

# Richtlijn Behandeling Voorhuidpathologie

## **INITIATIEF**

Nederlandse Vereniging voor Urologie

## **IN SAMENWERKING MET**

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Stichting Lichen Sclerosus

## **MET ONDERSTEUNING VAN**

Kennisinstituut van de Federatie van Medisch Specialisten

## **FINANCIERING**

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

**Colofon**

RICHTLIJN BEHANDELING VOORHUIDPATHOLOGIE

© 2019

Nederlandse Vereniging voor Urologie

Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT

030 282 32 18

[nvu@xs4all.nl](mailto:nvu@xs4all.nl)

[www.nvu.nl](http://www.nvu.nl)

**Alle rechten voorbehouden:**

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

## Inhoudsopgave

|   |     |
|---|-----|
| Samenstelling van de werkgroep .....  | 4   |
| Algemene inleiding .....  | 5   |
| Verantwoording.....   | 7   |
| Module 1 Anamnese en Lichamelijk Onderzoek .....  | 14  |
| Module 2 Histologisch onderzoek.....  | 22  |
| Module 3 Inflammatoire voorhuidafwijking.....   | 39  |
| Module 4 Premaligne voorhuidafwijking .....   | 55  |
| Module 5a Phimosis: operatie versus medicatie.....  | 67  |
| Module 5b Phimosis: voorhuidsparende behandeling versus circumcisie.....                        | 90  |
| Module 5c Phimosis: corticosteroïde zalf - duur en regime behandeling .....                     | 105 |
| Module 6 Behandeling van paraphimosis.....  | 121 |
| Module 7 Aangeboren afwijkingen van de genitaliën en behandeling van<br>voorhuidpathologie..... | 128 |
| Module 8 Organisatie van Zorg.....  | 132 |
| Bijlage 1: Verslag Invitational Conference .....  | 134 |

## **Samenstelling van de werkgroep**

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

- Dr. J.H.M. (Jan) Blom, uroloog, niet praktiserend, Nederlandse Vereniging voor Urologie, (voorzitter)
- Dr. M.R. (Michael) van Balken, uroloog, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem, Nederlandse Vereniging voor Urologie
- Drs. M.I. (Menuhin) Lampe, uroloog MC Leeuwarden en Sionsberg, Leeuwarden en Dokkum, Nederlandse Vereniging voor Urologie
- Dr. A.B. (Alexander) Stillebroer, uroloog (kinderen), Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen, Nederlandse Vereniging voor Urologie
- Drs. L. (Lineke) Dogger, arts maatschappij en gezondheid, opleider/ adviseur Netherlands School of Public & Occupational Health, Utrecht, AJN Jeugdartsen Nederland
- Prof. dr. V.A. (Victor) de Ridder, chirurg, SFG Rotterdam, Rotterdam, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Dr. M.C. (Marius) van den Heuvel, patholoog, Universitair Medisch Centrum Groningen en Pathologie Friesland, Groningen en Friesland, Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Dr. K.D. (Koen) Quint, dermatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum en Roosevelt Kliniek, Leiden, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie
- Prof. Dr. M. (Martine) de Vries, Hoogleraar medische ethiek Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

### Klankbordgroep

- E. (Ellen) Swanborn, voorzitter van de Stichting Lichen Sclerosus, Nieuwerkerk a/d IJssel, Stichting Lichen Sclerosus

### Met ondersteuning van

- Dr. I.M. (Irina) Mostovaya, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. S.N. (Stefanie) Hofstede, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

## Algemene inleiding

### Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Op 1 november 1996 werd door de algemene ledenvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU) de richtlijn "Diagnostiek en Behandeling Voorhuidpathologie" geautoriseerd. Deze richtlijn was geschreven door en voor urologen en betrof voornamelijk de indicaties, de perioperatieve maatregelen en de diverse vormen van operatieve behandeling van de voorhuid, alsmede de complicaties ervan. Niet-chirurgische behandelingen werden er niet in beschreven. Een belangrijke reden om die richtlijn te schrijven was de toegenomen mondigheid van de patiënt, de toegenomen kans op klachten en zelfs juridische procedures en de introductie van de WGBO, waarin de rechten van de patiënt waren vastgelegd.

Destijds vormden de circumcisies om niet-medische redenen (religieuze, cosmetische en hygiënische redenen) een belangrijk aandeel van de uitgevoerde ingrepen. In de loop van de tijd zijn de inzichten over de behandeling van voorhuidafwijkingen sterk veranderd. Er bestaat steeds meer de neiging om voorhuidafwijkingen medicamenteus te behandelen en de operatieve ingrepen worden steeds meer behoudend. Bovendien werden urologen steeds terughoudender om circumcisies om niet-medische redenen uit te voeren louter omdat de cliënt daarom vroeg. Daarnaast is in de loop van de tijd duidelijk geworden dat een multidisciplinaire richtlijn, liefst met inbreng van patiëntenverenigingen, completer is en op meer draagvlak in de maatschappij mag rekenen.

In 2004 werd door de overheid besloten dat per 1 januari 2005 de circumcisie uit het verzekerde pakket geschrapt zou worden, omdat er veel circumcisies met niet-medische indicatie werden uitgevoerd en -onterecht- bij de verzekeraars werden gedeclareerd als medisch. Tegen dit rigoureuze besluit maakten zowel urologen als patiënten bezwaar. Immers, voor patiënten met een medische indicatie werd de ingreep duur, omdat men zich aanvullend moest verzekeren of de ingreep zelf moest betalen.

Op 27 mei 2010 maakte de KNMG haar standpunt omtrent de niet-therapeutische circumcisie bij minderjarige jongens bekend. Aanleiding voor dat standpunt was de toenemende waarde die werd gehecht aan de rechten van kinderen. Het moest voor artsen relevant zijn dat kinderen gevrijwaard dienden te blijven van medische handelingen die geen therapeutisch of preventief doel dienden. Bovendien was er wel een uitgebreide maatschappelijke discussie en een strikt standpunt over de besnijdenis van meisjes, die terecht met genitale verminking wordt aangeduid, terwijl de jongensbesnijdenis als een geaccepteerde ingreep bleef toegelaten.

In 2013 heeft de toenmalige minister van VWS, mw. Edith Schippers, aangegeven onder voorwaarden de besnijdenis met medische indicatie weer in het basispakket op te nemen. Zij heeft toen het volgende aangegeven: *"In de media brengen urologen verschillende meningen naar voren over het aantal besnijdenissen dat vanwege medische noodzaak plaatsvindt. Daarom acht ik de totstandkoming van een eenduidige behandelrichtlijn essentieel. Ik roep de Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU) op hiertoe het initiatief te nemen. De verantwoordelijkheid voor het opstellen van een richtlijn ligt bij de beroepsgroep zelf en het is dus ook aan de beroepsgroep zelf op welke termijn een dergelijke richtlijn tot stand komt en in werking kan treden. In dit stadium waarin er nog geen eenduidige behandelrichtlijn is wat onder een medisch noodzakelijke besnijdenis valt en wat niet, kan ik geen enkele uitspraak doen over eventuele mogelijkheden om de toegang tot medisch noodzakelijke besnijdenissen te waarborgen."*

Hierop heeft de NVU een voorlopig standpunt geformuleerd, waarin de indicaties voor de circumcisie duidelijk omschreven werden. Op grond van dit standpunt werd door het Zorginstituut Nederland een positief advies aan de minister uitgebracht, zodat per 1 januari 2017 de ingreep weer in het basispakket valt. Echter, de eis lag nog wel voor om een formele richtlijn te schrijven.

### **Doel van de richtlijn**

De richtlijn heeft tot doel te komen tot een uniforme en zo mogelijk evidence based aanpak van de meest voorkomende voorhuidproblemen bij jongens en mannen. Dit betreft zowel de diagnostiek alsook de behandeling.

### **Afbakening van de richtlijn**

Deze richtlijn behandelt de volgende aandoeningen van de voorhuid:

1. Inflammatoire aandoeningen van de voorhuid.
2. Premaligne afwijkingen van de voorhuid.
3. Problemen bij een vernauwde voorhuid.

In overleg met de Werkgroep Oncologische Urologie (WOU) van de NVU is besloten het peniscarcinoom niet in deze richtlijn op te nemen, omdat daarvoor een adequate Europese richtlijn bestaat.

### **Beoogde gebruikers van de richtlijn**

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor jongens en mannen met voorhuidproblemen. Deze richtlijn geldt dus niet alleen voor urologen en chirurgen, maar ook voor dermatologen, kinder- en jeugdartsen, physician assistants, verpleegkundig specialisten en bij voorkeur ook voor huisartsen.

### **Definities en begrippen**

|                     |  |
|---------------------|--|
| <b>AJN</b>          | Jeugdartsen Nederland  |
| <b>BXO</b>          | Balanitis xerotica et obliterans   |
| <b>NVDV</b>         | Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie                 |
| <b>NVK</b>          | Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde                            |
| <b>NVP</b>          | Nederlandse Vereniging voor Pathologie                                   |
| <b>NVU</b>          | Nederlandse Vereniging voor Urologie                                     |
| <b>NVVH</b>         | Nederlandse Vereniging voor Heelkunde                                    |
| <b>Phimosis</b>     | Vernauwing van de opening van de voorhuid                                |
| <b>Paraphimosis</b> | Samentrekking en zwelling van de achter de eikel teruggetrokken voorhuid |
| <b>WOU</b>          | Werkgroep Oncologische Urologie  |

## **Verantwoording**

### **Methodologie richtlijnontwikkeling**

#### Geldigheid

Voor het beoordelen van de actualiteit van deze richtlijn is de werkgroep niet in stand gehouden. Uiterlijk in 2024 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Urologie of de modules van deze richtlijn nog actueel zijn. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De Nederlandse Vereniging voor Urologie is regiehouder van deze richtlijn en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

#### Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Urologie

#### Autorisatie

De richtlijn is geautoriseerd door:

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Stichting Lichen Sclerosus

#### Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten ([www.kennisinstituut.nl](http://www.kennisinstituut.nl)) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

### **Doel en doelgroep**

#### Doel

De richtlijn heeft tot doel te komen tot een uniforme en zo mogelijk evidence-based aanpak van de meest voorkomende voorhuidproblemen bij jongens en mannen. Dit betreft zowel de diagnostiek alsook de behandeling.

#### Doelgroep

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor jongens en mannen met voorhuidproblemen. Deze richtlijn geldt dus niet alleen voor urologen en chirurgen, maar ook voor dermatologen, kinder- en jeugdartsen, physician assistants, verpleegkundig specialisten en bij voorkeur ook voor huisartsen.

### Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2018 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met voorhuidpathologie te maken hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

### Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

| Wergroepid | Functie  | Nevenfuncties  | Gemelde belangen | Ondernomen actie |
|------------|--|--|------------------|------------------|
| Blom       | Uroloog niet praktiserend Lid Commissie Kwaliteit NVU  | St. Franciscus Gasthuis Rotterdam, commissie Dosieranalyse - betaald<br>R.K. Parochie St. Antonius & Cornelius Den Hoorn , Voorzitter pastoraantsgroep onbetaald<br>begeleiding statushouder onbetaald   | Geen             | Geen actie       |
| Dogger     | Opleider/adviseur NSPOH, eerste fase opleiding arts maatschappij en gezondheid profiel           | Geen   | Geen             | Geen actie       |
| De Ridder  | Algemeen chirurg en chirurg bij kinderen lid bestuur Nederlandse Vereniging Voor Kinderchirurgie | Hoogleraar Emergency and Logistics UMCU<br>Hoogleraar Pediatric Trauma UMCU  | Geen             | Geen actie       |
| Lampe      | Uroloog MCL Leeuwarden 6 dagdelen en Sionsberg Dokkum 2 dagdelen                                 | Geen   | Geen             | Geen actie       |
| Van Balken | Uroloog Rijnstate Ziekenhuis   | Opleider (onbetaald)<br>Voorzitter vakgroep (onbetaald)<br>Lid bestuur NVU (penningmeester 11, Bureau-verantwoordelijke) (vacatiegelden)<br>Lid Werkgroep Functionele Urologie en Reconstructieve Urologie NVU (vacatiegelden) Lid European Society for Female and Functional Urology EAU (onbetaald)<br>Lid Concilium Urologicum NVU (vacatiegelden)<br>Oprichter Aap-Noot-Nier (internationaal: Easy Peesy): vervaardigen medisch informatiemateriaal voor laaggeletterden (onbetaald) | Geen             | Geen actie       |
| Heuvel     | Patholoog Pathologie Friesland tevens  | Geen   | Geen             | Geen actie       |



|             |  |   |      |            |
|-------------|--|---|------|------------|
|             | voorzitter vakgroep part time detachering afdeling pathologie UMCG                         |   |      |            |
| Stillebroer | Uroloog (kinderen), UMCG   | Geen  | Geen | Geen actie |
| Quint       | Dermatoloog afdeling huidziekten LUMC (0.8 fte)<br>dermatoloog Roosevelt kliniek (0.2 fte) | Dermatoloog-adviseur SOAcare (betaald)<br>penningmeester Nederlandse vereniging Vulvopathologie (onbetaald)<br>bestuurslid Nederlandse vereniging Dermatopathologie (onbetaald)<br>bestuurslid Stichting voor historische microscopie (onbetaald) | Geen | Geen actie |
| De Vries    | Hoogleraar medische ethiek LUMC  | Kinderarts uc (betaald)<br>Lid gezondheidsraad (onbetaald)<br>Lid ZonMw commissie zwangerschap en geboorte (onbetaald)  | Geen | Geen actie |
| Swanborn    | Eigenaar Swanborn Illustratie  | Voorzitter van stichting lichen sclerosus (onbetaald)   | Geen | Geen actie |
| Mostovaya   | Senior adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medische Specialisten                     | Geen  | Geen | Geen actie |
| Hofstede    | Adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medische Specialisten                            | Geen  | Geen | Geen actie |

### Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door een afgevaardigde van de patiëntenvereniging de Stichting Lichen Sclerosus in de werkgroep. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de patiëntenvereniging Stichting Lichen Sclerosus.

### Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn (module) en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Het implementatieplan is te vinden bij de aanverwante producten. De werkgroep heeft besloten geen indicatoren te ontwikkelen bij de huidige richtlijn, omdat er of geen substantiële barrières konden worden geïdentificeerd die implementatie van de aanbeveling zouden kunnen bemoeilijken.

### Werkwijze

#### AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een evidence-based richtlijn tot stand komt wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

### Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. Tevens werden stakeholders uitgenodigd voor een knelpuntenbijeenkomst (Invitational conference). Vanwege het lage aantal aanmeldingen (één vanuit de V&VN, 2 vanuit de Stichting Lichen Sclerosus) is de bijeenkomst geannuleerd en een schriftelijke knelpuntenanalyse georganiseerd. Er is schriftelijk een knelpunt aangedragen door de V&VN (tabel 1). Na overleg met de Stichting Lichen Sclerosus is de voorzitter toegevoegd aan de klankbordgroep.

**Tabel 1 Schriftelijk aangedragen knelpunt**

| Vereniging | Knelpunt   |
|------------|--|
| V&VN       | Er moet adequate voorlichting worden gegeven over de behandelmethoden en het te verwachten resultaat hierbij. Vanzelfsprekend geldt dit voor alle typen behandelingen. Inclusief gevoelsstoornissen na circumcisie onder andere bij seksueel verkeer. Met enige regelmaat zijn er patiënten met problemen na bijvoorbeeld een circumcisie, waarbij er weinig huid beschikbaar is gebleven en de huid van het scrotum omhoog getrokken wordt bij erectie, waardoor bevredigende coïtus wordt belemmerd. |

Tevens werden stakeholders uitgenodigd voor een knelpuntenbijeenkomst (Invitational conference). Vanwege het lage aantal aanmeldingen (drie, IGZ, NVA en de Patiëntenfederatie) is de bijeenkomst geannuleerd. Gevraagd is schriftelijk op het raamwerk te reageren. Er zijn schriftelijk knelpunten aangedragen door NVKC, NVSHA, NVvH, NVZ en V&VN. Een verslag hiervan is opgenomen onder aanverwante producten. De werkgroep stelde vervolgens een long list met knelpunten op en prioriteerde de knelpunten op basis van: (1) klinische relevantie, (2) de beschikbaarheid van (nieuwe) evidence van hoge kwaliteit, (3) en de te verwachten impact op de kwaliteit van zorg, patiëntveiligheid en (macro)kosten.

### Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur conceptuitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

### Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekstrategie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met desbetreffende uitgangsvraag. De zoekstrategie voor de oriënterende zoekactie en patiëntenperspectief zijn opgenomen onder aanverwante producten.

### Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB) tabellen. De gebruikte RoB instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration: AMSTAR – voor systematische reviews; Cochrane - voor gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek; Newcastle-Ottawa - voor observationeel onderzoek; QUADAS II – voor diagnostisch onderzoek.

### Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

### Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

A) Voor interventievragen (vragen over therapie of screening)

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

| GRADE     | Definitie   |
|-----------|---|
| Hoog      | <ul style="list-style-type: none"><li>er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li><li>het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li></ul> |
| Redelijk* | <ul style="list-style-type: none"><li>er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li><li>het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li></ul>                   |
| Laag      | <ul style="list-style-type: none"><li>er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li><li>er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li></ul>                   |
| Zeer laag | <ul style="list-style-type: none"><li>er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li><li>de literatuurconclusie is zeer onzeker.</li></ul>   |

***\*in 2017 heeft het Dutch GRADE Network bepaald dat de voorkeursformulering voor de op een na hoogste gradering 'redelijk' is in plaats van 'matig'***

B) Voor vragen over diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose  
De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd eveneens bepaald volgens de GRADE-methode: GRADE-diagnostiek voor diagnostische vragen (Schünemann, 2008), en een generieke GRADE-methode voor vragen over schade of bijwerkingen, etiologie en prognose. In de gehanteerde generieke GRADE-methode werden de basisprincipes van de GRADE-methodiek toegepast: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van bewijskracht op basis van de vijf GRADE-criteria (startpunt hoog; downgraden voor risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias).

### Formuleren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de cruciale uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje Overwegingen.

### Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (patient values and preferences), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje Overwegingen.

### Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

### Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van Zorg.

### Indicatorontwikkeling

Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn heeft de werkgroep overwogen om interne kwaliteitsindicatoren te ontwikkelen om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Meer informatie over de methode van indicatorontwikkeling is op te vragen bij het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten. De werkgroep heeft besloten geen indicatoren te ontwikkelen bij de huidige richtlijn, omdat er of geen substantiële barrières konden worden geïdentificeerd die implementatie van de aanbeveling zouden kunnen bemoeilijken.

### Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is als aanbeveling in de bijlage Kennislacunes beschreven (onder aanverwante producten).

### Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

### **Literatuur**

- Brouwers, M. C., Kho, M. E., Browman, G. P., Burgers, J. S., Cluzeau, F., Feder, G., ... & Littlejohns, P. (2010). AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*, 182(18), E839-E842.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. [http://richtlijndatabase.nl/over\\_deze\\_site/over\\_richtlijnontwikkeling.html](http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html)
- Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van Medisch Specialisten.
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from [http://gdt.guidelinedevelopment.org/central\\_prod/\\_design/client/handbook/handbook.html](http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html).
- Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Brozek, J., Glasziou, P., Jaeschke, R., Vist, G. E., ... & Bossuyt, P. (2008). Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations: GRADE: Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ: British Medical Journal*, 336(7653), 1106.
- Wessels, M., Hielkema, L., & van der Weijden, T. (2016). How to identify existing literature on patients' knowledge, views, and values: the development of a validated search filter. *Journal of the Medical Library Association: JMLA*, 104(4), 320.

## Module 1 Anamnese en Lichamelijk Onderzoek

### Uitgangsvraag

Wat zijn de aandachtspunten bij de anamnese en lichamelijk onderzoek van een patiënt met voorhuidpathologie?

*De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:*

- Wat zijn de aandachtspunten bij de anamnese van een patiënt met voorhuidpathologie?
- Wat zijn de aandachtspunten bij het lichamelijk onderzoek van een patiënt met voorhuidpathologie?
- Waarin verschillen de anamnese en lichamelijk onderzoek van een kind met voorhuidpathologie van die van een volwassene?

### Inleiding

In deze module wordt besproken wat er bij de anamnese dient te worden uitgevraagd bij een patiënt met voorhuidpathologie, en waarop gelet dient te worden bij lichamelijk onderzoek. Daarnaast worden de aandachtspunten van een anamnese en lichamelijk onderzoek bij een kind belicht.

### Zoeken en selecteren

Er is geen literatuursearch verricht voor deze uitgangsvraag, omdat de werkgroep van mening is dat deze uitgangsvraag zich niet goed laat vangen door een literatuursearch.

### Samenvatting literatuur

Niet van toepassing. Er is geen literatuursearch verricht voor deze uitgangsvraag, omdat de werkgroep van mening is dat deze uitgangsvraag zich niet goed laat vangen door een literatuursearch.

### Conclusies

Niet van toepassing. Er is geen literatuursearch verricht voor deze uitgangsvraag, omdat de werkgroep van mening is dat deze uitgangsvraag zich niet goed laat vangen door een literatuursearch.

### Overwegingen

Bij anamnese en lichamelijk onderzoek wordt getracht om de oorzaak van de voorhuidpathologie te achterhalen en de ernst van de klachten in kaart te brengen. Een phimosis kan primair zijn, zonder tekenen van littekenvorming, of secundair (pathologisch) door verlittekening door bijvoorbeeld een balanitis xerotica et obliterans (BXO) oftewel lichen sclerosus van de voorhuid (en eventueel glans penis) (Riedmiller, 2001). Een ontsteking kan persistent of intermitterend aanwezig zijn. Ook de vernauwing kan soms in ernst wisselen. Een huidafwijking kan in de loop van de tijd veranderen en/of groeien.

Er is geen literatuursearch uitgevoerd voor deze uitgangsvraag, omdat deze vraag zich niet laat omvatten door een search. De aanbevelingen voor deze module worden geformuleerd op basis van de expert opinion van de werkgroep.

### Volwassenen

De werkgroep is van mening dat er bij de anamnese aandacht moet zijn voor: de zorgvraag:

- duur en ernst van de klachten;
- is er sprake van een primair of secundair probleem;

Richtlijn Behandeling Voorhuidpathologie  
Autorisatiefase augustus 2019

- zijn de klachten progressief;
- zijn er beperkingen in het functioneren (denk hierbij aan hygiëne, mictie en seksueel functioneren);
- Bij huidafwijkingen: zijn de stabiel of veranderd in de loop van de tijd.

Daarnaast dient er te worden besproken of er (eerder) sprake was van een ontsteking, of de patiënt eerder een behandeling heeft gehad voor dit probleem. Indien er eerder een medicamenteuze behandeling is toegepast, vraag na welke zalf er is gebruikt (stofnaam, dosering), hoe lang en hoe vaak en of het smeren adequaat is gebeurd. Cave: er wordt niet altijd een hormoonzalf voorgeschreven als eerste behandeling in de eerste lijn.

