dorr A. A new treatment for cutaneous candidiasis: sulconazole nitrate cream 1%. *Int J Dermatol* 1983;22:318-20.
- Tanuma H, Tanuma M, Abe M, Kume H. Usefulness of itraconazole (Astat) cream in the treatment of hyperkeratotic type tinea pedis. Comparative study of monotherapy and combination therapy with 10% urea ointment (Pastaron). *Mycoses* 2001;44:181-90.
- Timen A, Bovee L, Leentvaar-Kuijpers A, Peerbooms PG, Coutinho RA. Tinea capitis bij kinderen op de basisschoolleeftijd in Amsterdam Zuid-Oost: vooral Trichophyton tonsurans. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:24-7.
- Van de Lisdonk EH, Van den Bosch WJHM, Huygen FJA, Lagro-Janssen ALM. Ziekten in de huisartspraktijk. 3e dr. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2003.
- Van der Linden MW, Westert GP, De Bakker DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk: klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2004.
- Van der Schroeff JG, Cirkel PK, Crijns MB, Van Dijk TJ, Govaert FJ, Groeneweg DA, et al. A randomized treatment duration-finding study of terbinafine in onychomycosis. *Br J Dermatol* 1992;126 Suppl 39:36-9.
- Van Dijk E. Mycologisch onderzoek van huidziekten: de kweek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984;128:513-5.
- Van Vloten WA, Degreef HJ, Stolz E, Vermeer BJ, Willemze R. *Dermatologie en venereologie. 3e herziene dr.* Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2000.
- Vermeer BJ, Staats CC, Van Houwelingen JC. Terbinafine versus miconazole bij patiënten met tinea pedis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:1605-8.
- Warshaw EM, Nelson D, Carver SM, Zielke GR, Webster N, Lederle FA, et al. A pilot evaluation of pulse itraconazole vs terbinafine for treatment of Candida toenail onychomycosis. *Int J Dermatol* 2005;44:785-8.
- Weinberg JM, Koestenblatt EK, Tutrone WD, Tishler HR, Najarian L. Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:193-7.
- Wilcock M, Hartley J, Gould D. Inappropriate use of oral terbinafine in family practice. *Pharm World Sci* 2003;25:25-6.
- Williams JV, Honig PJ, McGinley KJ, Leyden JJ. Semiquantitative study of tinea capitis and the asymptomatic carrier state in inner-city school children. *Pediatrics* 1995;96:265-7.