Lichamelijk onderzoek dient altijd te worden uitgevoerd bij patiënten met voorhuidpathologie. Bij lichamelijk onderzoek dient er aandacht te zijn voor de volgende zaken:

- Is een retractie van de voorhuid mogelijk is, en zo ja, tot hoever?
- Zit er een nauwe ring in de voorhuid?
- Zijn er adhesies tussen de voorhuid en de glans?
- Is de meatus zichtbaar? En zo ja, het aspect hiervan: is er sprake van een ontsteking of verlittekening? En wat is het kaliber van de meatus?
- Bij huidafwijkingen ook palpatie verrichten om eventueel invasieve groei te beoordelen.
- Bij verdenking maligne afwijking dient ook palpatie van de liezen op vergrote lymfeklieren plaats te vinden

### **Aanbevelingen**

#### Vraag bij de anamnese de volgende aspecten uit:

- Wat is de zorgvraag?
- Wat is de duur van de klachten?
- Wat is de ernst van de klachten?
- Is er sprake van een primair of secundair probleem?
- Zijn de klachten progressief?
- Heeft de patiënt beperkingen door de klachten? Vraag hierbij naar hygiëne, mictie en seksueel functioneren.
- Is er sprake van een ontsteking?
- Heeft de patiënt eerder een behandeling gehad voor deze voorhuidproblematiek? Zo ja, welke?
- Indien de patiënt in het verleden een lokale medicamenteuze behandeling heeft gehad, vraag na wel middel is gebruikt en hoe vaak en hoelang er adequaat gesmeerd is.
- Is er een huidafwijking? Is dit veranderd in de loop van de tijd?

#### Let bij lichamelijk onderzoek op de volgende aspecten:

- Is retractie van de voorhuid mogelijk? Zo ja, tot hoever?
- Is er sprake van een nauwe ring van de voorhuid?
- Is er sprake van adhesies tussen de voorhuid en de glans?
- Zijn er tekenen van Lichen Sclerosus?
- Is de meatus zichtbaar? Zo ja, hoe ziet deze eruit?
- Bij een huidafwijking: is er aanwijzing voor invasieve groei bij palpatie; zijn er vergrote klieren?

### Kinderen

Bij de geboorte hebben vrijwel alle mannelijke baby's een fysiologische phimosis. Tegen het einde van het eerste levensjaar is retractie van de voorhuid tot achter de sulcus coronarius van de glans mogelijk in ongeveer 50% van de jongentjes. Tegen de leeftijd van 3 jaar lukt dit bij 89% van de jongens. De incidentie van een phimosis is 8% in de groep van 6 tot 7 jaar en slechts 1% in de groep van 16 tot 18 jaar.

Aandachtspunten bij anamnese bij kinderen met voorhuidproblematiek zijn (naast de reeds genoemde punten bij volwassenen):

- Was retractie van de voorhuid eerder wel mogelijk?
- Treedt er ballonvorming op van de voorhuid ten tijde van mictie?
- Wat is de kracht van de urinestraal en/of is er sprake van persmictie?
- Is er een voorgeschiedenis van (recidiverende) balanitis of balanoposthitis?
- Is er een voorgeschiedenis van (recidiverende) urineweginfecties?
- Is er een voorgeschiedenis van paraphimosis ("Spaanse kraag")?

Bij lichamelijk onderzoek is de volgende punt te beoordelen (naast de reeds genoemde punten bij volwassenen):

- Is de voorhuid circulair gesloten (cave bij hypospadie ontbreekt een stukje voorhuid)?

### **Aanbeveling - Subgroep**

Houd bij het uitvoeren van anamnese en lichamelijk onderzoek bij kinderen rekening met de volgende zaken:

#### *Anamnese:*

- Was retractie van de voorhuid eerder wel mogelijk?
- Treedt ballonvorming van de voorhuid op ten tijde van mictie?
- Wat is de kracht van de urinestraal en/of is er sprake van persmictie?
- Is er een voorgeschiedenis van balanitis of balanoposthitis, urineweginfecties of paraphimosis?

#### *Lichamelijk onderzoek:*

- Let op de aanwezigheid van een hypospadie.

### **Literatuur**

Riedmiller, H., Androulakakis, P., Beurton, D., Kocvara, R., & Gerharz, E. (2001). EAU Guidelines on Paediatric Urology1. European urology, 40(5), 589-599.



## Geldigheid en Onderhoud

| Module <sup>1</sup>                | Regiehouder(s) <sup>2</sup> | Jaar van autorisatie | Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn <sup>3</sup> | Frequentie van beoordeling op actualiteit <sup>4</sup> | Wie houdt er toezicht op actualiteit <sup>5</sup> | Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling <sup>6</sup> |
|------------------------------------|-----------------------------|----------------------|--|--|---|---|
| Anamnese en lichamelijke onderzoek | NVU                         | 2019                 | 2024   | 5 jaar   | NVU   | Ontwikkelingen wetenschappelijk onderzoek                       |

---

<sup>1</sup> Naam van de module

<sup>2</sup> Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

<sup>3</sup> Maximaal na vijf jaar

<sup>4</sup> (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

<sup>5</sup> regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

<sup>6</sup> Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen  
Richtlijn Behandeling Voorhuidpathologie  
Autorisatiefase augustus 2019

## Bijlagen bij module 1

### Kennislacunes

Er zijn geen kennislacunes geformuleerd bij deze module.

### Indicatoren

Er zijn geen indicatoren geformuleerd bij deze module.

### Implementatieplan

| Aanbeveling   | Tijdspad voor implementatie:<br><1 jaar,<br>1 tot 3 jaar of<br>>3 jaar | Verwacht effect op kosten | Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad) | Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup> | Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup> | Verantwoordelijk en voor acties <sup>3</sup> | Overige opmerkingen |
|---|--|---------------------------|---|---|--|--|---------------------|
| <b>Vraag bij de anamnese de volgende aspecten uit:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Wat is de zorgvraag?</li><li>• Wat is de duur van de klachten?</li><li>• Wat is de ernst van de klachten?</li><li>• Is er sprake van een primair of secundair probleem?</li><li>• Zijn de klachten progressief?</li><li>• Heeft de patiënt beperkingen door de klachten? Vraag hierbij naar hygiëne, mictie en seksueel functioneren.</li><li>• Is er sprake van een ontsteking?</li></ul> | <1 jaar  | Geen                      | Kennis van richtlijn  | Gebrek aan Kennis                                   | Verspreiding richtlijn                               | NVU  |                     |

|   |         |      |                      |                   |                        |     |  |
|---|---------|------|----------------------|-------------------|------------------------|-----|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Heeft de patiënt eerder een behandeling gehad voor deze voorhuidproblematiek? Zo ja, welke?</li> <li>• Indien de patiënt in het verleden een lokale medicamenteuze behandeling heeft gehad, vraag na wel middel is gebruikt en hoe vaak en hoelang er adequaat gesmeerd is.</li> </ul> <p><b>Let bij lichamelijk onderzoek op de volgende aspecten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Is retractie van de voorhuid mogelijk? Zo ja, tot hoever?</li> <li>• Is er sprake van een nauwe ring van de voorhuid?</li> <li>• Is er sprake van adhesies tussen de voorhuid en de glans?</li> <li>• Zijn er tekenen van Lichen Sclerosus?</li> <li>• Is de meatus zichtbaar? Zo ja, hoe ziet deze eruit?</li> </ul> |         |      |                      |                   |                        |     |  |
| <p><b>Houd bij het uitvoeren van anamnese en lichamelijk onderzoek bij kinderen</b></p>   | <1 jaar | Geen | Kennis van richtlijn | Gebrek aan Kennis | Verspreiding richtlijn | NVU |  |

|   |  |  |  |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|--|--|--|
| <p><b>rekening met de volgende zaken:</b></p> <p><b>Anamnese:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Was retractie van de voorhuid eerder wel mogelijk?</li> <li>• Treedt ballonvorming van de voorhuid op ten tijde van mictie?</li> <li>• Wat is de kracht van de urinestraal en/of is er sprake van persmictie?</li> <li>• Is er een voorgeschiedenis van balanitis of balanoposthitis, urineweginfecties of paraphimosis?</li> </ul> <p><b>Lichamelijk onderzoek:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Let op de aanwezigheid van een hypospadie</li> </ul> |  |  |  |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|--|--|--|

<sup>1</sup> Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

<sup>2</sup> Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

<sup>3</sup> Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

**Evidencetabellen**

Geen evidencetabellen. Er is geen systematische search verricht.

**Exclusietabel**

Geen exclusietabel. Er is geen systematische search verricht.

**Zoekverantwoording**

Niet van toepassing. Er is geen literatuursearch verricht voor deze uitgangsvraag, omdat de werkgroep van mening is dat deze uitgangsvraag zich niet goed laat vangen door een literatuursearch.

## Module 2 Histologisch onderzoek

### Uitgangsvraag

Heeft histologisch onderzoek meerwaarde bij de diagnostiek van voorhuidafwijkingen?

### Inleiding

Behandeling van aandoeningen van de voorhuid geschiedt veelal op basis van diagnose stelling door anamnese en lichamelijk onderzoek. Histologisch onderzoek wordt verricht indien de klinische diagnose niet duidelijk is. In de huidige situatie wordt de aandoening, onafhankelijk van aard van deze aandoening, behandeld door de uroloog of dermatoloog. Het stellen van de juiste diagnose draagt bij verwijzing naar de meeste geschikte clinicus en meest geschikte behandeling van de aandoening. Ten aanzien van het diagnostische proces van aandoeningen van de voorhuid heeft de werkgroep zich de volgende vragen gesteld: Draagt histologisch onderzoek bij tot het stellen van de juiste diagnose bij voorhuidafwijkingen?

Om deze vraag te beantwoorden moeten de volgende subvragen worden beantwoord:

- Bij welke ziektebeelden draagt histologisch onderzoek bij aan het stellen van de juiste diagnose en wat zijn hierbij dan de percentages?
- Wat zijn daarnaast de percentages dat geen histologische diagnose gesteld kan worden?
- Is er literatuur waaruit blijkt dat de histologische diagnose afwijkt van de klinische diagnose en gaat het dan om specifieke dermatosen?

### Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Draagt histologisch onderzoek bij tot het stellen van de juiste diagnose bij voorhuidafwijkingen?

P: (patiënten) patiënten (mannen en jongens) met een voorhuidafwijking;

I: (interventie) pathologisch onderzoek;

C: (controle) klinische diagnose;

O: (outcome) in welke ziektegevallen/percentages leidt pathologie onderzoek bij peniele dermatosen tot diagnose. Zo ja bij welke ziektebeelden en wat zijn hierbij dan de percentages? Wat zijn percentages dat er geen PA diagnose gesteld kan worden. In welke mate is de pathologie diagnose afwijkend van de klinische diagnose. Heeft het verschil tussen histologische en klinische diagnose consequenties voor de therapie? Wederom gaat het dan om specifieke dermatosen?

### Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte verschil in histologische diagnose en klinische diagnose alsmede histologisch onderzoek als primair diagnosticum voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

### Per uitkomstmaat

De werkgroep definieerde resultaten duidend op al dan niet toegevoegde waarde van histologisch onderzoek bij het stellen van de diagnose als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

### Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 21 oktober 2018 met relevante zoektermen gezocht naar de meerwaarde van pathologisch onderzoek bij de diagnostiek van voorhuidafwijkingen. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 345 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- Studies voldoen aan de PICO.
- Studies gepubliceerd vanaf 1990.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 13 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 7 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 6 studies definitief geselecteerd.

### Resultaten

Zes onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

## **Samenvatting literatuur**

### Beschrijving studies

Alle onderzoeken zijn observationele studies. Hillman (1992) is een prospectieve studie, de overige 4 studies zijn retrospectief (Bochove-Overgaauw, 2009; Samuel, 2010; Safir, 2015; Shah, 2015; Naji, 2013).

**Hillman** (1992) beschreef histopathologisch onderzoek en vergeleek dit met de initiële klinische diagnose bij mannen (n=60) met persisterende dermatosen die niet reageren op behandeling of waarvan de diagnose onzeker was.

### Resultaten

Histologische bevindingen waren bij 20 patiënten (33%) die een biopsie kregen in overeenstemming met de initiële klinische diagnose. Lichen sclerosus was in 7 van de 9 (78%) cases gediagnostiseerd voorafgaand aan de biopsie. HPV-infectie 7 (50%) van de 14 cases, niet specifieke dermatose in 5 (31 %) van de 16 cases en lichen planus in 1 (25%) van de 4 cases. Bij 4 biopten (7%) toonden afwijkingen passend bij peniele intra-epitheliale neoplasie (PIN) gevonden, zonder dat klinisch sprake was van suspectie voor deze afwijking.

**Samuel** (2010) is een retrospectieve studie van mannen tussen de 19 en 82 jaar met laesies (n=401) waarvan de bevindingen van routinematig pathologisch onderzoek bij circumcisie worden beschreven (n=115 biopten bij onzekere diagnose 28%) en vergeleken met de klinische (differentiaal) diagnose.

### Resultaten

In 52% van het pathologisch onderzoek werd één van diagnoses uit de differentiaaldiagnose bevestigd, in 22% werd de klinische diagnose bevestigd, in 19% werd een niet vooraf gediagnosticeerde bevinding gedaan. Er is niet beschreven welke specifieke dermatosen het betrof.

**Safir** (2015) vergeleek de indicatie voor circumcisie (benigne versus maligne) met de bevindingen na routinematig pathologisch onderzoek bij volwassenen (n=225).

#### Resultaten

De indicatie benigne aandoening was in alle gevallen in overeenstemming met de bevindingen van het pathologisch onderzoek. In de groep met een benigne indicatie voor circumcisie (n=209) zijn de volgende indicaties gerapporteerd: phimosis (n=161, 77%), paraphimosis (n=20, 9,6%), inflammatoire aandoening (balanitis en/of balanoposthitis) (n=53, 25,4%), pijn/ongemak (n=18, 8,6%). Op basis van pathologisch onderzoek werd in 38% van de patiënten een normale voorhuid (zonder pathologische bevindingen) gerapporteerd, bij 53% een inflammatoire aandoening en in 26% fibrosis.

Van de 16 diagnosen van een maligne aandoening, was het histologisch onderzoek in 9 (56%) gevallen in overeenstemming met de initiële diagnose en in 7 (44%) gevallen bleek er geen sprake van maligniteit op basis van het histologisch onderzoek.

**Shah** (2015) is een retrospectieve studie bij volwassenen (n=147) die de bevindingen beschrijft van routinematig pathologisch onderzoek bij circumcisie. De meest voorkomende klinische indicaties voor circumcisie waren phimosis of paraphimosis. Patiënten met verdenking op maligniteit werden geëxcludeerd. Histologisch onderzoek werd in 69% (101 van de 147 patiënten) uitgevoerd.

#### Resultaten

De indicatie voor circumcisie bij deze patiënt was phimosis. Op basis van pathologisch onderzoek werden er bij 21 patiënten (21%) geen afwijkingen gerapporteerd en bij 58 (58%) patiënten werden inflammatoire aandoeningen (toename van ontstekingscellen of balanitis) gerapporteerd. Bij een restgroep van 21 % van de gevallen betrof een groep circumcisiés met als diagnose onder meer fibrose, hyperkeratose, condyloma accuminatum en lichen sclerosus. Deze resultaten werden niet vergeleken met de indicatie voor circumcisie. Er werd bij histologisch onderzoek 1 case (1%) gerapporteerd met peniele carcinoma in situ.

**Naji** (2013) is een retrospectieve analyse van medische registratie en pathologische bevindingen van circumcisie bij jongens (2 tot 12 jaar oud) op medische indicatie (n=52) of vanwege religieuze overwegingen (n=60).

#### Resultaten

De indicaties voor circumcisie waren phimosis (n=36; 69%), balanoposthitis (n=15; 29%) en paraphimosis (n=1; 2%). In deze groep werd op basis van histologisch onderzoek 8 cases van BXO gerapporteerd waarvan vijf gevallen van een vroege fase van de ziekte - In drie patiënten was dit in overeenstemming met de initiële klinische diagnose en bij vijf (15%) patiënten was dit niet vooraf gediagnosticeerd.

**Bochove-Overgaauw** (2009) is een retrospectieve studie van histologische bevindingen na circumcisie op medische indicatie (persisterende phimosis na behandeling met corticosteroiden) bij kinderen (1 tot 16 jaar) (n=135).

#### Resultaten

Bij 37/135 (29%) van de patiënten werd op basis van pathologische evaluatie BXO vastgesteld. Bij 19/37 (51%) kwam dit overeen met de klinische diagnose, bij 18/37 (49%) was de diagnose phimosis (n=15) of balanitis (n=3).



### Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op observationeel onderzoek en derhalve laag. De bewijskracht is verlaagd met 1 niveau gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie) en met 2 niveaus gezien de indirectheid (zowel de uitkomstmaat als de patiëntenpopulatie voldoen niet volledig aan de PICO) naar 'zeer laag'. Informatie over de verandering van diagnose is een indirecte uitkomstmaat, omdat dit nog geen informatie over de behandeling of de uitkomst voor de patiënt geeft. Deze uitkomsten zijn niet gerapporteerd in de geïncludeerde studies.

### **Conclusies**

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| <b>Ze<br/>er<br/>laag<br/>GRADE</b> | Bij mannen met persisterende dermatosen die niet reageren op behandeling of waarvan de klinische diagnose onzeker was, bleek 33% van de histologische bevindingen in overeenstemming met de initiële klinische diagnose.<br><br><i>Bronnen: (Hillman, 1992)</i>   |
| <b>Ze<br/>er<br/>laag<br/>GRADE</b> | Bij jongens met circumcisie op medische indicatie (phimosis) werd bij 18 jongens (13%) niet vooraf gediagnosticeerde BXO geconstateerd op basis van pathologisch onderzoek<br><br><i>Bronnen: (Bochove-Overgaauw, 2009)</i>   |
| <b>Ze<br/>er<br/>laag<br/>GRADE</b> | Bij mannen met laesies waarbij de klinische diagnose onzeker was, week het histologisch onderzoek in 19% van de cases af van de initiële klinische diagnose.<br><br><i>Bronnen: (Samuel, 2010)</i>  |
| <b>Ze<br/>er<br/>laag<br/>GRADE</b> | Bij mannen die circumcisie ondergingen bleek de klinische diagnose benigne aandoening in alle gevallen in overeenstemming met het histologisch onderzoek.<br><br>Van de groep met een maligne diagnose, was het histologisch onderzoek in 56% in overeenstemming en werd bij 44% op basis van histologisch onderzoek geen maligniteit gerapporteerd.<br><br><i>Bronnen: (Safir, 2015)</i> |
| <b>Ze<br/>er<br/>laag<br/>GRADE</b> | Bij volwassenen die routinematig pathologisch onderzoek ondergingen na circumcisie met een niet-maligne indicatie werd bij 1 patiënt (1%) niet gediagnosticeerde CIS gerapporteerd.<br><br><i>Bronnen: (Safir, 2015)</i>  |

### **Overwegingen**

Literatuur over de (toegevoegde) waarde van histologisch onderzoek bij voorhuidpathologie is beperkt aanwezig en geduid als 'zeer laag' bewijsniveau volgens de GRADE-methodiek. De studies zijn observationeel van opzet met weinig patiënten in de diverse studies. De conclusies die getrokken kunnen worden zijn daarbij ook niet eenduidig. De enige conclusie die getrokken kan worden is dat histologisch onderzoek mogelijk van waarde kan zijn bij

diagnosestelling van voorhuidpathologie. Voldoende bewijs om de boven gestelde vragen te kunnen beantwoorden is echter niet beschikbaar.

De beschikbare literatuur beschrijft dat niet alle voor maligniteit verdachte laesies daadwerkelijk (pre)maligne zijn. Anderzijds worden histologisch bewezen premaligniteit in een laag percentage beschreven bij klinisch niet verdachte of zichtbare afwijkingen.

Deze laatste groep patiënten kunnen delay van diagnose krijgen indien histologisch onderzoek niet standaard meer verricht wordt.

De werkgroep beoogt met deze richtlijn een leidraad te geven voor diagnosestelling en de hieruit voortvloeiende eventuele verwijzing alsmede optimale behandeling van voorhuidpathologie.

Op basis van het gebrekkige bewijs in de literatuur en de expert opinion van de werkgroep, dient na een circumcisie het histologisch onderzoek niet standaard uitgevoerd te worden.

Wanneer de diagnose onduidelijk is, en de behandelwijze afhankelijk is van de diagnose, kan pathologisch onderzoek wel bijdragend zijn aan het behandelbeleid.

Bij ouderen waarbij een circumcisie ondanks niet operatieve therapie toch noodzakelijk is, en er geen zichtbare afwijkingen aan penis te zien is, is histologisch onderzoek van de voorhuid te overwegen gezien zeer laaggradig bewijs in de literatuur voor onverwachte diagnoses.

Bij jongeren en ouderen waarbij een circumcisie ondanks niet operatieve therapie toch noodzakelijk is, en er zichtbare afwijkingen aan penis te zien is, is pathologisch onderzoek van de voorhuid aan te raden ondanks zeer laaggradig bewijs in de literatuur voor onverwachte diagnoses.

### **Aanbevelingen**

Voer histologisch onderzoek van de voorhuid niet standaard uit na een circumcisie.

Overweeg histologisch onderzoek bij zichtbare afwijkingen.

#### Aanbeveling - Subgroep: *verdenking maligniteit*

Voor het diagnosticeren van (pre) maligniteit wordt histologisch onderzoek (nog) altijd beschouwd als de gouden standaard.

Verricht histologisch onderzoek bij patiënten met verdenking op (pre)maligniteit.

#### Aanbeveling - Subgroep: *kinderen*

Bij kinderen waarbij een circumcisie ondanks niet operatieve therapie toch noodzakelijk is, en er geen zichtbare afwijkingen aan penis te zien zijn, is naar mening van de werkgroep pathologisch onderzoek van de voorhuid niet noodzakelijk.

Verricht geen histologisch onderzoek na circumcisie bij kinderen zonder zichtbare afwijkingen aan de penis.

## Literatuur

- Bochove-Overgaauw, D.M., Gelders, W., De Vylder, A.M. (2009). Routine biopsies in pediatric circumcision: (non) sense? J Pediatr Urol., 5(3):178-80. doi: 10.1016/j.jpuro.2008.11.008. PMID: 19138882.
- Hillman, R.J., Walker, M.M., Harris, J.R., Taylor-Robinson, D. (1992). Penile dermatoses: a clinical and histopathological study. Genitourin Med., 68(3):166-9. PMID: 1607192.
- Naji, H., Jawad, E., Ahmed, H.A., Mustafa, R. (2013). Histopathological examination of the prepuce after circumcision: Is it a waste of resources? Afr J Paediatr Surg, 10:164-166.
- Safir, I.J., Amar, P., Patel, Moore, B.P., Patil, D., Bellott-McGrath, G., Osunkoy, A.O., Issaac, M.M., (2015). The Value of Pathological Examination of the Foreskin Following Circumcision. Urology Practice, 2(4): 149-153.
- Samuel, M., Brady, M., Tenant-Flowers, M., Taylor, C. (2010) Role of penile biopsy in the diagnosis of penile dermatoses. Int J STD AIDS, 21(5):371-2. doi: 10.1258/ijsa.2010.009568. PMID: 20498111.
- Shah, V.S., Jung, N.L., Lee, D.K., Nepple, K.G. (2015). Does Routine Pathology Analysis of Adult Circumcision Tissue Identify Penile Cancer? Urology, 85(6):1431-1434. doi: 10.1016/j.urology.2014.12.065. PMID: 25872693.

## Geldigheid en Onderhoud

| Module <sup>1</sup>    | Regi houder(s) <sup>2</sup> | Jaar van autorisatie | Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn <sup>3</sup> | Frequentie van beoordeling op actualiteit <sup>4</sup> | Wie houdt er toezicht op actualiteit <sup>5</sup> | Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling <sup>6</sup> |
|------------------------|-----------------------------|----------------------|--|--|---|---|
| Histologisch Onderzoek | NVVP, NVU                   | 2019                 | 5 jaar   | 5 jaar   | NVVP  | Nieuwe literatuur ten aanzien van gestelde search               |

---

<sup>1</sup> Naam van de module

<sup>2</sup> Regi houder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regi houders)

<sup>3</sup> Maximaal na vijf jaar

<sup>4</sup> (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

<sup>5</sup> regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

<sup>6</sup> Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen  
Richtlijn Behandeling Voorhuidpathologie  
Autorisatiefase augustus 2019

## Bijlagen bij module 2

### Kennislacunes

Draagt histologisch onderzoek bij tot het stellen van de juiste diagnose bij ontstekingsprocessen en (in situ) neoplasie van de voorhuid?

### Indicatoren

Er zijn geen indicatoren ontwikkeld bij deze module.

### Implementatieplan

| Aanbeveling  | Tijdspad voor implementatie:<br><1 jaar,<br>1 tot 3 jaar of<br>>3 jaar | Verwacht effect op kosten | Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad) | Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup> | Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup> | Verantwoordelijken voor acties <sup>3</sup> | Overige opmerkingen |
|--|--|---------------------------|---|---|--|---|---------------------|
| Voer histologisch onderzoek van de voorhuid niet standaard uit na een circumcisie. Overweeg histologisch onderzoek is bij zichtbare afwijkingen. | <1 jaar  | Geen                      | Kennis van richtlijn  | Gebrek aan Kennis                                   | Verspreiding richtlijn                               | NVU, NVDV, NVP                              |                     |
| Verricht histologisch onderzoek bij patiënten met verdenking op (pre)maligniteit.  | <1 jaar  | Geen                      | Kennis van richtlijn  | Gebrek aan Kennis                                   | Verspreiding richtlijn                               | NVU, NVDV, NVP                              |                     |
| Verricht geen histologisch onderzoek na circumcisie bij kinderen zonder zichtbare afwijkingen aan de penis.                                      | <1 jaar  | Geen                      | Kennis van richtlijn  | Gebrek aan Kennis                                   | Verspreiding richtlijn                               | NVU, NVDV, NVP                              |                     |

<sup>1</sup> Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

<sup>2</sup> Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

<sup>3</sup> Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

## Evidencetabellen

Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

| Study reference<br>(first author, year of publication) | Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? <sup>1</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? <sup>2</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome? <sup>3</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? <sup>4</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) |
|--|---|---|---|---|
| Safir, 2015  | Unlikely  | Unlikely  | Unlikely  | Likely  |
| Shah, 2015   | Unlikely  | Unlikely  | Unlikely  | Unlikely  |
| Naji, 2013   | Unlikely  | Unlikely  | Unlikely  | Likely  |
| Samuel, 2010   | Unlikely  | Unlikely  | Unlikely  | Likely  |
| Bochove-Overgaauw                                      | Unlikely  | Unlikely  | Unlikely  | Likely  |
| Hilmann, 1992  | Unlikely  | Unlikely  | Unlikely  | Likely  |

1. Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.
2. Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.
3. Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.

| Study reference         | Study characteristics   | Patient characteristics <sup>2</sup>  | Intervention (I)       | Comparison / control (C) <sup>3</sup> | Follow-up | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>  | Comments |   |  |                       |         |         |                         |         |        |                         |        |       |          |        |       |                 |       |       |  |
|-------------------------|---|---|------------------------|---------------------------------------|-----------|--|----------|---|--|-----------------------|---------|---------|-------------------------|---------|--------|-------------------------|--------|-------|----------|--------|-------|-----------------|-------|-------|--|
| Safir, 2015             | Type of study: Observational, retrospective cohort<br><br>Setting and country: AVAMC, US<br><br>Funding and conflicts of interest: Not reported | <u>Inclusion criteria:</u><br>Adult circumcision<br><br><u>Exclusion criteria:</u><br>-<br><br><u>N total at baseline:</u><br>N=225<br><br><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u><br>Age, year, mean (range): 57 (23-97)<br><br>Groups comparable at baseline?<br>- | Histological diagnosis | Initial clinical diagnosis            | -         | <b>Preoperative impression benigne: n=209</b><br>Histopathology concordant: n=209 (100%)<br>Histopathology inconcordant: n=0<br><br><b>Preoperative impression malignant: n=16</b><br>Histopathology concordant: n= 9 (56%)<br>Histopathology inconcordant: n= 7 (44%)<br><br><b>Benigne indication circumcision:</b><br>Phimosis (161, 77%)<br>Paraphimosis (20, 9,6%)<br>Inflammation (balantitis and/or pothitis) (53, 25,4%)<br>Penile discomfort (18, 8,6%)<br><br>Histological findings:<br>normal foreskin (without documented pathological findings): 38%<br>inflammation: 53%<br>and/or fibrosis 26%<br>BXO: n=5<br>LSA: n=2                                  |          |   |  |                       |         |         |                         |         |        |                         |        |       |          |        |       |                 |       |       |  |
| Shah, 2015              | Type of study: Observational, retrospective cohort<br><br>Setting and country: Single center, US  | <u>Inclusion criteria:</u><br>adult patients (age ≥18 years)<br><br>who underwent   | Histological diagnosis | Indication for circumcision           | -         | Frequency of indications for circumcision<br><b>Total Number in Cohort (% of Total)</b><br><table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><b>Cases Without Pathology Samples (% of Total)</b></th> <th><b>Cases With Pathology Samples (% of Total)</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Phimosis/paraphimosis</td> <td>70 (48)</td> <td>16 (34)</td> </tr> <tr> <td>Pain during intercourse</td> <td>14 (10)</td> <td>6 (13)</td> </tr> <tr> <td>Difficulty in urination</td> <td>13 (9)</td> <td>2 (4)</td> </tr> <tr> <td>Elective</td> <td>12 (8)</td> <td>4 (9)</td> </tr> <tr> <td>Pain/discomfort</td> <td>8 (5)</td> <td>2 (4)</td> </tr> </tbody> </table> |          | <b>Cases Without Pathology Samples (% of Total)</b> | <b>Cases With Pathology Samples (% of Total)</b> | Phimosis/paraphimosis | 70 (48) | 16 (34) | Pain during intercourse | 14 (10) | 6 (13) | Difficulty in urination | 13 (9) | 2 (4) | Elective | 12 (8) | 4 (9) | Pain/discomfort | 8 (5) | 2 (4) | The group without pathology was significantly younger (P <.05), by |
|                         | <b>Cases Without Pathology Samples (% of Total)</b>   | <b>Cases With Pathology Samples (% of Total)</b>  |                        |                                       |           |  |          |   |  |                       |         |         |                         |         |        |                         |        |       |          |        |       |                 |       |       |  |
| Phimosis/paraphimosis   | 70 (48)   | 16 (34)   |                        |                                       |           |  |          |   |  |                       |         |         |                         |         |        |                         |        |       |          |        |       |                 |       |       |  |
| Pain during intercourse | 14 (10)   | 6 (13)  |                        |                                       |           |  |          |   |  |                       |         |         |                         |         |        |                         |        |       |          |        |       |                 |       |       |  |
| Difficulty in urination | 13 (9)  | 2 (4)   |                        |                                       |           |  |          |   |  |                       |         |         |                         |         |        |                         |        |       |          |        |       |                 |       |       |  |
| Elective                | 12 (8)  | 4 (9)   |                        |                                       |           |  |          |   |  |                       |         |         |                         |         |        |                         |        |       |          |        |       |                 |       |       |  |
| Pain/discomfort         | 8 (5)   | 2 (4)   |                        |                                       |           |  |          |   |  |                       |         |         |                         |         |        |                         |        |       |          |        |       |                 |       |       |  |

|                              |   |  |                        |                             |   |   |                              |       |       |       |           |       |       |       |                     |       |       |       |                       |       |       |       |                  |       |       |       |         |       |       |       |                          |       |       |       |                |     |         |          |   |
|------------------------------|---|--|------------------------|-----------------------------|---|---|------------------------------|-------|-------|-------|-----------|-------|-------|-------|---------------------|-------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|-------|------------------|-------|-------|-------|---------|-------|-------|-------|--------------------------|-------|-------|-------|----------------|-----|---------|----------|---|
|                              | <p>Funding and conflicts of interest:<br/>Financial Disclosure:<br/>The authors declare that they have no relevant financial interests.</p> | <p>surgery for circumcision</p> <p><u>Exclusion criteria:</u><br/>Cases where carcinoma was suspected</p> <p><u>N total at baseline:</u><br/>N=101</p> <p>foreskin tissue was sent for pathology analysis was 69% (101 of 147).</p> <p><u>Important prognostic factors:</u><br/>Age, years, median: 30</p> <p>Groups comparable at baseline? -</p> |                        |                             |   | <table border="0"> <tr> <td>Bleeding/irritation/swelling</td> <td>8 (5)</td> <td>3 (7)</td> <td>5 (5)</td> </tr> <tr> <td>Balanitis</td> <td>5 (3)</td> <td>2 (4)</td> <td>3 (3)</td> </tr> <tr> <td>Recurrent infection</td> <td>5 (3)</td> <td>3 (7)</td> <td>2 (2)</td> </tr> <tr> <td>Dermatologic/cosmetic</td> <td>4 (3)</td> <td>2 (4)</td> <td>2 (2)</td> </tr> <tr> <td>Peyronie disease</td> <td>4 (3)</td> <td>3 (7)</td> <td>1 (1)</td> </tr> <tr> <td>Hygiene</td> <td>3 (2)</td> <td>3 (7)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Reduction of cancer risk</td> <td>1 (1)</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (1)</td> </tr> <tr> <td>Overall number</td> <td>147</td> <td>46 (31)</td> <td>101 (69)</td> </tr> </table> <p><b>Pathology findings:</b><br/>penile carcinoma in situ: n=1 (1%)<br/>No abnormality: n=21 (21%)<br/>specimens with increased inflammatory cells or balaniti: n=58 (58%).</p> | Bleeding/irritation/swelling | 8 (5) | 3 (7) | 5 (5) | Balanitis | 5 (3) | 2 (4) | 3 (3) | Recurrent infection | 5 (3) | 3 (7) | 2 (2) | Dermatologic/cosmetic | 4 (3) | 2 (4) | 2 (2) | Peyronie disease | 4 (3) | 3 (7) | 1 (1) | Hygiene | 3 (2) | 3 (7) | 0 (0) | Reduction of cancer risk | 1 (1) | 0 (0) | 1 (1) | Overall number | 147 | 46 (31) | 101 (69) | <p>a 2-sample unpaired t test, with 52% being 30 years or younger, whereas only 27% were 30 years or younger in the group where pathology was obtained.</p> |
| Bleeding/irritation/swelling | 8 (5)   | 3 (7)  | 5 (5)                  |                             |   |   |                              |       |       |       |           |       |       |       |                     |       |       |       |                       |       |       |       |                  |       |       |       |         |       |       |       |                          |       |       |       |                |     |         |          |   |
| Balanitis                    | 5 (3)   | 2 (4)  | 3 (3)                  |                             |   |   |                              |       |       |       |           |       |       |       |                     |       |       |       |                       |       |       |       |                  |       |       |       |         |       |       |       |                          |       |       |       |                |     |         |          |   |
| Recurrent infection          | 5 (3)   | 3 (7)  | 2 (2)                  |                             |   |   |                              |       |       |       |           |       |       |       |                     |       |       |       |                       |       |       |       |                  |       |       |       |         |       |       |       |                          |       |       |       |                |     |         |          |   |
| Dermatologic/cosmetic        | 4 (3)   | 2 (4)  | 2 (2)                  |                             |   |   |                              |       |       |       |           |       |       |       |                     |       |       |       |                       |       |       |       |                  |       |       |       |         |       |       |       |                          |       |       |       |                |     |         |          |   |
| Peyronie disease             | 4 (3)   | 3 (7)  | 1 (1)                  |                             |   |   |                              |       |       |       |           |       |       |       |                     |       |       |       |                       |       |       |       |                  |       |       |       |         |       |       |       |                          |       |       |       |                |     |         |          |   |
| Hygiene                      | 3 (2)   | 3 (7)  | 0 (0)                  |                             |   |   |                              |       |       |       |           |       |       |       |                     |       |       |       |                       |       |       |       |                  |       |       |       |         |       |       |       |                          |       |       |       |                |     |         |          |   |
| Reduction of cancer risk     | 1 (1)   | 0 (0)  | 1 (1)                  |                             |   |   |                              |       |       |       |           |       |       |       |                     |       |       |       |                       |       |       |       |                  |       |       |       |         |       |       |       |                          |       |       |       |                |     |         |          |   |
| Overall number               | 147   | 46 (31)  | 101 (69)               |                             |   |   |                              |       |       |       |           |       |       |       |                     |       |       |       |                       |       |       |       |                  |       |       |       |         |       |       |       |                          |       |       |       |                |     |         |          |   |
| Naji, 2013                   | Type of study: Observational, retrospective   | <u>Inclusion criteria:</u>   | Histological diagnosis | Indication for circumcision | - | <p><b>Histopathological examinations</b></p> <p>Group circumcision medical indication:</p>  |                              |       |       |       |           |       |       |       |                     |       |       |       |                       |       |       |       |                  |       |       |       |         |       |       |       |                          |       |       |       |                |     |         |          |   |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  | <p>Cohort</p> <p>Setting and country:<br/>Sweden/Iraq</p> <p>Funding and conflicts of interest:<br/>Not reported</p> | <p>The study group consisted of 52 boys that were circumcised for medical indications, while the control group consisted of 60 boys who underwent circumcision for religious belief.</p> <p><u>N total at baseline:</u><br/>N=112</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u><br/><i>Age, years, mean [range]:</i><br/>6 (2-12)</p> <p>Indication for circumcision :<br/>Phimosis: n=36<br/>Recurrent balanoposthitis : n=15<br/>Paraphimosis: n=1</p> |  |  |  | <p>Balanitis xerotica obliterans (BXO): 8/52 (15%), n=5 no initial clinical diagnosis<br/>Chronic inflammation: n= 7<br/>minimal inflammation and oedema: n=15<br/>normal preputial pathology: n=22.</p> <p>Group circumcision religious beliefs:<br/>chronic inflammation: n=3<br/>acute inflammation with cellular oedema: n=3</p> |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|



|                          |   |  |                        |   |   |  |  |
|--------------------------|---|--|------------------------|---|---|--|--|
|                          |   | Groups comparable at baseline?<br>-  |                        |   |   |  |  |
| Samuel, 2010             | Type of study: Observational , retrospective cohort<br><br>Setting and country: dedicated penile dermatosis clinic, UK<br><br>Funding and conflicts of interest: Not reported | <u>Inclusion criteria:</u><br>Cases presenting with penile lesions<br><br><u>Exclusion criteria:</u><br>-<br><br><u>N total at baseline:</u><br>Total: n=401<br>Biopsy: N=115 (28%)<br><br><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u><br>Age, years [range]: 40 [19-82]<br><br>Groups comparable at baseline?<br>- | Histological diagnosis | Initial clinical diagnosis              | - | 52% firm diagnosis from range of DD<br>22% clinically suspected diagnoses confirmed<br>19% unsuspected clinical diagnosis confirmed<br>7% biopsy constituted treatment   |  |
| Bochove-Overgaauw , 2009 | Type of study: Observational retrospective cohort   | <u>Inclusion criteria:</u><br>boys underwent a circumcision on medical   | Histological diagnosis | Physical examination/clinical suspicion | - | Pathological evaluation:<br>BXO: N= 37/135 (27%)<br>no abnormalities: n= 62/135 (46%)<br>chronic inflammation without evidence of BXO: n= 31/135 (23%)<br>foreskin fibrosis : n= 3/135<br>lichen ruber planus: n=2/135 |  |

|  |   |   |  |  |   |  |
|--|---|---|--|--|---|--|
|  | <p>Setting and country:<br/>The Netherlands</p> <p>Funding and conflict of interest:<br/>'None'</p> | <p>grounds, and the circumcised foreskin was send for histological analysis. The indication for surgery was phimosis that did not resolve after application of topical steroids.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u><br/>Religious circumcisions were excluded from this study if there were no signs of pathological phimosis.</p> <p><u>N total at baseline:</u><br/>N=135</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u><br/>Age, years, mean (range)<br/>6.5 (1- 16)</p> |  |  | <p>the physical examination matched the pathology in 19/37 boys with histopathological evidence of BXO (51%).<br/>In the remaining 18 boys with histological evidence of BXO there was no clinical suspicion of the condition (49% false negative physical examination); phimosis was described in 15 boys and balanitis in three boys.</p> |  |
|--|---|---|--|--|---|--|

|              |  |   |                       |                            |   |  |  |
|--------------|--|---|-----------------------|----------------------------|---|--|--|
|              |  | Groups comparable at baseline =   |                       |                            |   |  |  |
| Hilman, 1992 | <p>Type of study: Observational , prospective cohort</p> <p>Setting and country: central London teaching hospital, UK</p> <p>Funding and conflicts of interest: Not reported</p> | <p><u>Inclusion criteria:</u><br/>men with persistent penile dermatoses which did not respond to treatment, or of which the diagnosis was in doubt and the clinician felt that biopsy would be helpful in establishing the diagnosis.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u><br/>Patients were asked to avoid any specific local treatment to the area for a minimum of two weeks prior to assessment.</p> | Histological findings | Initial clinical diagnosis | - | <p><b>Histological findings consistent with initial clinical diagnosis:</b><br/>n=20 (33%) of patients undergoing biopsy.</p> <p><b>Diagnoses accurate prior to biopsy:</b><br/>N= 7/9 (78%) Lichen sclerosus<br/>N= 7/14 (50%) wart virus infection<br/>N= 5/16 (31%) non specific dermatosis<br/>N= 1/4 (25%) lichen planus</p> <p>Biopsies with evidence of PIN, which had not been suspected prior to biopsy: N=4 (7%)</p> |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  | <u>N total at baseline:</u><br>N=60<br><br><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u><br>Age, years<br>[range]<br>Penile biopsy<br>36.0 [22.5-65.1]<br><br>Groups comparable at baseline?<br>- |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

**Notes:**

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures.**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders).**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls.**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders.**

## Zoekverantwoording

|  |                        |
|--|------------------------|
| <b>Uitgangsvraag: Heeft histologisch onderzoek meerwaarde bij de diagnostiek van inflammatoire penisafwijkingen?</b> |                        |
| Database(s): Medline, Embase   | Datum: 21 oktober 2018 |
| Periode: > 1990  | Talen: Engels          |

| Database                              | Zoektermen   | Totaal |
|---------------------------------------|--|--------|
| Medline (OVID)<br>1990 – oktober 2018 | <p>1 exp *PENIS/ or exp *Penile Diseases/ or penis.ti. or penile.ti. (41248)</p> <p>2 exp INFLAMMATION/ or exp Skin Diseases/ or exp Neoplasms/ or (inflammat* or skin or dermatos* or neoplas*).ti,ab. (4762607)</p> <p>3 exp *DIAGNOSIS/ or exp *PATHOLOGY/ or exp *HISTOLOGY/ or exp *BIOPSY/ or diagnos*.ti. or patholog*.ti. or histolog*.ti. or biops*.ti. or histopatho*.ti. (3090172)</p> <p>4 1 and 2 and 3 (1100)</p> <p>5 limit 4 to (english language and yr="1990 -Current") (693)</p> <p>6 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psyclit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (371232)</p> <p>7 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1796581)</p> <p>8 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3056254)</p> <p>9 5 and 6 (13)</p> <p>10 5 and 7 (61)</p> <p>11 10 not 9 (58)</p> <p>12 5 and 8 (255)</p> <p>13 12 not 9 not 11 (215)</p> <p>14 9 or 11 or 13 (286)</p> <p>= 286</p> | 345    |
| Embase (Elsevier)                     | <p>('penis'/exp/mj OR 'penis disease'/exp/mj OR penis:ti OR penile:ti)</p> <p>AND</p> <p>('inflammation'/exp OR 'inflammatory disease'/exp OR 'skin disease'/exp OR 'neoplasm'/exp OR inflammat*:ti,ab OR skin:ti,ab OR dermatos*:ti,ab OR neoplas*:ti,ab)</p> <p>AND</p> <p>('diagnosis'/exp/mj OR 'pathology'/exp/mj OR 'histology'/exp/mj OR 'biopsy'/exp/mj OR diagnos*:ti OR patholog*:ti OR histolog*:ti OR biops*:ti OR histopatho*:ti)</p> <p>AND</p> <p>[english]/lim AND [1990-2018]/py NOT 'conference abstract':it</p> <p><i>Gebruikte filters:</i></p> <p>Systematic Reviews:</p> <p>('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)</p> <p>= 16</p>   |        |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | <p>Randomized Controlled Trials:<br/> ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it<br/> = 65</p> <p>Observationele studies:<br/> 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)<br/> = 59</p> <p>= 140</p> |  |
|--|--|--|

## Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

| Auteur en jaartal | Redenen van exclusie  |
|-------------------|---|
| Fortier, 2018     | Voldoet niet aan de PICO  |
| Lacarrubba, 2018  | Voldoet niet aan de PICO  |
| Sultan, 2018      | Voldoet niet aan de PICO  |
| Irkilata, 2016    | Voldoet niet aan de PICO  |
| Leijte, 2009      | Voldoet niet aan de PICO  |
| Neuhaus, 1999     | Case report   |
| Nicolau, 1997     | Voldoet niet aan de PICO  |
| -Naji 2013        | Resultaten niet van belang als antwoord voor gestelde zoekvraag |

## Module 3 Inflammatoire voorhuidafwijking

### Uitgangsvraag

Wat zijn de (on)gunstige effecten van een medicamenteuze behandeling van een inflammatoire voorhuidafwijking, in vergelijking met afwachtend beleid of een andere medicamenteuze behandeling (corticosteroïden, indifferente lokale therapie, retinoïnezuur analogen, calcinurineremmers) of een operatieve behandeling?

### Inleiding

Voor inflammatoire aandoeningen van de voorhuid zijn diverse therapieën voorhanden. Hieronder vallen meerdere medicamenteuze behandelingen, maar ook het verwijderen van de voorhuid. Momenteel is echter onduidelijk of medicamenteuze therapie superieur is aan niet behandelen, een operatieve behandeling of dat de ene medicamenteuze behandeling beter is dan de andere.

### Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

#### PICO 1

Wat zijn de (on)gunstige effecten van verschillende medicamenteuze behandelingen van een inflammatoire voorhuidafwijking?

- P: (patiënten) mannen, jongens met een inflammatoire voorhuidafwijking;  
I: (interventie) medicamenteuze behandeling;  
C: (comparison) andere medicamenteuze behandeling;  
O: (outcomes) recidieven, tevredenheid, herbehandeling, succespercentages, complicaties, therapietrouw.

#### PICO 2

Wat zijn de (on)gunstige effecten van medicamenteuze behandeling van een inflammatoire voorhuidafwijking in vergelijking met afwachtend beleid?

- P: (patiënten) mannen, jongens met een inflammatoire voorhuidafwijking;  
I: (interventie) medicamenteuze behandeling;  
C: (comparison) afwachten;  
O: (outcomes) recidieven, tevredenheid, herbehandeling, succespercentages, complicaties, therapietrouw.

#### PICO 3

Wat zijn de (on)gunstige effecten van medicamenteuze behandeling van een inflammatoire voorhuidafwijking in vergelijking met een operatie?

- P: (patiënten) mannen, jongens met een inflammatoire voorhuidafwijking;  
I: (interventie) medicamenteuze behandeling;  
C: (comparison) operatie;  
O: (outcomes) recidieven, tevredenheid, herbehandeling, succespercentages, complicaties, therapietrouw.

### Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte succespercentages en recidieven voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en tevredenheid, complicaties en therapietrouw voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten. De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

### Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 18 oktober 2018 met relevante zoektermen gezocht naar studies die voldeden aan de PICO's. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 645 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerd onderzoek of observationeel vergelijkend onderzoek waarin patiënten met een inflammatoire aandoening participeerden en waarin er een vergelijking is gemaakt tussen verschillende medicamenteuze behandelingen, afwachtend beleid of operatie. Daarnaast moest tenminste één van bovenstaande uitkomstmaten zijn gerapporteerd.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 42 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 39 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 3 studies definitief geselecteerd.

### Resultaten

Drie onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

### **Samenvatting literatuur**

*PICO 1: Wat zijn de (on)gunstige effecten van verschillende medicamenteuze behandelingen van een inflammatoire voorhuidafwijking?*

Er werden geen studies geïnccludeerd die voldeden aan deze PICO.

*PICO 2: Wat zijn de (on)gunstige effecten van medicamenteuze behandeling van een inflammatoire voorhuidafwijking in vergelijking met afwachtend beleid?*

### Beschrijving studies

Er werden 3 gerandomiseerde gecontroleerde trials geïnccludeerd (Ioannides, 2010; Georgala, 2007; Kiss, 2001) die verschillende medicamenteuze behandelingen vergeleken met placebo.

**Ioannides** (2010) is een dubbelblinde RCT bij volwassen patiënten (n=52) met ernstige langdurige lichen sclerosus. Behandeling gedurende 20 weken met retinoïnezuur (acitretine) werd vergeleken met placebo. De primaire uitkomstmaat was een totale klinische score, gebaseerd op symptomen en kenmerken van de aandoening.

De studie van **Georgala** (2007) is een RCT bij patiënten met niet-infectieuze balanitis, (n=26) Behandeling gedurende 7 dagen met een calcinurineremmer (pimecrolimus crème) werd vergeleken met placebo.

De studie van **Kiss** (2001) is een dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde trial bij jongens tussen de 5 en 15 jaar oud (n=40) met BXO van de voorhuid. Behandeling



gedurende 5 weken met corticosteroïde crème (mometasone furoate) gedurende 5 weken werd vergeleken met placebo.

### Resultaten

In de studie van Ioannides (2010) werd een hogere complete respons en partiele respons gerapporteerd in de groep behandeld met acitretine (36,4% (12/33)) vergeleken met de placebo groep (6,3% (1/16) en 12,5% (2/16)).

Van de 12 patiënten met complete respons in de groep behandeld met acitretine, rapporteerden 7 patiënten (58,3%) na 36 weken een toename in de totale klinische score.

In de studie van Georgala (2007) werd een hogere respons gerapporteerd in de pimecrolimus groep (compleet 7/11 (63,6%) partiele respons 3/11 (27,3%) en geen respons 1/11 (9,1%)) in vergelijking tot de placebogroep (complete respons 1/11 (9%), partiele respons 3/11 (27,3%), geen respons 7/11 (63,6%),  $p=0.011$ ). Bijwerkingen werden gerapporteerd bij 2 patiënten in de pimecrolimus groep en 1 patiënt in de controlegroep.

In de studie van Kiss (2001) werd een gemiddelde score voor Phimosi gerapporteerd. De gemiddelde score nam af in de groep behandeld met mometasone furoate van 3,35 (SD 0,15) naar 2,94 (SD 0,18) terwijl de score toenam in de placebogroep van 3,00 (SD 0,20) naar 3,38 (SD 0,20) ( $p=0,0004$ ). Er werden in beide groepen geen bijwerkingen gerapporteerd.

### Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten respons, recidieven en bijwerkingen/complicaties is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias); en het geringe aantal patiënten (imprecisie), naar 'zeer laag'

Voor de uitkomstmaten, tevredenheid, herbehandeling, therapietrouw is geen GRADE beoordeling uitgevoerd vanwege het ontbreken van data.

*PICO 3: Wat zijn de (on)gunstige effecten van medicamenteuze behandeling van een inflammatoire voorhuidafwijking in vergelijking met een operatie?*

Er werden geen studies geïncludeerd die voldeden aan deze PICO.

### **Conclusies**

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Zeer laag GRADE</b> | Wij zijn onzeker over het effect van medicamenteuze behandeling van inflammatoire voorhuidafwijking bij volwassen patiënten met ernstige langdurige lichen sclerosus met retinoïnezuur in vergelijking tot afwachtend beleid op respons, recidieven en complicaties.<br><br><i>Bronnen: (Ioannides, 2010)</i> |
| <b>Zeer laag GRADE</b> | Wij zijn onzeker over het effect van medicamenteuze behandeling van inflammatoire voorhuidafwijking bij patiënten met niet-infectueuze balanitis met een calcinurineremmer in vergelijking tot afwachtend beleid op respons en complicaties.<br><br><i>Bronnen: (Georgala, 2007)</i>                          |

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Zeer laag GRADE</b> | Wij zijn onzeker over het effect van medicamenteuze behandeling van inflammatoire voorhuidafwijking (BXO) bij jongens tussen de 5 en 15 jaar oud met corticosteroiden in vergelijking tot afwachtend beleid op respons en complicaties.<br><br><i>Bronnen: (Kiss, 2001)</i> |
|------------------------|---|

|                |   |
|----------------|---|
| <b>- GRADE</b> | De tevredenheid, herbehandeling en therapietrouw van behandeling met medicatie in vergelijking afwachtend beleid zijn onbekend. Geen van de studies rapporteert deze uitkomstmaten. |
|----------------|---|

### Overwegingen

Er is weinig literatuur beschikbaar dat de effectiviteit van een medicamenteuze behandeling ten opzichte van niets doen of het verrichten van circumcisie beschrijft. De GRADE-beoordeling van de conclusies van de literatuur dat er wel is, wordt als “Zeer Laag” bevonden. Hetzelfde geldt voor de effectiviteit van medicamenteuze behandelingen wanneer onderling met elkaar vergeleken.

Bewijskracht dat een van de genoemde behandelingen beter zou zijn dan de andere kon dan ook niet worden geleverd.

Gezien het irreversibele karakter van een circumcisie en de mogelijke nadelige gevolgen hiervan op de korte en langere termijn lijkt het echter aan te bevelen deze ingreep niet zondermeer als eerste behandelstap te nemen.

Bij de keuze van medicamenteuze therapie dient rekening gehouden te worden met een aanzienlijk kostenverschil tussen de diverse opties.

### Aanbevelingen

Op basis van expert opinion van de werkgroep en de kennis van bestaande fysiologische processen zou behandeling van een inflammatoire afwijking met een corticosteroid als eerste moeten worden overwogen. Mocht dit onvoldoende helpen dan kan het verwijderen van de voorhuidinflammatie, middels een circumcisie, worden overwogen. Mocht een circumcisie niet mogelijk of wenselijk zijn, dan kan een aanvullend middel zoals tacrolimus of pimecrolimus of acitretine worden geprobeerd, waarbij tacrolimus de voorkeur heeft. Bij tacrolimus is het belangrijk te vermelden dat dit kan irriteren. Bij kinderen tussen de 2-16 jaar wordt geadviseerd de 0,03% zalf te gebruiken. Bij personen vanaf 16 jaar kan tacrolimus 0,1% zalf worden toegepast. Indien tacrolimus niet werkt kan pimecrolimus crème worden overwogen. Bij volwassenen kan orale acitretine 25mg worden overwogen, echter is de werking dubieus en kent deze medicatie bijwerkingen waardoor strikte labcontrole noodzakelijk is.

Schrijf een corticosteroidzalf voor aan een patiënt met een inflammatoire voorhuidafwijking, voor maximaal 2 maanden.

Overweeg een circumcisie indien de corticosteroidzalf niet leidt tot het verminderen van de inflammatie.

Indien de corticosteroid zalf niet leidt tot het verminderen van de inflammatie, maar een circumcisie niet mogelijk of wenselijk is:

- overweeg tacrolimus 0,03 zalf bij kinderen van 2-16 jaar

- overweeg tacrolimus 0,1% zalf vanaf 16 jaar

Overweeg pimecrolimus crème of orale acitretine 25 mg indien de tacrolimus zalf niet leidt tot het verminderen van de inflammatie.

### Literatuur

Georgala S, Gregoriou S, Georgala C, Papaioannou D, Befon A, Kalogeromitros D, Rigopoulos D. (2007). Pimecrolimus 1% cream in non-specific inflammatory recurrent balanitis. *Dermatology*, 215(3), 209-12.

Ioannides D, Lazaridou E, Apalla Z, Sotiriou E, Gregoriou S, Rigopoulos D. (2010). Acitretin for severe lichen sclerosus of male genitalia: a randomized, placebo controlled study. *J Urol*, 183(4), 1395-9. doi: 10.1016/j.juro.2009.12.057. PMID: 20171665.

Kiss A, Csontai A, Pirót L, Nyirády P, Merksz M, Király L. (2001). The response of balanitis xerotica obliterans to local steroid application compared with placebo in children. *J Urol.*, 165(1), 219-20. PMID: 11125410.

### Geldigheid en Onderhoud

| Module <sup>1</sup>       | Regiehouder(s) <sup>2</sup> | Jaar van autorisatie | Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn <sup>3</sup> | Frequentie van beoordeling op actualiteit <sup>4</sup> | Wie houdt er toezicht op actualiteit <sup>5</sup> | Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling <sup>6</sup> |
|---------------------------|-----------------------------|----------------------|--|--|---|---|
| Inflammatoire afwijkingen | NVVP, NVU                   | 2019                 | 5 jaar   | 5 jaar   | NVVP  | Nieuwe literatuur ten aanzien van gestelde search               |

<sup>1</sup> Naam van de module

<sup>2</sup> Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

<sup>3</sup> Maximaal na vijf jaar

<sup>4</sup> (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

<sup>5</sup> regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

<sup>6</sup> Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen  
Richtlijn Behandeling Voorhuidpathologie  
Autorisatiefase augustus 2019

## Bijlagen bij module 3

### Kennislacunes

Gezien het ontbreken van afdoende literatuur gelden alle drie de PICO's als kennislacune. De uitgangsvraag "Wat zijn de (on)gunstige effecten van een medicamenteuze behandeling van een inflammatoire voorhuidafwijking, in vergelijking met afwachtend beleid of een andere medicamenteuze behandeling (corticosteroiden, indifferente lokale therapie, retinoïnezuur analogen, calcinurineremmers) of een operatieve behandeling?" blijft dus staan

### Indicatoren

Er zijn geen indicatoren opgesteld bij deze module.

### Implementatieplan

| Aanbeveling  | Tijdspad voor implementatie:<br><1 jaar,<br>1 tot 3 jaar of<br>>3 jaar | Verwacht effect op kosten | Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad) | Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup> | Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup> | Verantwoordelijken voor acties <sup>3</sup> | Overige opmerkingen |
|--|--|---------------------------|---|---|--|---|---------------------|
| Schrijf een corticosteroidzalf voor aan een patiënt met een inflammatoire voorhuidafwijking, voor maximaal 2 maanden.  | <1 jaar  | Geen                      | Kennis van richtlijn  | Gebrek aan Kennis                                   | Verspreiding richtlijn                               | NVU, NVDV, NVP                              |                     |
| Indien de corticosteroid zalf niet leidt tot een voorhuid dat soepel kan worden teruggetrokken: Overweeg circumcisie.  | <1 jaar  | Geen                      | Kennis van richtlijn  | Gebrek aan Kennis                                   | Verspreiding richtlijn                               | NVU, NVDV, NVP                              |                     |
| Indien de corticosteroid zalf niet leidt tot een voorhuid dat soepel kan worden teruggetrokken, maar een circumcisie niet mogelijk of wenselijk is: Overweeg tacrolimus of pimecrolimus of acitretine. | <1 jaar  | Geen                      | Kennis van richtlijn  | Gebrek aan Kennis                                   | Verspreiding richtlijn                               | NVU, NVDV, NVP                              |                     |

<sup>1</sup> Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

<sup>2</sup> Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

<sup>3</sup> Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

## Evidencetabellen

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

| Study reference<br>(first author, publication year) | Describe method of randomisation <sup>1</sup>  | Bias due to inadequate concealment of allocation? <sup>2</sup><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? <sup>3</sup><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? <sup>3</sup><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? <sup>3</sup><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? <sup>4</sup><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to loss to follow-up? <sup>5</sup><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to violation of intention to treat analysis? <sup>6</sup><br>(unlikely/likely/unclear) |
|---|--|---|--|--|---|--|--|---|
| Ioannides, 2010                                     | 'An individual not involved in the trial performed randomization using a computer generated randomization scheme.' | Unlikely  | Unlikely   | Likely   | Likely  | Unlikely   | unlikely   | unlikely  |
| Georgala, 2007                                      | 'Finally 26 eligible patients were randomly assigned by a computer to 2 groups.'                                   | Unlikely  | Unlikely   | Unlikely   | Unlikely  | unlikely   | Likely   | Likely  |
| Kiss, 2001  | Not described: 'Patients were randomized to receive steroid or placebo [...]'                                      | unclear   | unlikely   | unlikely   | Unlikely  | unclear  | unclear  | Likely  |

- 1. Randomisation:** generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
- 2. Allocation concealment:** refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules.
- 3. Blinding:** neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient

assignment influences the process of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has “soft” (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.

4. Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
5. If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear.
6. Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

### Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies (cohort studies, case-control studies, case series))<sup>1</sup>

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used

| Study reference | Study characteristics  | Patient characteristics <sup>2</sup>  | Intervention (I)                                       | Comparison / control (C) <sup>3</sup> | Follow-up  | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>  | Comments   |
|-----------------|--|---|--|---------------------------------------|--|--|--|
| Ioannides, 2010 | Type of study: RCT<br><br>Setting and country: Greece<br><br>Funding and conflicts of interest: Not reported | <u>Inclusion criteria:</u><br>histologically confirmed, severe genital LS, resistant to topical treatment<br><br>>18 yr<br><br><u>Exclusion criteria:</u><br>hypersensitivity to retinoids or capsule components<br><br>severe renal or hepatic function impairment<br><br>alcohol consumption<br><br>metabolic disorders<br><br>history of | daily acitretin (35 mg, oral) for 20 consecutive weeks | Placebo capsules                      | <u>Length of follow-up:</u><br>36 weeks from baseline.<br><br><u>Loss-to-follow-up:</u><br>Intervention:<br>N (%) 1<br>Control:<br>N (%) 1<br><br>Reasons:<br>Disease associated complications (phimosis) which demanded surgical management . | <b>Complete response (TCS = 0)</b><br>I: 36.4% (12 of 33)<br>C: 6.3% (1 of 16)<br><br><b>Partial response (TCS -4 pts)</b><br>I: 36.4% (12 of 33)<br>C: 12.5% (2 of 16)<br><br>TCS represented the sum of 6 different rates which were the result of the assessment of 3 individual parameters (symptoms, signs, extent of lesions). | patients with severe, long-standing lichen sclerosis |

|  |  |  |  |  |  |   |  |
|--|--|--|--|--|--|---|--|
|  |  | <p>pancreatitis and hypervitaminosis A.</p> <p>on medications that interact with retinoids or interfere with the immune system</p> <p><u>N total at baseline:</u><br/>N= 52<br/>I: N=34<br/>C: N=17</p> <p><u>Important prognostic factors</u><br/>Age, years (mean, SD, range)<br/>I: 57.79, 0.59, 38-75<br/>C: 56.56, 11.42, 39-74</p> <p>Groups comparable at baseline?<br/>Yes</p> |  |  |  | <p><b>Mean total clinical score (TCS)</b></p> <p>I:<br/>Baseline: 9.39 (0.747)<br/>8 wk: 7.94 (1.171)<br/>16 wk: 6.00 (2.487)<br/>20 wk: 4.55 (3.969)*<br/>36 wk: 6.24 (3.606)</p> <p>C:<br/>Baseline: 9.25 (0.577)<br/>8 wk :9.56 (0.964)<br/>16 wk: 9.25 (1.732)<br/>20 wk: 9.31 (3.321)*</p> <p>Mean TCS of acitretin group is significantly lower than that of control group at week 20<br/>[t (47) -4.146, p = 0.00 &lt; 0.5].</p> <p><b>DLQI (mean Dermatology Life Quality Index score)</b></p> <p>I:<br/>Baseline: 12.27 (2.335)<br/>10.67 (1.979)<br/>8.12 (2.619)<br/>20 wk: 6.76 (3.913)<br/>36wk: 7.76 (5.420)</p> <p>C:<br/>Baseline 11.94 (2.407)<br/>8 wk: 11.56 (2.250)<br/>16 wk: 11.13 (2.277)<br/>20 wk: 10.63 (3.324)</p> |  |
|--|--|--|--|--|--|---|--|

|                |   |  |  |   |  |  |                          |
|----------------|---|--|--|---|--|--|--------------------------|
|                |   |  |  |   |  | <b>Drug associated side effects</b><br>%, N/N total<br>I:<br>Cheilitis 75.8 (25/33)<br>Skin peeling 48.5 (16/33)<br>Pruritus 30.3 (10/33)<br>Paronychia 24.2 (8/33)<br>Hair shedding 21.2 (7/33)<br>Rhinitis 21.2 (7/33)<br>Gastrointestinal disturbances 9.1 (3/33)<br>Moderate hyperlipidemia 42.4 (14/33)<br>Slight increase in liver enzymes 27.3 (9/33)<br><br>C:<br>Gastrointestinal disturbances 25.0 (4/16)<br>Headaches 18.8 (3/16)<br>Pruritus 12.5 (2/16)<br>Fatigue 12.5 (2/16)<br>Dizziness 12.5 (2/16)<br>Arthralgias 6.3 (1/16) |                          |
| Georgala, 2007 | Type of study: RCT<br><br>Setting and country: Greece | <u>Inclusion criteria:</u><br>Patients with balanitis who reported frequent flares (more than 10 flares during the previous 12 months) were considered for | pimecrolimus 1% cream (Elidel cream, Novartis) for 7 days twice daily on the glans | Placebo (Epithelial cream Aderma) for 7 days twice daily on the glans | <u>Length of follow-up:</u><br>90 days<br><br><u>Loss-to-follow-up:</u><br>Intervention:<br>N (%) 2<br>Control:<br>N (%) 1 | Clinical efficacy was categorized as cure (disappearance of all initial signs and symptoms), improvement (partial disappearance of signs   | non-infectious balanitis |



|  |  |   |  |  |   |  |  |
|--|--|---|--|--|---|--|--|
|  | <p>Funding and conflicts of interest:<br/>Not reported</p> | <p>the study. All patients had used topical steroids with variable success and steady recurrence after therapy.</p> <p><u>Exclusion criteria</u> use of other topical or systemic agents for treatment of the condition,</p> <p>report of trauma on the area,</p> <p>presence of dermatoses such as psoriasis, lichen planus and seborrhoeic dermatitis that could manifest on the penis or penis lesions that could be attributed to herpes genitalis,</p> <p>fixed drug eruption,</p> <p>neoplastic balanitis,</p> <p>systemic dermatoses or specific balanitis such as lichen sclerosus or Zoon's balanitis.</p> <p><u>N total at baseline:</u><br/>N=26<br/>I: n=13<br/>C: n=13</p> |  |  | <p>Reasons (describe) intensification of discomfort (stinging/burning/ pain sensation) at the start of cream application</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u><br/>Long-term follow up</p> <p>Intervention:<br/>N= 3</p> <p>Control:<br/>N = 5</p> <p>Reasons:<br/>lack of improvement, and 1 patient in the control group displayed positive mycological examination for Candida spp. and was excluded from evaluation.</p> | <p>and symptoms) or failure (no change or worsening).</p> <p><b>Relief from symptoms and signs after 14 days</b><br/>7/11 (63.6)<br/>1/11 (9)</p> <p><b>Improvement</b><br/>3/11 (27.3)<br/>3/11 (27.3)</p> <p><b>Failure</b><br/>1/11 (9.1)<br/>7/11 (63.6)<br/>P=0.011</p> <p><b>Mean number of days with signs and symptoms during a 3-month period</b><br/>I: 7.50 (3.02)<br/>C: 17.62 (4.40)<br/>p = 0.000064</p> <p><b>Adverse events</b><br/>intensification of the symptoms<br/>I: n=2 (dropout)<br/>C: n= 1 (dropout)</p> |  |
|--|--|---|--|--|---|--|--|

|            |  |  |   |   |   |  |  |
|------------|--|--|---|---|---|--|--|
|            |  | <u>Important prognostic factors</u><br>group.<br><br>Age, years (sd)<br>I: 38 (9.6)<br>C: 41 (10.2)<br><br>Groups comparable at baseline?<br>Yes   |   |   |   |  |  |
| Kiss, 2001 | Type of study:<br>RCT<br><br>Setting and country:<br>Hungary<br><br>Funding and conflicts of interest:<br>Not reported | <u>Inclusion criteria:</u><br>boys between 5 and 15<br><br>Balanitis xerotica obliterans diagnosed clinically by typical macroscopic findings/ cicatricial phimosis<br><br><u>Exclusion criteria:</u><br>-<br><br><u>N total at baseline</u><br>N=40<br><br><b>Important prognostic factors</b><br>Age (years), mean 8.9<br><br>Groups comparable at baseline?<br>No data reported | Steroid therapy: 0.1% mometasone furoate ointment with a vehicle for a final steroid concentration of 0.05% applied by the parents once daily for 5 weeks | The same vehicle served as the placebo. | <u>Length of follow-up:</u><br>5 weeks<br><br><u>Loss-to-follow-up:</u><br>Intervention:<br>N (%) 3<br>Control:<br>N (%) 4<br><br>Reasons:<br>N= 4 lost to follow-up, n= 3 in whom clinically suspected balanitis xerotica obliterans was not confirmed by histological evaluation.<br><br><u>Incomplete outcome data:</u><br>- | <b>Mean clinical disease score</b><br>I: Pre: 3.35 (0.15)<br>Post: 2.94 (0.18)<br>C:Pre: 3.00 (0.20)<br>Post:3.38 (0.20)<br>P=0.0004<br><br>Clinical improvement<br>I: 7/17<br>C: 0/16<br><br><b>Adverse events</b><br>No adverse events reported. | Boys, balanitis xerotica obliterans was diagnosed clinically by cicatricial phimosis<br><br>At the end of treatment the severity of phimosis was scored again and all patients underwent circumcision. |

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures.
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders).
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls.
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders.

## Zoekverantwoording

| Database                              | Zoektermen  | Totaal |
|---------------------------------------|---|--------|
| Medline (OVID)<br>1990 – oktober 2018 | <p>1 (((Foreskin or prepuce) and inflammation) or balanitis or lichen sclerosus or lichen planus).ti. or exp *Lichen Planus/ or exp *Lichen Sclerosus et Atrophicus/ or exp *BALANITIS/ (8388)</p> <p>2 exp Adrenal Cortex Hormones/ or exp STEROIDS/ or exp Fluticasone/ or exp PROPIONATES/ or exp BETAMETHASONE/ or repeat*.ti,ab. or corticosteroid*.ti,ab. or steroid*.ti,ab. or betamethasone.ti,ab. or fluticasone propionate.ti,ab. or clobetasol propionate.ti,ab. or ((therapy or treat*) adj3 (local or topical)).ti,ab. or calcineurin*.ti,ab. or retinoic*.ti,ab. or exp CALCINEURIN INHIBITORS/ or exp CALCINEURIN/ or momethason*.ti,ab. or triamcinolon*.ti,ab. or hydrocortison*.ti,ab. or tacrolimus.ti,ab. or everlimus.ti,ab. or exp HYDROCORTISONE/ or exp TACROLIMUS/ or exp TRIAMCINOLONE/ (1632256)</p> <p>3 1 and 2 (1545)</p> <p>4 limit 3 to (english language and yr="1990 -Current") (1150)</p> <p>5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psyclit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (370864)</p> <p>6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1795754)</p> <p>7 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3054327)</p> <p>8 4 and 5 (67)</p> <p>9 4 and 6 (224)</p> <p>10 9 not 8 (189)</p> <p>11 4 and 7 (304)</p> <p>12 11 not 8 not 10 (227)</p> <p>13 8 or 10 or 12 (483)</p> <p>= 483</p> | 645    |
| Embase (Elsevier)                     | <p>(inflammation:ti AND (foreskin:ti OR prepuce:ti) OR balanitis:ti OR 'lichen sclerosus':ti OR 'lichen planus':ti OR 'lichen planus'/exp/mj OR 'lichen sclerosus et atrophicus'/exp/mj OR 'balanitis plasmocellularis'/exp/mj)</p> <p>AND</p> <p>('corticosteroid'/exp OR 'steroid'/exp OR 'fluticasone propionate'/exp OR 'clobetasol propionate'/exp OR 'betamethasone'/exp OR repeat*.ti,ab OR corticosteroid*.ti,ab OR steroid*.ti,ab OR betamethasone:ti,ab OR 'fluticasone propionate':ti,ab OR clobetaso*.ti,ab OR (((therap* OR treat*) NEAR/3 (local OR topical)):ti,ab) OR 'calcineurin inhibitor'/exp OR 'retinoic acid'/exp OR calcineurin*.ti,ab OR retinoic*.ti,ab OR momethason*.ti,ab OR triamcinolon*.ti,ab OR hydrocortison*.ti,ab OR tacrolimus:ti,ab OR everlimus:ti,ab OR 'triamcinolone'/exp OR 'hydrocortison'/exp OR 'tacrolimus'/exp)</p> <p>AND</p> <p>[english]/lim AND [1990-2018]/py NOT 'conference abstract':it</p> <p><i>Gebruikte filters:</i></p> <p>Systematic Reviews:</p> <p>('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1</p>   |        |

|  |  |
|--|--|
| <p>analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)</p> <p>= 61</p> <p>Randomized Controlled Trials:<br/>( 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it</p> <p>= 258</p> <p>Observationele studies:<br/>'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)</p> <p>= 112</p> <p>= 431</p> |  |
|--|--|

## Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

| Auteur en jaartal | Redenen van exclusie   |
|-------------------|--|
| Folaranmi, 2018   | Voldoet niet aan PICO, includeerde niet vergelijkende studies    |
| Bari, 2017        | Case report  |
| Kirtschig, 2013   | Voldoet niet aan PICO, populatie voornamelijk vrouwen            |
| Dayal, 2016       | Voldoet niet aan PICO, geen vergelijkende studies                |
| Atzmony, 2016     | Voldoet niet aan de PICO, geen patiënten met voorhuidafwijkingen |
| Fazel, 2015       | Voldoet niet aan de PICO, geen patiënten met voorhuidafwijkingen |
| Kyriakou, 2014    | Case series  |
| Celis, 2014       | Narrative  |
| Fistarol, 2013    | Narrative  |
| Ho, 2012          | Voldoet niet aan PICO, niet juiste populatie                     |
| Chi, 2012         | Voldoet niet aan PICO, niet de juiste populatie                  |
| Cheng, 2012       | Voldoet niet aan PICO, geen patiënten met voorhuidafwijkingen    |
| Chi, 2011         | Voldoet niet aan PICO, niet juiste populatie                     |
| Pugliese, 2007    | Narrative  |
| Simpson, 2018     | Commentary   |
| Curro, 2018       | Voldoet niet aan PICO, uitkomstmaten                             |
| Crisuolo, 2017    | Voldoet niet aan PICO, niet juiste populatie                     |
| Andreassi, 2013   | Narrative  |
| Yesudian, 2009    | Case series  |
| Ebert, 2008       | Voldoet niet aan PICO, niet vergelijkend                         |
| Poindexter, 2007  | Voldoet niet aan PICO  |
| Hengge, 2006      | Voldoet niet aan PICO, niet vergelijkend                         |
| Hoon, 2004        | Voldoet niet aan PICO, geen patiënten met voorhuidafwijkingen    |
| Sharma, 2003      | Voldoet niet aan PICO, geen patiënten met voorhuidafwijkingen    |
| Retamar, 2003     | Voldoet niet aan PICO, niet vergelijkend                         |
| Reichrath, 2002   | Voldoet niet aan PICO, niet vergelijkend                         |
| Stary, 1996       | Voldoet niet aan PICO, andere aandoening                         |
| Wright, 1994      | Voldoet niet aan PICO, niet juiste populatie                     |
| Pradhan, 2018     | Voldoet niet aan PICO, niet vergelijkend                         |
| Kravvas, 2018     | Voldoet niet aan PICO, niet vergelijkend                         |
| Snodgrass, 2017   | Voldoet niet aan PICO, niet vergelijkend                         |
| Casabona, 2017    | Voldoet niet aan PICO, niet vergelijkend                         |
| Kantere, 2014     | Commentary   |

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Homer, 2014           | Voldoet niet aan PICO                             |
| Kyriakou, 2013        | Voldoet niet aan PICO, geen vergelijkende studies |
| Wilkinson, 2012       | Voldoet niet aan PICO, niet juiste vergelijking   |
| Hartley, 2011         | Case series                                       |
| Ghysel, 2009          | Zeer beperkt aantal patiënten                     |
| Dahlman-Ghozlan, 1999 | Voldoet niet aan PICO, geen vergelijkende studie  |

## Module 4 Premaligne voorhuidafwijking

### Uitgangsvraag

Wat zijn de (on)gunstige effecten van een medicamenteuze behandeling van (pre)maligne afwijkingen van de voorhuid in vergelijking met afwachtend beleid of een andere medicamenteuze behandeling, of een operatieve behandeling (circumcisie verwijderen van een deel van de glans of glans resurfacing)?

### Inleiding

Men onderscheidt een drietal vormen van intra-epitheliale neoplasie:

1. Erythroplasie van Queyrat. Dit betreft een plaveiselcel carcinoma-in-situ van de glans penis en de voorhuid. De afwijking treedt meestal op boven de leeftijd van 40 jaar. Klinisch kenmerkt het zich als een of meer vochtige, fluweelachtige rode plekken. De kans op progressie naar infiltrerend carcinoom bedraagt 10 tot 20%.
2. Ziekte van Bowen. Dit is eveneens een plaveiselcel carcinoma-in-situ, maar dan van follikel houdende huid van de penis. Ook deze vorm komt voornamelijk voor bij mannen ouder dan 40 jaar. Klinisch kenmerkt het zich door een meestal solitaire, rode of licht gepigmenteerde plaque. Ook hier bedraagt de kans op progressie naar infiltrerend carcinoom 10 tot 20%.
3. Bowenoid papulose. Dit treedt meestal op bij jongere mannen. Het kenmerkt zich door multiple, kleine, goed omliggende papels of plekken die rood, bruin of roze kunnen zijn. De kans op ontsporing tot infiltrerend carcinoom is beduidend lager, minder dan 1%.

Daarnaast kent men nog de Buschke-Löwenstein tumor, een lokaal invasieve zeldzame variant (giant type, reuzenvorm) van een condyloma acuminatum. Het wordt veroorzaakt door HPV (Humaan Papilloma Virus), meestal type 6. Het kan bij gezonden voorkomen, maar wordt vaker gezien bij een gestoorde afweer, bijvoorbeeld door HIV of bij gebruik van immunosuppressiva. Hij wordt gekenmerkt door de ontwikkeling en langzame groei van exofytische, ulcererende, bloemkoolachtige tumoren, die de omgevende weefsels infiltreren. De tumoren kunnen met name in de anogenitaalregio enorme vormen aannemen. De tumor is te beschouwen als een variant van het verruceus carcinoom.

Voor de genoemde premaligne aandoeningen van de glans en voorhuid zijn diverse therapieën voorhanden. Hieronder vallen meerdere medicamenteuze behandelingen, maar ook het verwijderen van de voorhuid, een deel van de glans of glans resurfacing. Momenteel is echter onduidelijk of medicamenteuze therapie superieur is aan een afwachtend beleid, een operatieve behandeling of dat de ene medicamenteuze behandeling beter is dan de andere.

### Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

#### PICO 1

Wat zijn de (on)gunstige effecten van verschillende medicamenteuze behandelingen van een premaligne voorhuidafwijking?

P: (patiënten) mannen met een (pre)maligne voorhuidafwijking, zoals PIN (penile intraepithelial neoplasia), Bowen, erythroplasie van Queyrat;

I: (interventie) medicamenteuze behandeling;

C: (comparison) andere medicamenteuze behandeling;  
O: (outcomes) recidieven, tevredenheid, herbehandeling, succespercentages, complicaties, therapietrouw.

#### *PICO 2*

Wat zijn de (on)gunstige effecten van medicamenteuze behandeling van een premaligne voorhuidafwijking in vergelijking met afwachtend beleid?

P: (patiënten) mannen met een (pre)maligne voorhuidafwijking, zoals PIN (penile intraepithelial neoplasia), Bowen, erythroplasie van Queyrat;  
I: (interventie) medicamenteuze behandeling;  
C: (comparison) afwachten (met als tussenstap mogelijk cryotherapie, electrocoagulatie, lasertherapie);  
O: (outcomes) recidieven, tevredenheid, herbehandeling, succespercentages, complicaties, therapietrouw.

#### *PICO 3*

Wat zijn de (on)gunstige effecten van medicamenteuze behandeling van een premaligne voorhuidafwijking in vergelijking met een operatie?

P: (patiënten) mannen met een (pre)maligne voorhuidafwijking, zoals PIN (penile intraepithelial neoplasia), Bowen, erythroplasie van Queyrat;  
I: (interventie) medicamenteuze behandeling;  
C: (comparison) operatie;  
O: (outcomes) recidieven, tevredenheid, herbehandeling, succespercentages, complicaties, therapietrouw.

#### Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte succespercentages en recidieven voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en tevredenheid, complicaties en therapietrouw voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten. De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

#### Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) is op 22 oktober 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematic reviews, randomised controlled trials en observationele studies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 236 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- Voldoet aan de PICO.
- Gepubliceerd vanaf 1990.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 54 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 53 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 1 studie definitief geselecteerd.

Eén onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.



## Samenvatting literatuur

*PICO 1: Wat zijn de (on)gunstige effecten van verschillende medicamenteuze behandelingen van een premaligne voorhuidafwijking?*

Er werden geen studies geïncludeerd die voldeden aan deze PICO.

*PICO 2: Wat zijn de (on)gunstige effecten van medicamenteuze behandeling van een premaligne voorhuidafwijking in vergelijking met afwachtend beleid?*

Er werden geen studies geïncludeerd die voldeden aan deze PICO.

*PICO 3: Wat zijn de (on)gunstige effecten van medicamenteuze behandeling van een premaligne voorhuidafwijking in vergelijking met een operatie?*

### Beschrijving studie

**Lucky** (2015) is een retrospectieve observationele studie naar patiënten met CIS (n=57). Er werden 3 groepen beschreven: behandeling met alleen circumcisie (n= 18), behandeling met circumcisie en lokale excisie (n=20) en een groep behandeld met circumcisie in combinatie met 5-fluorouracil (5-FU) (n=19). De patiënten die behandeling ondergingen voor geïsoleerde CIS werden behandeld met alleen circumcisie.

### Resultaten

Van de 19 patiënten behandeld met 5-FU werd bij 14 patiënten (73,7%) een volledige respons gerapporteerd.

In de groep circumcisie werden geen recidieven gerapporteerd. Van de 20 patiënten in de groep circumcisie + lokale excisie werden er vijf recidieven (25%) gerapporteerd waar verdere behandeling noodzakelijk was. In de groep circumcisie + 5-FU werden geen recidieven gerapporteerd op follow-up na 3,5 jaar.

Complicaties werden alleen gerapporteerd in de groep circumcisie + 5-FU. In 7 patiënten werd een inflammatoire reactie gerapporteerd (36,8%) waarvan in twee gevallen sprake was van een ziekenhuisopname. Voor één patiënt (5,3%) werd neo-phimosis gerapporteerd.

### Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten succespercentage, recidieven en complicaties is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias); en het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie) naar 'zeer laag'.

### **Conclusies**

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Zeer laag GRADE</b> | Het is onduidelijk of er een verschil is in succespercentages, recidieven en complicaties bij behandeling met circumcisie in combinatie met medicamenteuze behandeling (5-FU) in vergelijking met circumcisie alleen bij patiënten met CIS.<br><br><i>Bronnen: (Lucky, 2015)</i> |
| <b>- GRADE</b>         | De tevredenheid, herbehandeling en therapietrouw van behandeling met medicamenteuze behandeling van een premaligne voorhuidafwijking in vergelijking met operatieve behandeling zijn onbekend. Geen van de studies rapporteert deze uitkomstmaten.                               |

## Overwegingen

Op basis van de literatuur is het niet duidelijk welke behandeling het beste effect oplevert bij een premaligne afwijking van de voorhuid.

De EAU richtlijn "Guidelines on penile cancer" meldt het volgende over het oppervlakkige, niet-invasieve carcinoom (CIS) van de penis: imiquimod (3 tot 5x per week voor 6 weken; patiënt terug zien na 8 weken) of 5-fluorouracil (5-FU) (2x daags voor 6 tot 8 weken, patiënt terug zien na 10 weken) worden aangeraden als eerste lijns behandeling. Deze middelen hebben weinig bijwerkingen en een lage toxiciteit, maar de effectiviteit is ook beperkt. Bij tot 57% wordt een complete respons bereikt. Herhaling van een lokale behandeling, wanneer deze de eerste keer niet heeft gewerkt, wordt afgeraden. In dat geval is chirurgische behandeling de volgende keuze.

Voor het carcinoom in de stadia Ta/T1a meldt de EAU richtlijn dat circumcisie de eerste behandelkeuze is (Hakenberg, 2014).

Laserbehandeling kan worden gebruikt bij CIS. Fotodynamische controle kan worden gebruikt samen met CO<sup>2</sup> laserbehandeling. Daarentegen kan totale partiële "glans resurfacing" (compleet verwijderen van het epitheel van de glans, waarna bedekking met een split-skin transplantaat) worden aangeboden als een primaire behandeling voor CIS of als een secundaire behandeling bij falen van andere topische therapie. Bij het verwijderen van het epitheel van de glans werd overigens bij tot 20% van de gevallen beginnend invasief carcinoom gevonden.

Bij de Buschke-Lowensteintumor is de standaardbehandeling vooralsnog ruime excisie, hoewel bij kleine tumoren topische behandeling met bijvoorbeeld podofylline effectief kan zijn. Wanneer de tumor zich op of nabij de voorhuid bevindt is ruime circumcisie aangewezen. De kans op een recidief is groot (Spinu, 2014).

## Aanbevelingen

Bij een oppervlakkige, niet-invasieve carcinoom (CIS) van de penis:

- Overweeg lokale behandeling met imiquimod (3-5x per week voor 6 weken) of 5-fluorouracil (5-FU) (2x daags voor 8 weken), of een laserbehandeling met een CO<sup>2</sup> laser.
- Overweeg om meteen een circumcisie uit te voeren.

Indien lokale behandeling onvoldoende effect heeft:

- Voer een circumcisie uit.

Bij de Buschke-Lowenstein tumor:

- Voer een circumcisie uit.

## Literatuur

Hakenberg OW, Comperat E, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N. Guidelines on penile cancer (update april 2014). European Association of Urology, 2015.

Spînu D, Rădulescu A, Bratu O, Checherită IA, Ranetti AE, Mischianu D. Giant Condyloma Acuminatum – Buschke-Löwenstein Disease - a Literature Review. Chirurgia (2014) 109: 445-450.

## Geldigheid en Onderhoud

| Module <sup>1</sup>    | Regiehouder(s) <sup>2</sup> | Jaar van autorisatie | Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn <sup>3</sup> | Frequentie van beoordeling op actualiteit <sup>4</sup> | Wie houdt er toezicht op actualiteit <sup>5</sup> | Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling <sup>6</sup> |
|------------------------|-----------------------------|----------------------|--|--|---|---|
| Premaligne afwijkingen | NVVP, NVU                   | 2019                 | 5 jaar   | 5 jaar   | NVVP  | Nieuwe literatuur ten aanzien van gestelde search               |

---

<sup>1</sup> Naam van de module

<sup>2</sup> Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

<sup>3</sup> Maximaal na vijf jaar

<sup>4</sup> (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

<sup>5</sup> regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

<sup>6</sup> Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen  
Richtlijn Behandeling Voorhuidpathologie  
Autorisatiefase augustus 2019

## **Bijlagen bij module 4**

### **Kennislacunes**

Gezien het ontbreken van afdoende literatuur gelden alle drie de PICO's als kennislacune. De uitgangsvraag "Wat zijn de (on)gunstige effecten van een medicamenteuze behandeling van (pre)maligne afwijkingen van de voorhuid in vergelijking met afwachtend beleid of een andere medicamenteuze behandeling, of een operatieve behandeling (circumcisie verwijderen van een deel van de glans of glans resurfacing)?" blijft dan ook staan.

### **Indicatoren**

Er zijn geen indicatoren ontwikkeld bij deze module.

## Implementatieplan

| Aanbeveling   | Tijdspad voor implementatie:<br><1 jaar,<br>1 tot 3 jaar of<br>>3 jaar | Verwacht effect op kosten | Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad) | Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup> | Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup> | Verantwoordelijken voor acties <sup>3</sup> | Overige opmerkingen |
|---|--|---------------------------|---|---|--|---|---------------------|
| Bij een oppervlakkige, nietinvasieve carcinoom (CIS) van de penis:<br>Overweeg locale behandeling met imiquimod or 5-fluorouracil (5-FU), of een laserbehandeling met een CO2 laser.<br>Overweeg om meteen een circumcisie uit te voeren. | <1 jaar  | Geen                      | Kennis van richtlijn  | Gebrek aan Kennis                                   | Verspreiding richtlijn                               | NVU, NVDV, NVP                              |                     |
| Indien locale behandeling onvoldoende effect heeft:<br>Voer een circumcisie uit.  | <1 jaar  | Geen                      | Kennis van richtlijn  | Gebrek aan Kennis                                   | Verspreiding richtlijn                               | NVU, NVDV, NVP                              |                     |

<sup>1</sup> Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

<sup>2</sup> Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

<sup>3</sup> Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

## Evidencetabellen

Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies):

| Study reference<br><br>(first author, year of publication) | Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? <sup>1</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? <sup>2</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome? <sup>3</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? <sup>4</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) |
|--|---|---|---|---|
| Lucky, 2015  | Unlikely  | Unlikely  | Unlikely  | Likely  |

1. Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.
2. Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.
3. Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.

## Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies (cohort studies, case-control studies, case series))<sup>1</sup>

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

| Study reference | Study characteristics  | Patient characteristics <sup>2</sup>   | Intervention (I)  | Comparison / control (C) <sup>3</sup>                            | Follow-up   | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>  | Comments |
|-----------------|--|--|---|--|---|--|----------|
| Lucky, 2015     | Type of study:<br>Retrospective observational study<br><br>Setting and country:<br>Supra-regional cancer network, UK | <u>Inclusion criteria</u><br>Patients with CIS of the penis treated with topical 5-FU between 2003 and 2010 at a UK supra-regional penile cancer network, with minimum of 2 years of follow-up.<br><br><u>Exclusion criteria:</u><br>- | Describe intervention (treatment/procedure/test):<br><br>3-week course of 5-FU applied twice daily and left on until absorbed. If patients developed significant localised inflammation during/after treatment they were prescribed 0.5% hydrocortisone cream to be used twice daily. | Describe control (treatment/procedure/test):<br><br>Circumcision | <u>Length of follow-up:</u><br>mean follow-up was 3.5 years<br><br><u>Loss-to-follow-up:</u><br>- | <b>Complete respons</b><br>5-FU: 14/19 (73.7%)<br><br><b>Recurrence</b><br>Circumcision alone: n=0<br>circumcision + local excision: n=5 (25%) |          |

|  |  |  |  |  |  |   |  |
|--|--|--|--|--|--|---|--|
|  | <p>Funding and conflicts of interest:<br/>None declared.</p> | <p><u>N total at baseline:</u><br/>N= 57 CIS<br/>n= 18 circumcision only,<br/>n=20 circumcision and local excision, n=19 circumcision + 5-fluorouracil (5-FU).</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u><br/>Age, years, mean (range):<br/>61.1 (34–91)</p> <p>Smoking<br/>18 (31.6%) patients were smokers, 18 (31.6%) patients were non-smokers, two (3.5%) were ex-smokers and 19 (33.3%) had unrecorded smoking status.</p> <p>One patient had undergone circumcision for T1 squamous cell carcinoma 7 years earlier and one patient had been treated for CIS with 5-FU 10 years previously.</p> <p>Groups comparable at baseline?</p> | <p>Treatment regime of 5-FU was standardised but adapted when necessary according to individual patient response and side-effects.</p> |  | <p><u>Incomplete outcome data:</u><br/>-</p> | <p>Circumcision + 5-FU: n=0</p> <p><b>Complications</b><br/>Circumcision + 5-FU:<br/>n=7<br/>inflammatory response (36.8%)<br/>N=1, neophimosis (5.3%).</p> |  |
|--|--|--|--|--|--|---|--|

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures.
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders).
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls.
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders.

## Zoekverantwoording

|   |                        |
|---|------------------------|
| <b>Uitgangsvraag: Wat zijn de (on)gunstige effecten van een medicamenteuze behandeling van (pre)maligne afwijkingen van de voorhuid in vergelijking met afwachtend beleid of een andere medicamenteuze behandeling, of een operatieve behandeling (circumcisie of glans resurfacing)?</b> |                        |
| Database(s): Medline, Embase  | Datum: 22 oktober 2018 |
| Periode: > 1990   | Talen: Engels          |

| Database   | Zoektermen  | Totaal |
|--|---|--------|
| Medline<br>(OVID)<br><br>1990 –<br>oktober<br>2018 | <p>1 (((malign* or premalign* or cancer or carcinoma or neoplas* or tumor or tumour) and (foreskin or prepuce or peni*)) or penile intraepithelial* or bowen or queyrat or erythroplas*).ti. or exp *Penile Neoplasms/ or exp *Bowen's Disease/ or exp *ERYTHROPLASIA/ (6570)</p> <p>2 exp Adrenal Cortex Hormones/ or exp STEROIDS/ or exp Fluticasone/ or exp PROPIONATES/ or exp BETAMETHASONE/ or repeat*.ti,ab. or corticosteroid*.ti,ab. or steroid*.ti,ab. or betamethasone.ti,ab. or fluticasone propionate.ti,ab. or clobetasol propionate.ti,ab. or ((therapy or treat*) adj3 (local or topical)).ti,ab. or calcineurin*.ti,ab. or retinoi*.ti,ab. or exp CALCINEURIN INHIBITORS/ or exp CALCINEURIN/ or momethason*.ti,ab. or triamcinolon*.ti,ab. or hydrocortison*.ti,ab. or tacrolimus.ti,ab. or everlimus.ti,ab. or exp HYDROCORTISONE/ or exp TACROLIMUS/ or exp TRIAMCINOLONE/ or exp FLUOROURACIL/ or efudix.ti,ab. or efudex.ti,ab. or carac.ti,ab. or adrucil.ti,ab. or fluorouracil.ti,ab. or imiquimod.ti,ab. (1692719)</p> <p>3 1 and 2 (502)</p> <p>4 limit 3 to (english language and yr="1990 -Current") (347)</p> <p>5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$.tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (371232)</p> <p>6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/ (1796581)</p> <p>7 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3056254)</p> <p>8 4 and 5 (8)</p> <p>9 4 and 6 (51)</p> <p>10 9 not 8 (48)</p> <p>11 4 and 7 (102)</p> <p>12 11 not 8 not 10 (79)</p> <p>13 8 or 10 or 12 (135)</p> <p>= 135</p> | 236    |
| Embase<br>(Elsevier)                               | <p>((malign*:ti OR premalign*:ti OR cancer:ti OR carcinoma:ti OR neoplas*:ti OR tumor:ti OR tumour:ti) AND (foreskin:ti OR prepuce:ti OR peni*:ti) OR 'penile intraepithelial*':ti OR bowen*:ti OR queyrat:ti OR erythroplas*:ti OR 'penis cancer'/exp/mj OR 'penis tumor'/exp/mj OR 'penile intraepithelial neoplasia'/exp/mj OR 'bowen disease'/exp/mj OR 'erythroplasia'/exp/mj OR 'erythroplasia of queyrat'/exp/mj) AND</p> <p>('corticosteroid'/exp OR 'steroid'/exp OR 'fluticasone propionate'/exp OR 'clobetasol propionate'/exp OR 'betamethasone'/exp OR repeat*.ti,ab OR corticosteroid*.ti,ab OR steroid*.ti,ab OR betamethasone:ti,ab OR 'fluticasone propionate':ti,ab OR clobetaso*:ti,ab OR (((therap* OR treat*) NEAR/3 (local OR topical)):ti,ab) OR 'calcineurin inhibitor'/exp OR 'retinoic acid'/exp OR calcineurin*:ti,ab OR retinoi*:ti,ab OR momethason*:ti,ab OR triamcinolon*:ti,ab OR hydrocortison*:ti,ab OR</p>   |        |



|  |  |  |
|--|--|--|
|  | <p>tacrolimus:ti,ab OR everlimus:ti,ab OR 'triamcinolone'/exp OR 'hydrocortisone'/exp OR 'tacrolimus'/exp OR efudix:ti,ab OR efudex:ti,ab OR carac:ti,ab OR adrucil:ti,ab OR fluorouracil:ti,ab OR imiquimod:ti,ab OR 'retinoid'/exp OR 'fluorouracil'/exp OR 'imiquimod'/exp)</p> <p>AND</p> <p>[english]/lim AND [1990-2018]/py NOT 'conference abstract':it</p> <p><i>Gebruikte filters:</i></p> <p><b>Systematic Reviews:</b><br/> ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)</p> <p>= 14</p> <p><b>Randomized Controlled Trials:</b><br/> ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it</p> <p>= 92</p> <p><b>Observationele studies:</b><br/> 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)</p> <p>= 51</p> <p>= 157</p> |  |
|--|--|--|

## Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

| Auteur en jaartal       | Redenen van exclusie                                      |
|-------------------------|---|
| Haidl, 2007             | Voldoet niet aan PICO                                     |
| Maranda, 2016           | SR includeerde niet vergelijkende studies                 |
| Spinu, 2014             | Narrative review  |
| Bath-Hextall, 2013      | Voldoet niet aan PICO                                     |
| Shapiro, 2011           | Voldoet niet aan PICO                                     |
| Calin, 2011             | Voldoet niet aan PICO                                     |
| Mahto, 2010             | Includeerd 1 cohort studie, case series niet vergelijkend |
| Bath-Hextall, 2008      | Voldoet niet aan PICO                                     |
| Ramrakha-jones, 2003    | Voldoet niet aan PICO                                     |
| Yoon, 2018              | Voldoet niet aan PICO                                     |
| Ganouw, 2018            | Voldoet niet aan PICO                                     |
| Manjunath, 2017         | Includeerd 1 studie n >10, deze voldoet niet aan de PICO  |
| Hsu, 2016               | Voldoet niet aan PICO                                     |
| Cai, 2015               | Voldoet niet aan PICO                                     |
| Hassan, 2014            | Voldoet niet aan PICO                                     |
| Ibbotson, 2012          | Voldoet niet aan PICO                                     |
| Shabbir, 2011           | Narrative review  |
| Li, 2011                | Voldoet niet aan PICO                                     |
| Cavicchini, 2011        | Voldoet niet aan PICO                                     |
| Sidoroff, 2010          | Narrative review  |
| Shumack, 2010           | Voldoet niet aan PICO                                     |
| No authors listed, 2009 | Voldoet niet aan PICO                                     |

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Neubert, 2008           | Voldoet niet aan PICO |
| Moreno, 2008            | Narrative review      |
| Kacerovská, 2008        | Voldoet niet aan PICO |
| Wang, 2007              | Voldoet niet aan PICO |
| Patel, 2007             | Narrative review      |
| Moreno, 2007            | Voldoet niet aan PICO |
| Patel, 2006             | Voldoet niet aan PICO |
| Prinz, 2004             | letter to the editor  |
| Muzio, 2004             | letter to the editor  |
| Haddad, 2004            | Voldoet niet aan PICO |
| Dragieva, 2004          | Voldoet niet aan PICO |
| Salim, 2003             | Voldoet niet aan PICO |
| Salasche, 2003          | Letter to the editor  |
| Morton, 2003            | Voldoet niet aan PICO |
| Varma, 2001             | Voldoet niet aan PICO |
| Smith, 2001             | Voldoet niet aan PICO |
| Petrow, 2001            | Voldoet niet aan PICO |
| Mackenzie-Wood, 2001    | Voldoet niet aan PICO |
| Morton, 2000            | Voldoet niet aan PICO |
| Welch, 1997             | Voldoet niet aan PICO |
| Morton, 1996            | Voldoet niet aan PICO |
| Chipollini, 2018        | Voldoet niet aan PICO |
| Zreik, 2017             | Voldoet niet aan PICO |
| Victoria-Martinez, 2017 | Voldoet niet aan PICO |
| Övermark, 2017          | Voldoet niet aan PICO |
| Alnajjar, 2012          | Voldoet niet aan PICO |
| Rosen, 2007             | Voldoet niet aan PICO |
| Van Bezooijen, 2001     | Voldoet niet aan PICO |

## Module 5a Phimosi: operatie versus medicatie

### Uitgangsvraag

Wat is de rol van medicamenteuze behandeling van phimosi, in vergelijking met afwachtend beleid of circumcisie?

*De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:*

1. Verdient een medicamenteuze behandeling van phimosi de voorkeur boven een operatieve behandeling?
2. Verdient een medicamenteuze behandeling van phimosi de voorkeur boven afwachten?
3. Verdient de ene behandelmodaliteit de voorkeur boven een andere modaliteit bij bepaalde subgroepen van patiënten met phimosi, zoals kinderen of ouderen?

### Inleiding

Een vernauwde voorhuid of phimosi bij kinderen of volwassenen is een vervelende en veelvoorkomende aandoening, met mogelijke complicaties. De behandeling hiervan is op meerdere manieren mogelijk, hetzij medicamenteus danwel operatief. Van belang om op te merken is dat een circumcisie door patiënten geassocieerd wordt met negatieve aspecten van het seksueel functioneren op latere leeftijd. Er zijn echter sociale aspecten die meespelen in de keuze voor een behandeling van een phimosi. In deze zoekvraag wordt gericht op de behandeling van voorhuidafwijking, dus niet de religieuze circumcisie van een normale voorhuid.

### Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van een medicamenteuze behandeling (corticosteroïd) van een phimosi, in vergelijking met afwachtend beleid of een medicamenteuze behandeling (corticosteroïden) of een operatieve behandeling?

*Subvragen:*

1. Welke patiënteigenschappen zijn gerelateerd aan een goede reactie op een medicamenteuze behandeling?
2. Welke patiënteigenschappen zijn gerelateerd aan een goede reactie op een operatieve behandeling?

### PICO

P: (patienten): jongens en mannen met een benigne phimosi;  
I: (interventie): topische behandeling;  
C: (comparison): operatieve behandeling, afwachtend beleid of andere topische behandeling;  
O: (outcome): recidieven, herbehandeling, tevredenheid, succespercentages, complicaties, therapietrouw.

### Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte succespercentages en recidieven voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en tevredenheid, complicaties en therapietrouw voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

### Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley)] is op 5 maart 2018 met relevante zoektermen gezocht naar origineel vergelijkend

onderzoek, of systematische reviews hiervan, waarin een topische behandeling van benigne phimosis werd vergeleken met een andere topische behandeling, afwachten of een operatieve behandeling. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 169 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: origineel onderzoek, of een systematische review van origineel onderzoek, onderzoek gepubliceerd vanaf 1990, patiëntpopulatie bestaande uit jongens en/ of mannen met benigne phimosis, studies waarin een medicamenteuze behandeling werd vergeleken met een andere medicamenteuze behandeling, een operatieve behandeling of afwachten. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 22 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 17 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 5 studies definitief geselecteerd.

Vijf onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

## **Samenvatting literatuur**

### Beschrijving studies

Er werden geen studies gevonden waarin het effect van een medicamenteuze behandeling van phimosis werd vergeleken met een andere behandeling bij volwassen mannen.

De systematische review van Moreno (2014) werd als uitgangspunt genomen en aangevuld met studies die wel aan de zoekvraag voldeden maar buiten Moreno (2014) vielen; of studies die na de zoekdatum van deze review waren verschenen.

### *Medicamenteuze behandeling versus circumcisie*

Er werden twee RCT's gevonden die een behandeling met corticosteroidzalf vergeleken met circumcisie (Nobre, 2010; Yilmaz, 2003). De studie was Yilmaz (2003) was geëxtraheerd uit de systematische review van Moreno (2014). Nobre (2010) vergeleek de behandeling met 0,2% betamethason and hyaluronidase crème 2dd gedurende 8 weken (n=29) met circumcisie (n=30). Yilmaz (2003) vergeleek de behandeling met 0.01% betamethason, 2dd gedurende 1 maand (n=50) met circumcisie (n=51).

### *Medicamenteuze behandeling versus een andere medicamenteuze behandeling*

Yang (2010) beschreef in een RCT de vergelijking tussen beclamethasone valeraat 0,06% (n=32) en clomethasone butyrate 0,05% (n=31) bij jongens met phimosis tussen de 1 n 12 jaar. In beide groepen werd er 2 maal daags gedurende 1 maand gesmeerd, en, indien er onvoldoende verbetering optrad nogmaals 2 maal daags 1 maand lang. Patiënten werden gedurende 24 weken gevolgd.

### *Medicamenteuze behandeling versus neutral crème of zalf*

Binnen de systematische review van Moreno (2014) zijn er 11 RCT's beschreven die bij jongens met phimosis het gebruik van een corticosteroid crème vergeleken met een placebo-neutrale crème. Het aantal patiënten in de studies varieerde tussen de 25 en de 240 personen; en de meeste studies includeerden patiënten gemiddeld jonger dan 6 jaar. Er werden verschillende soorten corticosteroiden gebruikt (zie tabel hieronder). De meest voorkomende was betamethason. De behandelfrequentie was meestal 2 maal daags, en de behandeling duurde tussen de 4 en de 8 weken. De behandelfrequentie en behandelduur met neutrale crème in de controlegroep was dezelfde.

Daarnaast werd er één RCT van Atilla (1997) gevonden die het gebruik van diclofenac sodium zalf (n=32) vergeleek met neutrale zelf (n=20) bij jongens met phimosis in de leeftijd van 2 tot 6 jaar.

#### *Medicamenteuze behandeling versus retractie adviezen*

In de systematische review van Moreno (2014) werd één RCT (Balantekin, 2006) beschreven waarin het gebruik van 0.05% beclamethasone dipropionate 2dd gedurende 4 weken (n=36) werd vergeleken met retractie adviezen (n=17).

| Studie   | Patienten  | Behandeling   | Controle  | Uitkomst   |
|--|--|---|---|--|
| Medicamenteuze behandeling versus neutrale crème/placebo |  |   |   |  |
| Atilla, 1997   | Jongens met phimosis<br>N=52<br><br>Leeftijd 2 tot 6 jaar                  | Zalf met diclofenac sodium 3dd aanbrengen op voorhuid gedurende 4 weken<br>N=32<br>Leeftijd: 2 tot 6 jaar (gem 4.6) | Neutrale zalf<br><br>3dd aanbrengen op voorhuid gedurende 4 weken<br>N=20<br>Leeftijd: 2 tot 6 jaar (gem 4.2) | Responders (verbetering naar (vrijwel) normale toestand:<br>Diclofenac zalf: 24/32 (75%)<br>Zalf: 3/20 (15%) |
| Chao, 2006 (uit Moreno, 2014)                            | Jongens met phimosis<br><br>N= 300<br>Leeftijd: gemiddeld 6.9 (3-17) jaar  | Betamethasone 0.1% 2dd gedurende 8 weken<br><br>retractie preputium oefenen   | Crème op waterbasis 2dd gedurende 8 weken<br><br>retractie preputium oefenen                                  | Succes:<br>Cortico: 114/149 (77%)<br>Neutrale crème: 76/151 (50%)  |
| Esposito, 2008 (uit Moreno, 2014)                        | jongens met phimosis<br><br>n=240<br>Leeftijd 3 tot 13 jaar (mediaan: 4.7) | Corticosteroid (monometasone furoate 0.1%) crème 2dd gedurende 4 weken aanbrengen<br>n=120                          | Neutrale crème 2dd gedurende 4 weken aanbrengen<br>N=120  | Geen succesvolle retractie:<br>Cortico: 80/120 (67%)<br>Neutrale crème: 41/120 (34%)                         |
| Golubovic, 1996 (uit Moreno, 2014)                       | Jongens met phimosis<br><br>N=40<br>Leeftijd: 3 tot 6 jaar                 | 0.05% betamethasone 2dd gedurende 4 weken   | Vaseline 2dd gedurende 4 weken  | Succes:<br>Cortico: 19/20 (95%)<br>Neutrale crème: 4/20 (20%)  |
| Kiss, 2001 (uit Moreno, 2014)                            | Jongens met phimosis<br><br>N=40<br>Leeftijd: 8.9 (3-15) jaar              | Mometasone furoate 0.05% 1dd gedurende 5 weke   | Neutrale creme 1dd gedurende 5 weken  | Succes:<br>Cortico: 7/20 (35%)<br>Neutrale crème: 0/20 (0%)  |
| Lee, 2006 (uit Moreno, 2014)                             | Jongens met phimosos<br><br>N=25<br>Leeftijd 5.6 (3 tot 9)                 | 0.1% hydrocortisone crème gedurende 4 weken   | Vaseline gedurende 4 weken  | Succes (makkelijke retractie van de voorhuid):<br>Hydroc: 10/13 (77%)<br>Vaseline: 0/12 (0%)                 |
| Letendre, 2009 (uit Moreno, 2014)                        | Jongens met phimosis<br><br>N= 63  | 0.1% triamcinolone crème<br>N=21  | Neutrale crème<br>N=25  | Succes (makkelijke retractie van de voorhuid):<br>Triamcinolon: 16/21 (76%)                                  |

|  |  |   |   |  |
|--|--|---|---|--|
|  | Leeftijd 3 tot 12 jaar   |   |   | Neutrale crème: 9/25 (39%)<br><br>Noodzaak tot circumcisie: Triamcinolon: 1/21 (5%)<br>Neutrale crème: 4/25 (16%)  |
| Lindhagen, 1996 (uit Moreno, 2014)                           | Jongens met phimosis<br><br>N=27<br>Leeftijd: 7.5 (5 tot 12) jaar          | 0.05% Clobetasol propionate<br><br>N=13   | Neutrale crème<br><br>N=14                                  | Succes (makkelijke retractie van de voorhuid):<br>Clobetasol: 10/13 (77%)<br>Neutrale crème: 7/14 (50%)  |
| Lund, 2005 (uit Moreno, 2014)                                | Jongens met graad 4-6 phimosis<br><br>N=137<br>Leeftijd: 3 tot 15 jaar     | 0.1% betamethason crème 2dd gedurende 4 weken aanbrengen<br>N=66  | Neutrale crème 2dd gedurende 4 weken aanbrengen<br><br>N=71 | Succes (makkelijke retractie van de voorhuid):<br>Betamethasone: 49/66 (74%)<br>Neutrale crème: 31/71 (44%)  |
| Nascimento, 2001 (uit Moreno, 2014)                          | Jongens met graad 1-5 phimosis<br><br>N=192<br>Lweftijd: 5 (3 tot 10) jaar | 0.2% betamethason _ hyluronzuur crème 2 dd gedurende 8 weken<br>N=51<br><br>0.2% betamethason crème 2 dd gedurende 8 weken<br>N=54<br>0.1% betamethasone 2 dd gedurende 8 weken<br>N=52 | Neutrale crème 2 dd gedurende 8 weken                       | Succes:<br>betamethason: 86/157 (54%)<br>Neutrale crème: 11/35 (31%)   |
| Pileggi, 2007 (uit Moreno, 2014)                             | Jongens met phimosis<br><br>N= 110<br>Leeftijd 4.6 (2 tot 13) jaar         | 0.1% mometasone furoate, gedurende 2x 8 weken   | Neutrale crème gedurende 2x 8 weken                         | Succes (makkelijke retractie van de voorhuid):<br>Mometasone: 49/56 (88%)<br>Neutrale crème: 28/44 (64%)   |
| Yilmaz, 2003 (uit Moreno, 2014)                              | Jongens met phimosis<br><br>N=98<br>Leeftijd 4.5 (3 tot 6) jaar            | 0.05% betathasone 2dd gedurende 1 maand   | Vaseline, 2dd gedurende 1 maand                             | Succes:<br>Cortico: 42/50 (84%)<br>Neutrale crème: 2/48 (4%)   |
| Medicamenteuze behandeling versus medicamenteuze behandeling |  |   |   |  |
| Yang, 2005   | Jongens met phimosis<br><br>N=70<br>Leeftijd 1 tot 12 jaar                 | betamethasone valerate 0.06%; 2dd gedurende 4 weken   | clobetasone butyrate 0.05%; 2dd gedurende 4 weken           | Respons (toename retractabiliteitsscore met meer dan 2 punten)<br>Betamethason: 81%<br>Clobetasone: 77%<br>$p > 0.05$<br><br>Volledige retractie voohuid (grade 0 of 1)<br>Betamethason: 50%<br>Clobetasone: 45% |
| Medicamenteus versus afwachten/leefadviezen                  |  |   |   |  |
| Balemtekin, 2006 (uit Moreno, 2014)                          | jongens met phimosis   | 0.05% beclamethasone diprionate 2dd gedurende 4 weken   | Retractie adviezen<br>N=17                                  | Succesvolle retractie:<br>Cortico: 21/36 (58%)   |

|  |   |   |                                       |   |
|--|---|---|---------------------------------------|---|
|  | n=53<br>leeftijd: 3 tot<br>8 jaar                           | N=36  |                                       | Retractie adviezen: 1/17<br>(6%)  |
| <b>Medicamenteus versus circumcisie</b>  |   |   |                                       |   |
| Nobre, 2010                              | Jongens met<br>phimosis<br><br>N=85<br>Leeftijd 3 tot<br>10 | 0.2% betamethasone and<br>hyaluronidase creme 2dd<br>gedurende 8 weken<br>N=42 → 29 (dropout) | Circumcisie<br>N=43 → 30<br>(dropout) | Succes (geen phimosis<br>klachten meer):<br>Betamethasone: 15/29<br>(52%)<br>Circumcisie: 30/30 (100%)<br><br>Complicaties<br>Betamethasone: 10/29<br>(33%) (hyperemie)<br>Circumcisie: 5/30 (17%) (2<br>nabloeden, 3 infectie) |
| Yilmaz, 2003<br>(uit SR<br>Moreno, 2014) | Jongens met<br>phimosis<br><br>N=101<br>leeftijd            | 0.01% betamethason,<br>2dd gedurende 1 maand<br>N=50  | Circumcisie<br>N=51                   | Succes:<br>Cortico: 42/50 (84%)<br>Circumcisie: 51/51 (100%)  |

## Resultaten

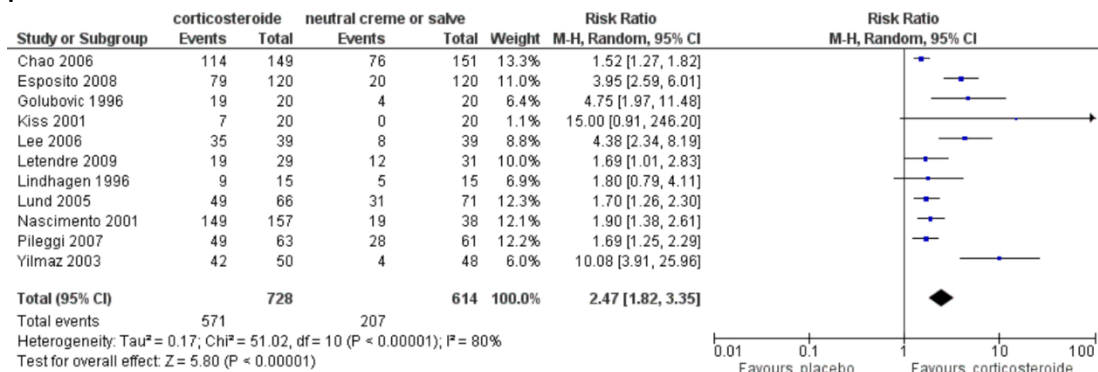
### Succesvolle interventie

Over het algemeen werd een succesvolle interventie gedefinieerd als “volledige of partiële retractie van de voorhuid mogelijk”.

### Corticosteroid versus neutrale zalf/crème

De kans op een succesvolle interventie was hoger in de groep dat een corticosteroid kreeg, vergeleken met een neutrale zalf/crème. Moreno (2014) beschreef in 11 RCT's met 1342 patiënten dat de kans op een succesvolle interventie hoger was in de corticosteroid groep vergeleken met de neutrale crème groep; risk ratio 2,47 (95% BI: 1,82 tot 3,35;  $p < 0,001$ ). Geen van de studies rapporteerden complicaties in de interventie- of controlegroep.

**Figuur 5.1 Forest plot corticosteroiden versus neutrale zalf/ crème met als uitkomst volledige of partiële retractie van de voorhuid**



Atila (2007) beschreef dat in de diclofenac sodium 24/32 (75%) patiënten resolutie van phimosis hadden, versus 3/20 (15%) in de neutrale crème groep.

### Bewijskracht van de literatuur

Corticosteroiden: De bewijskracht voor de uitkomstmaat resolutie van phimosis is met 2 niveaus verlaagd, van hoog naar laag gezien beperkingen in de onderzoekopzet (risk of bias; randomisatie en allocatie onduidelijk) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Diclofenac sodium: De bewijskracht voor de uitkomstmaat succesvolle interventie is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: randomisatie en allocatie procedure onduidelijk, geen blinding patiënten); en 2 niveaus wegens het geringe aantal patiënten (imprecisie).

#### *Medicamenteuze behandeling versus een andere medicamenteuze behandeling*

Yang (2005) beschreef dat er geen significant verschil werd gevonden in de kans op een succesvolle interventie tussen de verschillende soorten corticosteroïden die werden gebruikt. De retractibiliteitsscore verschilde niet tussen de beclamethason-groep ( $3,9 \pm 1,0$ ) en clomethason-groep ( $4,2 \pm 1,0$ ,  $p = 0,32$ ). Er werden in beide behandelgroepen geen complicaties gerapporteerd.

#### Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat succesvolle interventie is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: randomisatie en allocatie procedure onduidelijk, geen blinding patiënten); en 2 niveaus wegens het geringe aantal patiënten (imprecisie).

#### *Corticosteroïd versus retractie oefeningen en/of leef-adviezen*

Balamtekin (2006) beschreef dat in de betamethasone-groep 30/36 (83%) patiënten volledige of partiële resolutie van phimosis had, terwijl dit in de retractie adviezen groep 6/17 (35%) waren; risk ratio 2,36 (95% CI: 1,22 tot 4,57).

#### Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat succesvolle interventie/partiële resolutie phimosis is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: randomisatie en allocatie procedure onduidelijk, geen blinding patiënten); en 2 niveaus wegens het geringe aantal patiënten (imprecisie).

#### *Medicamenteuze behandeling versus circumcisie*

De kans op een complete of volledige resolutie van phimosis was hoger in de groep dat een circumcisie kreeg, vergeleken met een corticosteroïd. Nobre (2010) rapporteerde een resolutie van phimosis van 52% in de bethametason-groep versus 100% in de circumcisie-groep. Yilmaz (2003) rapporteerde een resolutie van phimosis van 84% in de bethametason-groep versus 100% in de circumcisie-groep.

Wat betreft complicaties, Nobre (2010) rapporteerde dat 33% (10/29) in de betamethason-groep hyperemie kreeg, en 5/30 (17%) in de circumcisie-groep een postoperatieve complicaties kreeg (2 nabloedingen, 3 infecties).

#### Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat resolutie van phimosis is met 2 niveaus verlaagd, van hoog naar laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; randomisatie en allocatie onduidelijk; geen blinding) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat resolutie van complicaties is met 3 niveaus verlaagd, van hoog naar zeer laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; randomisatie en allocatie onduidelijk; geen blinding) en wegens het geringe aantal patiënten (imprecisie) en inconsistentie (heterogeniteit van vermelde complicaties).



## Conclusies

### *Medicamenteuze behandeling versus neutrale zalf of crème*

|                   |  |
|-------------------|--|
| <b>Laag GRADE</b> | Behandeling met een corticosteroïde zalf geeft waarschijnlijk een grotere kans op partiële of volledige resolutie van phimosis bij jongens in vergelijking met behandeling met een neutrale zalf of crème.<br><br><i>Bronnen: (Moreno, 2014)</i> |
|-------------------|--|

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Zeer laag GRADE</b> | Het lijkt erop dat bij jongens met phimosis behandeling met diclofenac sodium tot een beter resultaat leidt dan behandeling met retractie adviezen.<br><br><i>Bronnen: (Atilla, 1997)</i> |
|------------------------|---|

### *Medicamenteuze behandeling versus retractie adviezen*

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Zeer laag GRADE</b> | Het lijkt erop dat bij jongens met phimosis behandeling met betamethasone valeraat tot een beter resultaat leidt dan behandeling met retractie adviezen.<br><br><i>Bronnen: (Balamtekin, 2006 (uit Moreno, 2014))</i> |
|------------------------|---|

### *Medicamenteuze behandeling versus een andere medicamenteuze behandeling*

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Zeer laag GRADE</b> | Het is niet duidelijk of bij jongens met phimosis behandeling met betamethasone valeraat tot een beter resultaat leidt dan behandeling met clomethasone butyraat.<br><br><i>Bronnen: (Yang, 2005)</i> |
|------------------------|---|

### *Medicamenteuze behandeling versus circumcisie*

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Laag GRADE</b>      | Bij jongens met phimosis geeft een circumcisie waarschijnlijk een grotere kans op een resolutie van de phimosis, dan een medicamenteuze behandeling.                                     |
| <b>Zeer laag GRADE</b> | Het is onzeker of een circumcisie een hoger risico op complicaties geeft dan een medicamenteuze behandeling bij jongens met phimosis.<br><br><i>Bronnen: (Moreno, 2014; Nobre, 2010)</i> |

### *Medicamenteuze behandeling bij volwassenen*

|                |  |
|----------------|--|
| <b>- GRADE</b> | Het is niet bekend bij volwassen mannen met phimosis of een medicamenteuze behandeling meer of minder kans geeft op een resolutie van phimosis dan een neutrale zalf, retractie adviezen of een circumcisie. |
|----------------|--|

## Overwegingen

De onderzochte studies tonen in het algemeen een beter resultaat van een behandeling met een corticosteroïdcrème of -zalf (bij 45 tot 95% van de gevallen kan de voorhuid worden teruggetrokken) in vergelijking met afwachten (bij 0 tot 50% van de gevallen kan de voorhuid worden teruggetrokken) of het gebruik van een indifferente crème. Daarbij lijkt de frequentie van aanbrengen van de crème of zalf geen invloed op het resultaat te hebben.

Het effect is klinisch relevant daar de noodzaak tot opereren afnam in de met corticosteroïden behandelde groep.

De bewijskracht is laag, omdat het vrijwel in alle gevallen gaat om kleine, niet gerandomiseerde studies. Bovendien betreffen alle gemelde studies de behandeling bij kinderen. Over de behandeling bij volwassenen is geen adequate informatie voorhanden. Daar ligt een kennislacune.

Bij een kind met een primaire phimosis die behandeling behoeft wordt begonnen met de minst ingrijpende behandeling, namelijk behandeling met een corticosteroidzalf. Over volwassenen valt geen uitspraak te doen.

Het belangrijkste doel voor de patiënt is een goed resultaat te verkrijgen met de minste kans op recidief en bijwerkingen/complicaties.

Er zijn nauwelijks extra kosten. Enerzijds zijn er weliswaar de kosten van een behandeling met corticosteroidzalf, anderzijds kunnen daarmee operaties worden voorkomen. De interventie (behandeling met corticosteroidzalf) is zeker haalbaar, daar deze behandeling zo langzamerhand al gemeengoed aan het worden is. Bovendien zijn veel (ouders van) patiënten geneigd te opteren voor de minst ingrijpende behandeling.

### **Aanbevelingen**

Bij de geboorte hebben vrijwel alle mannelijke baby's een fysiologische vernauwing van de voorhuid. Tegen het einde van het eerste levensjaar is retractie van de voorhuid tot achter de sulcus coronarius van de glans mogelijk in ongeveer 50% van de jongentjes. Tegen de leeftijd van 3 jaar lukt dit bij 89% van de jongens. De incidentie van een vernauwde voorhuid is 8% in de groep van 6 tot 7 jaar en slechts 1% in de groep van 16 tot 18 jaar.

Hoewel de beschikbare literatuur bescheiden van omvang en inhoud is, is bij een kind met phimosis die behandeling behoeft, de behandeling met een corticosteroidzalf een goede eerste keuze. De kans is redelijk aanwezig (45 tot 95%) dat daarmee al een toereikend effect wordt bereikt.

Hier is geen literatuur onderbouwing voor gevonden, maar het is de mening van de werkgroep dat: indien na gebruik van corticosteroidzalf er onvoldoende effect wordt bereikt en er sprake is van recidiverende balanitis of bewezen recidiverende urineweginfecties zonder andere verklaring is een operatieve behandeling de volgende verstandige stap. Wanneer een kind geen van de bovengenoemde complicaties ondervindt van de phimosis, kan er ook in overleg met de ouders worden gekozen voor afwachten.

Over volwassen patiënten is er te weinig informatie om tot een gerichte aanbeveling te komen.

Geef aan ouders van een kind met een niet retraheerbare voorhuid zonder klachten, duidelijke voorlichting over de fysiologische vernauwing en de verzorging ervan.

Schrijf bij een kind met een primaire phimosis die behandeling behoeft eerst een corticosteroidzalf voor.

Overweeg een operatieve behandeling indien na gebruik van corticosteroidzalf er onvoldoende effect wordt bereikt.

Bespreek met een volwassen patiënt met een primaire phimosis beide opties: corticosteroidzalf en circumcisie en maak samen een keuze.

## Literatuur

- Atila, K. M., Dundaroz, R., Odabas, O., Ozturk, H., Akin, R., & Gokcay, E. (1997). A nonsurgical approach to the treatment of phimosis: local nonsteroidal anti-inflammatory ointment application. *The Journal of urology*, 158(1), 196-197.
- Balamtekin, N., Uluocak, N., Atay, A., Aydın, H. I., & Karabıyık, I. (2006). The Effect of Topical Corticosteroid Creams on Phimosis Treatment. *Erciyes Medical Journal*, 28(3), 120-124.
- Moreno, G., Corbalán, J., Peñaloza, B., & Pantoja, T. (2014). Topical corticosteroids for treating phimosis in boys. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9).
- Nobre, Y. D., Freitas, R. G., Felizardo, M. J., Ortiz, V., & Macedo Jr, A. (2010). To circ or not to circ: clinical and pharmaco-economic outcomes of a prospective trial of topical steroid versus primary circumcision. *International braz j urol*, 36(1), 75-85.
- Yang, S. S. D., Tsai, Y. C., Wu, C. C., Liu, S. P., & Wang, C. C. (2005). Highly potent and moderately potent topical steroids are effective in treating phimosis: a prospective randomized study. *The Journal of urology*, 173(4), 1361-1363.

## Geldigheid en Onderhoud

| Module <sup>1</sup>                 | Regi houder(s) <sup>2</sup> | Jaar van autorisatie | Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn <sup>3</sup> | Frequentie van beoordeling op actualiteit <sup>4</sup> | Wie houdt er toezicht op actualiteit <sup>5</sup> | Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling <sup>6</sup> |
|-------------------------------------|-----------------------------|----------------------|--|--|---|---|
| Phimosis: operatie versus indicatie | NVU                         | 2019                 | 2024   | 5 jaar   | NVU   | Ontwikkelingen in wetenschappelijk onderzoek                    |

---

<sup>1</sup> Naam van de module

<sup>2</sup> Regi houder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regi houders)

<sup>3</sup> Maximaal na vijf jaar

<sup>4</sup> (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

<sup>5</sup> regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

<sup>6</sup> Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Richtlijn Behandeling Voorhuidpathologie

Autorisatiefase augustus 2019

## Bijlagen bij module 5a

### Kennislacunes

Wat zijn de (on)gunstige effecten van een medicamenteuze behandeling (corticosteroïd) van een phimosis, in vergelijking met afwachtend beleid of een medicamenteuze behandeling (corticosteroïden) of een operatieve behandeling?

#### Subvragen:

1. Welke patiënteigenschappen zijn gerelateerd aan een goede reactie op een medicamenteuze behandeling?
2. Welke patiënteigenschappen zijn gerelateerd aan een goede reactie op een operatieve behandeling?

### Indicatoren

Er zijn geen indicatoren ontwikkeld bij deze module.

### Implementatieplan

| Aanbeveling  | Tijdspad voor implementatie:<br><1 jaar,<br>1 tot -3 jaar of<br>>3 jaar | Verwacht effect op kosten | Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad) | Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup> | Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup> | Verantwoordelijken voor acties <sup>3</sup> | Overige opmerkingen |
|--|---|---------------------------|---|---|--|---|---------------------|
| Schrijf bij een kind met een primaire phimosis eerst een corticosteroïdzalf voor. Overweeg een operatieve behandeling wanneer de medicamenteuze behandeling niet leidt tot een voorhuid die gemakkelijk terug te trekken is. | <1 jaar   | Geen                      | Kennis van richtlijn  | Gebrek aan Kennis                                   | Verspreiding richtlijn                               | NVU, NVDV, NVP                              |                     |
| Bespreek met een volwassen patiënt met een primaire phimosis beide opties: corticosteroïdzalf en circumcisie en maak samen een keuze.  | <1 jaar   | Geen                      | Kennis van richtlijn  | Gebrek aan Kennis                                   | Verspreiding richtlijn                               | NVU, NVDV, NVP                              |                     |

<sup>1</sup> Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

<sup>2</sup> Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

<sup>3</sup> Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

## Evidencetabellen

### Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

| Study              | Appropriate and clearly focused question? <sup>1</sup> | Comprehensive and systematic literature search? <sup>2</sup> | Description of included and excluded studies? <sup>3</sup> | Description of relevant characteristics of included studies? <sup>4</sup> | Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? <sup>5</sup> | Assessment of scientific quality of included studies? <sup>6</sup> | Enough similarities between studies to make combining them reasonable? <sup>7</sup> | Potential risk of publication bias taken into account? <sup>8</sup>               | Potential conflicts of interest reported? <sup>9</sup> |
|--------------------|--|--|--|---|---|--|---|---|--|
| First author, year | Yes/no/unclear   | Yes/no/unclear   | Yes/no/unclear   | Yes/no/unclear  | Yes/no/unclear/notapplicable  | Yes/no/unclear   | Yes/no/unclear  | Yes/no/unclear  | Yes/no/unclear   |
| Moreno, 2014       | Yes  | Yes  | Yes  | Yes   | Not applicable  | Yes  | Yes   | there were insufficient studies included to enable assessment of publication bias | Yes  |

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined.
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched.
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons.
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported.
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs).

6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table et cetera).
7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (for example Chi-square, I<sup>2</sup>)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (for example funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (for example Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

### Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

| Study reference  | Study characteristics  | Patient characteristics  | Intervention (I)  | Comparison / control (C)  | Follow-up  | Outcome measures and effect size   | Comments   |
|--|--|--|---|---|--|--|--|
| Moreno, 2014<br><br>[individual study characteristics deduced from [1st author, year of publication]]<br><br>PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated | SR and meta-analysis of RCTs<br><br><i>Literature search up to June 2014</i><br><br>A: Balamtekin, 2006<br>B: Chao, 2006<br>C: Esposito, 2008<br>D: Golubovic, 1996<br>E: Kiss, 2001<br>F: Lee, 2006<br>G: Letendre, 2009<br>H: Lindhagen, 1996<br>I: Lund, 2005<br>J: Nascimento, 2001<br>K: Pileggi, 2007<br>L: Yilmaz, 2003 | Inclusion criteria SR:<br>Study type: All RCTs and quasi-RCTs (RCTs in which allocation to treatment was obtained by alternation, use of alternate medical records, date of birth or other predictable methods) comparing the use of any topical corticosteroid ointment with placebo ointment or no treatment | Describe intervention:<br><br>A: Beclomethasone dipropionate 0.05%; Frequency: twice daily; Duration: 6 weeks<br>B: Betamethasone 0.1%; Frequency: twice daily; Duration: at least 8 weeks<br>C: Mometasone furoate 0.1%; Frequency: twice daily; Duration: 4 weeks<br>D: Betamethasone 0.05%; Frequency: twice daily; Duration: 4 weeks<br>E: Mometasone furoate 0.05%; Frequency: once daily; Duration: 5 weeks<br>F: Hydrocortisone butyrate 0.1%; | Describe control:<br><br>A: Manual retraction<br>B: Aqueous cream; Frequency: twice daily; Duration: 4 weeks;<br>C: Placebo cream; Frequency: twice daily; Duration: 4 weeks<br>D: Vaseline; Frequency: twice daily; Duration: 4 weeks<br>E: Mometasone furoate vehicle; Frequency: once daily; Duration: 5 weeks<br>F: Vaseline; Frequency: twice daily; Duration: 4 weeks<br>G: Emollient cream Aquatatin; Frequency: | End-point of follow-up:<br><br>A: 6 weeks<br>B: 25 weeks<br>C: 6-30 months<br>D: 6-18 months<br>E: 5 weeks<br>F: 4 weeks<br>G: 12 months<br>H: 6 months<br>I: 8 weeks<br>J: 60-180 days<br>K: 8 weeks<br>L: 2 months<br><br><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u><br>(intervention/control)<br>A: No losses to follow-up<br>B: 129/149 (86.5%) treatment group | Outcome measure-1<br>Defined as.<br><br>Effect measure: RR, RD, mean difference [95% CI]:<br>A: I: 30/36 (83%); C: 6/17 (35%)<br>B: RR:1.52 (1.27 – 1.82)<br>C: RR: 3.95 (2.59 – 6.01)<br>D: RR: 4.75 (1.97 – 11.47)<br>E: RR: 15.00 (0.91-246.20)<br>F: RR: 4.38 (2.34- 8.19)<br>G: RR: 1.69 (1.01 – 2.83)<br>H: R: 1.80 (0.49 – 4.11)<br>I: RR: 1.70 (1.26 - 2.30)<br>J: RR: 1.90 (1.30 – 2.61)<br>K: RR: 1.69 (1.20 – 2.29)<br>L: RR: 10.08 (3.91 – 25.96)<br><br>Pooled effect (random effects model): | <u>Facultative:</u><br><br>Brief description of author’s conclusion: Topical corticosteroids offer an effective alternative for treating phimosis in boys. Although sub optimal reporting among the included studies meant that the size of the effect remains uncertain, corticosteroids appear to be a safe, less invasive first-line treatment option before undertaking surgery to correct phimosis in boys.<br><br>Heterogeneity in type of corticosteroid used and application regime and duration of treatment. |

|                        |   |   |   |   |   |  |   |
|------------------------|---|---|---|---|---|--|---|
| <p>otherwis<br/>e)</p> | <p><u>Study design:</u><br/>RCT</p> <p><u>Setting and Country:</u> Chile</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u><br/>None reported</p> | <p>in boys with phimosis were included.<br/>Participants: Children from birth to 18 years, with any degree of physician diagnosed phimosis (physiological or pathological) intervention: The use of any type or concentration of a topical corticosteroid ointment applied to the stenotic distal portion of the prepuce, used for varying periods of time compared to placebo, with or without gentle manual retraction of the foreskin.<br/>Primary outcome: The primary outcome sought was</p> | <p>Frequency: twice daily; Duration: 4 weeks<br/><b>G:</b> Triamcinolone 0.1%; Frequency: twice daily; Duration: 8 weeks<br/><b>H:</b> Clobetasol propionate 0.05%; Frequency: once daily; Duration: 4 weeks<br/><b>I:</b> Betamethasone 0.1%; Frequency: twice a day; Duration: 4 weeks<br/><b>J:</b> Treatment group 1: Betamethasone valerate 0.2% + hyaluronidase; Frequency: twice daily; Duration: 60 days (8 weeks). Treatment group 2: Betamethasone valerate 0.2%; Frequency: twice daily; Duration: 60 days (8 weeks). Treatment group 3: Betamethasone valerate 0.1%; Frequency: twice daily; Duration: 60 days (8 weeks)<br/><b>K:</b> Mometasone furoate 0.1%; Frequency: twice daily; Duration: 8 weeks</p> | <p>twice daily; Duration: 8 weeks<br/><b>H:</b> Placebo; Frequency: once daily; Duration: 4 weeks<br/><b>I:</b> Aqueous cream; Frequency: twice a day; Duration: 4 weeks<br/><b>J:</b> Placebo cream; Frequency: twice daily; Duration: 60 days (8 weeks)<br/><b>K:</b> Moisturizing cream; Frequency: twice daily; Duration: 8 weeks<br/><b>L:</b> Vaseline; Frequency: twice daily; Duration: 1 month</p> | <p>participants completed treatment. 128/151 (84.7%) control group participants completed treatment. Losses to follow-up not reported<br/><b>C:</b> Time of follow-up and losses are not clear, but "All the patients in our series completed the two treatment periods without interruption"<br/><b>D:</b> Not reported<br/><b>E:</b> In the steroid and placebo group 3 and 4 boys were withdrawn from the study, including 4 lost to follow-up and 3 in whom clinically suspected balanitis xerotica obliterans was not confirmed by histological evaluations'<br/><b>F:</b> One participant lost to follow-up per group<br/><b>G:</b> Authors reported 8/29 losses to follow-up from the treatment group and 6/31 in the control group<br/><b>H:</b> One participant lost to follow-up per group for 'factors unrelated to the disorder or treatment'</p> | <p>Complete or partial resolution of phimosis risk ratio 2.47 (95% CI: 1.82 – 3.35; p&lt;0,001). favoring corticosteroid<br/>Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 80%</p> <p><u>Outcome measure-2: complications</u><br/>None were reported in any of the included studies</p> | <p>Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading<br/>Low (due to high risk of bias in studies and imprecision)</p> |
|------------------------|---|---|---|---|---|--|---|

|  |  |  |   |  |   |  |  |
|--|--|--|---|--|---|--|--|
|  |  | <p>resolution of phimosis following treatment. Resolution was defined as a retractable prepuce with exposure of the glans without any visible narrowing.</p> <p>Exclusion criteria SR:<br/>1) Studies that include boys with non-retractable prepuce due to balano-preputial adhesions without a phimotic ring or boys with previous treatments for phimosis, such as, circumcision, prepuce plasty, topical corticosteroids or other topical medication</p> | <p><b>L:</b> Betamethasone 0.05%; Frequency: twice daily; Duration: 1 month</p> |  | <p><b>I:</b> There was no losses to follow up<br/><b>J:</b> 25 (11.4%) patients were not considered in the analysis, but reasons were explicit and distribution across treatment and control groups was similar<br/><b>K:</b> Follow-up: 88.8% (56/63) in the treatment group and 88.5% (54/61) in the control group<br/><b>L:</b> No losses to follow-up</p> |  |  |
|--|--|--|---|--|---|--|--|



|  |  |   |  |  |  |  |  |
|--|--|---|--|--|--|--|--|
|  |  | <p><i>11 studies included</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u><br/> <i>Number of patients; characteristics important to the research question and/or for statistical adjustment (confounding in cohort studies); for example, age, sex, bmi, ...</i></p> <p><u>N, mean age</u><br/> <b>A:</b> 52; age 2-8 years<br/> <b>B:</b> 300; 2-6 years<br/> <b>C:</b> 240; 3-13 years<br/> <b>D:</b> 40; 3-6 years<br/> <b>E:</b> 40; 9 (3-15) years<br/> <b>F:</b> 78; 5.2 ± 3.2 years<br/> <b>G:</b> 60; 62 months (20 – 84)</p> |  |  |  |  |  |
|--|--|---|--|--|--|--|--|

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  | <p><b>H:</b> 30; 7.5 (5-12) years<br/> <b>I:</b> 137; 6.7 (3-15) years<br/> <b>J:</b> 195; 5 (3-12) years<br/> <b>K:</b> 124; 6.4 (2-13)<br/> <b>L:</b> 98; 4.5 (3-6) years</p> <p><i>Sex: all 100% Male</i></p> <p>Groups comparable at baseline? yes</p> |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

### Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

| Study reference<br><br>(first author, publication year) | Describe method of randomisation <sup>1</sup>      | Bias due to inadequate concealment of allocation? <sup>2</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? <sup>3</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? <sup>3</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? <sup>3</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? <sup>4</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to loss to follow-up? <sup>5</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to violation of intention to treat analysis? <sup>6</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) |
|---|--|---|--|--|---|--|--|---|
| Medicine versus circumcision                            |  |   |  |  |   |  |  |   |
| Nobre, 2010   | Not reported                                       | Unclear   | Likely   | Likely   | Likely  | Unlikely   | Unlikely   | Unclear   |
| Comparison of different medicinal treatments            |  |   |  |  |   |  |  |   |
| Yang, 2005  | “patients were randomly assigned”                  | Unclear   | Likely   | Likely   | Unlikely  | Unlikely   | Unlikely   | Unclear   |
| Medicine versus neutral creme                           |  |   |  |  |   |  |  |   |
| Atila, 1997   | “Study and control groups were allocated randomly” | Unclear   | Likely   | Likely   | Unlikely  | Unlikely   | Unlikely   | Unclear   |

- 1. Randomisation:** generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
- 2. Allocation concealment:** refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules.
- 3. Blinding:** neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has “soft” (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
- 4. Results of all predefined outcome measures should be reported;** if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
- 5. If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely.** If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear.

6. Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

**Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies (cohort studies, case-control studies, case series))<sup>1</sup>**

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy - otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Research question:

| Study reference              | Study characteristics   | Patient characteristics <sup>2</sup>   | Intervention (I)   | Comparison / control (C) <sup>3</sup>  | Follow-up   | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>  | Comments  |
|------------------------------|---|--|--|--|---|--|---|
| Medicine versus circumcision |   |  |  |  |   |  |   |
| Nobre, 2010                  | Type of study: randomized trial<br><br>Setting and country: Brazil; single center university hospital<br><br>Funding and conflicts of interest: none reported | <u>Inclusion criteria:</u> children, from 3 to 10 years of age, diagnosed with phimosis. We defined as phimosis, in this age bracket, phimosis type I (no retraction of the foreskin) and type II (external urethral meatus exposure only), in accordance with the classification system devised by Kayaba, 1996.<br><br><u>Exclusion criteria:</u> none reported<br><br><u>N total at baseline:</u> | Describe intervention (treatment/procedure/test):<br><br>Circumcision inhalation anesthesia with sevoflurane, in conjunction with nerve block of the penis | Describe control (treatment/procedure/test):<br><br>0.2% betamethasone and hyaluronidase cream for 8 weeks<br><br>Patients who responded well to the topical treatment underwent outpatient follow-up evaluations at 2 and 4 months after the end of treatment.<br><br>Patients who did not respond to the topical treatment by week 8 or who presented recurrence during the follow-up period underwent circumcision. | <u>Length of follow-up:</u> 3 months after circumcision, 4 months in control group (unless patients crossed over to circumcision group)<br><br><u>Loss-to-follow-up:</u> Of the 85 children included in the study, 43 were allocated to the surgical group and 42 were allocated to the clinical group. From the surgical group, 13 children were excluded: 1 due to uncooperativeness; 2 due to refusal to | Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):<br><br>Outcome: resolution of phimosis<br>I: not explicitly reported but assumed 30/30 (100%)<br>C: 15 (51.7%) of the 29 patients presented complete exposure of the glans at 2 months after the end of treatment<br><br>Complications of treatment:<br>I: On postoperative day 15, 5 patients presented complications of the procedure: 2 due to infection caused by improper cleaning; and 3 due to hematomas and scarring on the glans | Outcome: resolution of phimosis is not explicitly reported in the circumcision group but assumed 30/30 (100%) |

|  |  |   |   |  |  |   |  |
|--|--|---|---|--|--|---|--|
|  |  | <p>Intervention: 30<br/>Control: 29</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u><br/><i>For example</i><br/><i>Age: 5.8 years</i><br/><i>(not reported for group, no SD reported)</i></p> <p><u>Sex:</u><br/><i>I: 100% M</i><br/><i>C: 100% M</i></p> <p>Groups comparable at baseline? yes</p> |   |  | <p>undergo surgery; and 10 due to failure to return for surgery. Coincidentally, 13 children were also excluded from the clinical group: 1 due to irregular use of medication; 1 due to being clinically diagnosed with balanitis xerotica obliterans; 1 due to previous use of medication; and 10 due to failure to appear for medical visits.</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u><br/>Not reported, the 59 patients that were included in the analysis were not reported to have missing data</p> | <p>C: adverse effects or complications in 10 patients: 4 patients experienced hyperemia and a burning sensation in the foreskin; 4 patients experienced a burning sensation in the foreskin; and 2 patients presented balanopreputial hyperemia. No intervention or treatment interruption was necessary in any of the cases.</p> |  |
| Comparison of different medicinal treatments |  |   |   |  |  |   |  |
| Yang, 2005                                   | <p>Type of study: randomized controlled trial</p> <p>Setting and country: University</p> | <p><u>Inclusion criteria:</u><br/>boys with phimosis</p> <p><u>Exclusion criteria:</u><br/>phimosis secondary to</p>  | <p>Describe intervention (treatment/procedure/test):<br/><br/>topical application of betamethasone valerate 0.06%</p> | <p>Describe control (treatment/procedure/test):<br/><br/>topical application of clobetasone butyrate 0.05%</p> | <p><u>Length of follow-up:</u><br/>24 weeks</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u><br/>Intervention: 3/32 (10%)</p>  | <p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>The retractibility score improved to <math>1.7 \pm 1.1</math> and <math>1.9 \pm 1.0</math> in the betamethasone and</p>  |  |

|                             |   |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------------|---|--|--|--|--|--|--|
|                             | hospital, Taiwan<br><br>Funding and conflicts of interest: not reported | incomplete circumcision<br><br><u>N total at baseline:</u><br>Intervention: 32<br>Control: 31<br><br><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u><br><i>For example</i><br><u>age ± SD:</u><br>I: 4.9 ± 2.5<br>C: 4.5 ± 2.9<br><br><u>Sex:</u><br>I: 100% M<br>C: 100% M<br><br>Retractability score:<br>I: 3.9 ± 1.0<br>C: 4.2 ± 1.0,<br><br>Groups comparable at baseline? yes | apply the topical steroids over the stenotic opening of the prepuce and the adhesion between the prepuce and glans twice daily for 4 weeks, then for another 4 weeks if no improvement was achieved. | apply the topical steroids over the stenotic opening of the prepuce and the adhesion between the prepuce and glans twice daily for 4 weeks, then for another 4 weeks if no improvement was achieved. | Reasons not reported<br><br>Control: 4/31 (13%)<br>Reasons not reported<br><br><u>Incomplete outcome data:</u><br>Not reported | clobetasone groups, respectively (p =0.01 in each group). The response rates were similar between the 2 groups (81.3% vs 77.4%, p =0.63). Excellent results of grade 0 or 1 were achieved in 16 (50%) and 14 (45.2%) boys in the betamethasone and clobetasone groups, respectively.<br><br>After treatment circumcision was recommended in boys with grade 4 or 5 phimosis. Two thirds of patients in the betamethasone group and half of those in the clobetasone group underwent circumcision because of remaining high grade phimosis.<br><br>No significant adverse effect was encountered during the study period. |  |
| Medicine versus neutral cre |   |  |  |  |  |  |  |
| Atilla, 1997                | Type of study: randomized trial   | <u>Inclusion criteria:</u><br>boys with phimosis   | Describe intervention (treatment/procedure/test):  | Describe control (treatment/procedure/test):   | <u>Length of follow-up:</u><br>not clear; at least 4 weeks   | Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):   |  |

|  |  |  |   |   |   |   |  |
|--|--|--|---|---|---|---|--|
|  | <p>Setting and country:<br/>Turkey; single center</p> <p>Funding and conflicts of interest: not reported</p> | <p><u>Exclusion criteria:</u><br/>Phimosis secondary to incomplete circumcision</p> <p><u>N total at baseline:</u><br/>Intervention: 32<br/>Control: 20</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u><br/><i>For example</i><br/><i>age ± SD:</i><br/><i>I: 4,6 (SD not reported)</i><br/><i>C: 4,2 (SD not reported)</i></p> <p><i>Sex:</i><br/><i>I: 100% M</i><br/><i>C: 100% M</i></p> <p>Groups comparable at baseline? unclear</p> | <p>0.075gm. diclofenac sodium, 3 gm. lanolin, 9 gm. petrolatum and 15 gm. distilled water<br/>Applied 3 times a day for 4 weeks</p> | <p>3 gm. lanolin, 9 gm. petrolatum and 15 gm. distilled water<br/>Applied 3 times a day for 4 weeks</p> | <p><u>Loss-to-follow-up:</u><br/>Not reported</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u><br/>Not reported</p> | <p>Normal or almost normal foreskin retractability:<br/>I: 24/32 (75%)<br/>C: 3/20 (15%)<br/>p-value not reported</p> |  |
|--|--|--|---|---|---|---|--|

**References:**

Kayaba H, Tamura H, Kitajima S, Fujiwara Y, Kato T, Kato T: Analysis of shape and retractability of the prepuce in 603 Japanese boys. J Urol. 1996; 156: 1813-5.

**Notes:**

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures.
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders].
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls.

## Zoekverantwoording

| Database   | Zoektermen   | Totaal |
|--|--|--------|
| Medline<br>(OVID)<br><br>1990 –<br>september<br>2018 | <p>1 exp PHIMOSIS/ or phimosis.ti,ab. or prepuce.ti,ab. or foreskin*.ti,ab. (5931)</p> <p>2 exp Adrenal Cortex Hormones/ or exp STEROIDS/ or exp Fluticasone/ or exp PROPIONATES/ or exp BETAMETHASONE/ or repeat*.ti,ab. or corticosteroid*.ti,ab. or steroid*.ti,ab. or betamethasone.ti,ab. or fluticasone propionate.ti,ab. or clobetasol propionate.ti,ab. or ((therapy or treat*) adj3 (local or topical)).ti,ab. or calcineurin*.ti,ab. or retinoic*.ti,ab. or exp CALCINEURIN INHIBITORS/ or exp CALCINEURIN/ (1620098)</p> <p>3 1 and 2 (581)</p> <p>4 limit 3 to (english language and yr="1990 -Current") (390)</p> <p>5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (366970)</p> <p>6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1786519)</p> <p>7 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3034537)</p> <p>8 4 and 5 (13)</p> <p>9 4 and 6 (44)</p> <p>10 9 not 8 (39)</p> <p>11 4 and 7 (77)</p> <p>12 11 not 8 not 10 (55)</p> <p>13 4 not 8 not 10 not 12 (283)</p> <p>14 8 or 10 or 12 or 13 (390)</p> <p>15 8 or 10 or 12 (107)</p> <p>= 107</p> | 169    |
| Embase<br>(Elsevier)                                 | <p>('phimosis'/exp OR phimosis:ti,ab OR prepuce:ti,ab OR foreskin*:ti,ab)<br/>AND<br/>(('corticosteroid'/exp OR 'steroid'/exp OR 'fluticasone propionate'/exp OR 'clobetasol propionate'/exp OR 'betamethasone'/exp OR repeat*:ti,ab OR corticosteroid*:ti,ab OR steroid*:ti,ab OR betamethasone:ti,ab OR 'fluticasone propionate':ti,ab OR 'clobetasol propionate':ti,ab OR (((therap* OR treat*) NEAR/3 (local OR topical)):ti,ab) OR 'calcineurin inhibitor'/exp OR 'retinoic acid'/exp OR calcineurin*:ti,ab OR retinoic*:ti,ab)<br/>AND<br/>[english]/lim AND [1990-2018]/py NOT 'conference abstract':it</p> <p><i>Gebruikte filters:</i><br/>Systematic Reviews:<br/>'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp)<br/>= 17</p>  |        |



|  |  |  |
|--|--|--|
|  | <p>Randomized Controlled Trials:<br/> 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti NOT 'conference abstract':it<br/> = 77</p> <p>Observationele studies:<br/> 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR (cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti OR (case:ab,ti AND (control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (follow:ab,ti AND (up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti OR (epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti OR ('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti<br/> = 30</p> <p>= 124</p> |  |
|--|--|--|

## Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

| Auteur en jaartal  | Redenen van exclusie  |
|--------------------|---|
| Balemtekin, 2006   | Opgenomen in systematische review van Moreno, 2014  |
| Berdeu, 2001       | Geen gebruik van origineel data; kosteneffectiviteitsanalyse op basis van eerder gepubliceerde studies, zonder controlegroep die aan de gestelde PICO voldoet |
| Chu, 1999          | Observationele studie, terwijl er RCT's bestaan die ook de (deel)zoekvraag beantwoorden   |
| Eposito, 2008      | Opgenomen in systematische review van Moreno, 2014  |
| Golubovic, 1996    | Opgenomen in systematische review van Moreno, 2014  |
| Ku, 2007           | Geen controlegroep  |
| Lee, 2006          | Opgenomen in systematische review van Moreno, 2014  |
| Letendre, 2009     | Opgenomen in systematische review van Moreno, 2014  |
| Lindhagen, 1996    | Opgenomen in systematische review van Moreno, 2014  |
| Lund, 2005         | Opgenomen in systematische review van Moreno, 2014  |
| Marques, 2005      | Geen controlegroep  |
| Nascimento, 2006   | Opgenomen in systematische review van Moreno, 2014  |
| Palmer, 2008       | Vergelijkt twee doseringen van betamethason met elkaar; dit valt buiten de PICO; wordt wel besproken in Module 5c   |
| Pileggi, 2007      | Opgenomen in systematische review van Moreno, 2014  |
| Sookpathoram, 2013 | Vergelijkt twee doseringen van betamethason met elkaar; dit valt buiten de PICO; wordt wel besproken in Module 5c   |
| Yilmaz, 2003       | Opgenomen in systematische review van Moreno, 2014  |
| Zampieri, 2007     | Observationele studie, terwijl er RCT's bestaan die ook de (deel)zoekvraag beantwoorden   |

## Module 5b Phimosi: voorhuidsparende behandeling versus circumcisie

### Uitgangsvraag

Wat is de rol van een voorhuidsparende behandeling van een phimosi in vergelijking met een circumcisie?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Wat zijn de (on)gunstige effecten van een voorhuidsparende behandeling van een phimosi/ aangeboren afwijkingen (hypospadië), in vergelijking met een circumcisie?
- Wat zijn de (on)gunstige effecten van een voorhuidsparende behandeling (Y-V plastiek, dorsale incisie, partiële circumcisie van een phimosi), in vergelijking met een andere voorhuidsparende behandeling?

### Inleiding

Tot voor enkele jaren was de circumcisie (besnijdenis, het volledig verwijderen van de voorhuid) de enige behandeling bij een phimosi die chirurgische behandeling behoeft. In de laatste jaren is er steeds meer weerstand tegen de circumcisie, zeker wanneer het kinderen betreft. Met name vanuit de kinderchirurgie en -urologie zijn er behoudende operaties geïntroduceerd, zoals bijvoorbeeld de partiële circumcisie, de Y-V plastiek, de Z-plastiek en andere verwijdingsplastieken. Het is onduidelijk of deze behoudende vormen van opereren leiden tot meer patiënttevredenheid, zowel functioneel als cosmetisch. Ook is nauwelijks bekend of de behoudende vormen van opereren leiden tot meer recidieven en complicaties.

### Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

- Wat zijn de (on)gunstige effecten van een voorhuidsparende behandeling van een phimosi/ aangeboren afwijkingen (hypospadië), in vergelijking met een circumcisie?
- Wat zijn de (on)gunstige effecten van een voorhuidsparende behandeling (Y-V plastiek, dorsale incisie, partiële circumcisie van een phimosi), in vergelijking met een andere voorhuidsparende behandeling?

#### PICO 1

Wat zijn de (on)gunstige effecten van een voorhuidsparende behandeling van een phimosi/ aangeboren afwijkingen (hypospadië), in vergelijking met een circumcisie?

- P: (patiënten) jongens en mannen die wegens een phimosi/ benigne voorhuidafwijking operatie behoeven;  
I: (interventie) voorhuidsparende operatie;  
C: (comparison) standaard radicale circumcisie;  
O: (outcomes) (on)gunstige effecten, patiënttevredenheid, recidiefkans, complicaties.

#### PICO 2

Wat zijn de (on)gunstige effecten van een voorhuidsparende behandeling (Y-V plastiek, dorsale incisie, partiële circumcisie van een phimosi), in vergelijking met een andere voorhuidsparende behandeling?

- P: (patiënten) jongens en mannen die wegens een phimosi/ benigne voorhuidafwijking operatie behoeven;  
I: (interventie) voorhuidsparende operatie;  
C: (comparison) andere voorhuidsparende operatie;  
O: (outcomes) (on)gunstige effecten, patiënttevredenheid, recidiefkans, complicaties.

### Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte (on)gunstige effecten, complicaties en recidiefkans voor besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en patiëntperceptie voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

### Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 5 september 2018 met relevante zoektermen gezocht naar Engelstalige systematische reviews, gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), gecontroleerde klinische studie (CCT's) en vergelijkend observationeel onderzoek gepubliceerd vanaf 1998. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 63 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: origineel onderzoek dan wel een systematische review van origineel onderzoek; waarin bij patiënten met benigne phimosis en een operatie-indicatie; de vergelijking in uitkomst tussen een circumcisie en een voorhuidsparende behandeling werd gedaan of, de vergelijking in uitkomst tussen twee voorhuidsparende behandelingen werd gedaan.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 30 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 28 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 2 studies definitief geselecteerd.

Twee onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

### **Samenvatting literatuur**

*PICO 1: (on)gunstige effecten van een voorhuidsparende behandeling van een phimosis in vergelijking met een circumcisie*

#### Beschrijving van de studies

Er werden twee studies geïnccludeerd waarin voorhuidsparende technieken werden vergeleken met standaard radicale circumcisie. **Wilkinson** (2012) is een observationele studie (n=136) waarin jongens werden geïnccludeerd tussen de 7 en 11 jaar oud met lichen sclerosus (BXO). Patiënten in de groep voorhuidsparende techniek (n=136) werden vergeleken met de groep circumcisie (n=32) met een follow-up duur van 3 maanden. Belangrijkste uitkomstmaten waren herstel, recidief en bijwerkingen.

**Zavras** (2015) is een observationele studie (n=301) waarin in een multivariaat statistisch model met verschillende typen operaties hechtingloze voorhuidplastiek (SP), gehechte voorhuidplastiek (PP) en conventionele circumcisie (CC) de uitkomsten pijn en angst werden bestudeerd bij jongens tussen de 5 en 14 jaar met phimosis.

### Resultaten

In de studie van Wilkinson (2012) werd geen verschil in herstel gevonden tussen de groep voorhuidsparende techniek en de groep circumcisie (RR 1,12, 95%BI 0,89 tot 1,42). Er werden geen gevallen van recidief gerapporteerd in de groep circumcisie en 14 gevallen (13%) in de groep voorhuidsparende techniek.

Als complicaties werden het aantal aanvullende operaties voor meatus stenose gerapporteerd. Het aantal aanvullende operaties was lager in de groep voorhuidsparende techniek (6%) dan in de groep circumcisie (19%) (RR 0,31, 95%BI 0,11 tot 0,89).

In de studie van Zavras (2015) werd meer postoperatieve pijn gerapporteerd in de groep CC ten opzichte van de groep SP (referentiegroep) (OR 69,4, 95%BI 13,1 tot 369,1).

Daarnaast werd er meer angst gerapporteerd in de groep CC vergeleken de groep SP (referentiegroep) (OR 19,6, 95%BI 8,63 tot 44,60,  $p < 0.001$ ).

Als postoperatieve complicaties werden oedeem en hematoom gerapporteerd. In de SP groep werden 20 (20%) cases van oedeem gerapporteerd en 30 (28%) cases in de CC groep. In de SP groep werden 22 (22%) cases van hematoom gerapporteerd en 32 (29%) in de CC groep.

#### Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op observationeel onderzoek en derhalve laag. De bewijskracht voor de uitkomstmaten herstel, recidief, en complicaties is met 1 niveau verlaagd voor de risk of bias (geen correctie voor confounding) en imprecisie (laag aantal cases) naar 'zeer laag'. Voor de uitkomstmaten postoperatieve pijn en angst is de bewijskracht met 1 niveau verlaagd voor imprecisie (zeer laag aantal cases) naar 'zeer laag'.

*PICO 2: (on)gunstige effecten van een voorhuidsparende behandeling (Y-V plastiek, dorsale incisie, partiële circumcisie van een phimosis), in vergelijking met een andere voorhuidsparende behandeling.*

#### Beschrijving van de studie

Er werd één studie geïnccludeerd, van **Zavras** (2015), waarin verschillende voorhuidsparende behandelingen werden vergeleken

#### Resultaten

In de groep PP werd meer postoperatieve pijn gerapporteerd dan in de groep SP (referentiegroep) (OR 10,3, 95%BI 2,6 tot 40,8).

Daarnaast werd in de groep PP meer angst gerapporteerd dan in de groep SP (referentiegroep) (OR 3,3, 95%BI 1,39 tot 7,93,  $p = 0.007$ ).

Als postoperatieve complicaties werden oedeem en hematoom gerapporteerd. In de SP groep werden 20 (20%) cases van oedeem gerapporteerd en geen cases (0%) in de PP groep. In de SP groep werden 22 (22%) cases van hematoom gerapporteerd en 47 (51%) in de PP groep.

#### Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op observationeel onderzoek en derhalve laag. De bewijskracht voor de uitkomstmaten pijn, angst en complicaties is met 1 niveau verlaagd voor imprecisie (zeer laag aantal cases) naar 'zeer laag'.

#### Overige studies

Naast de 2 geïnccludeerde studies uit de literatuurselectie werden er nog 9 studies gevonden die verschillende voorhuidsparende technieken beschreven (tabel 5.2). Deze studies voldeden niet aan de inclusiecriteria, het betreft niet vergelijkende studies. Gezien het beperkte aantal beschikbare studies is gekozen om hier een korte beschrijving van deze

studies mee te nemen. Deze studies zijn niet meegenomen in de conclusies, er werd geen Risk of Bias van beoordeeld en zij werden niet gegradeerd volgens de GRADE-systematiek, daar de bewijskracht als 'zeer laag' werd ingeschat wegens het ontbreken van een controlegroep.

#### Conclusies

|  |  |
|--|--|
| <b>Ze<br/>er<br/>la<br/>ag<br/>G<br/>R<br/>A<br/>D<br/>E</b> | Wij zijn onzeker over het effect van voorhuidsparende behandeling in vergelijking tot circumcisie op herstel, recidief en complicaties.<br><br><i>Bronnen: (Wilkinson, 2012; Zavras, 2015)</i> |
| <b>Ze<br/>er<br/>la<br/>ag<br/>G<br/>R<br/>A<br/>D<br/>E</b> | Wij zijn onzeker over het effect van voorhuidsparende behandeling in vergelijking tot circumcisie bij phimosis op pijn en angst.<br><br><i>Bronnen: (Zavras, 2015)</i>                         |
| <b>Ze<br/>er<br/>la<br/>ag<br/>G<br/>R<br/>A<br/>D<br/>E</b> | Wij zijn onzeker over het effect van verschillende voorhuidsparende behandelingen bij phimosis op pijn en angst.<br><br><i>Bronnen: (Zavras, 2015)</i>   |

Tabel 5.2 (on)gunstige effecten van voorhuisparende technieken bij phimosis

| Referentie                    | Aantal patiënten (n) | Patientkarakteristieken   | Interventie   | Follow-up   | Resultaten  | Opmerkingen           |
|-------------------------------|----------------------|---|---|---|---|-----------------------|
| Pedersini, 2017               | N=41                 | Leeftijd ( jr)<br>gemiddelde (range, sd)<br>8,7 (3-15, 3,47)<br><br>Indicatie: Phimosis   | Preputiumplastiek<br>"trident" procedure,<br>combinatie laterale Z plastiek<br>en Y-V plastiek      | Follow-up 1 en 2 wk,<br>1, 6 en 12 mnd na de<br>operatie. | <b>Herstel</b><br>N=40 (97.6%)  |                       |
| Shenoy, 2015                  | N=42                 | Leeftijd (jr)<br>range<br>4 – 64<br><br>Indicatie: Voornamelijk<br>Phimosis of cosmetisch | Voorhuisparende techniek<br>Dorsal slit, laterale incisies,<br>synthetische oplosbare<br>hechtingen | Follow-up 1-4 jr  | <b>Complicaties</b><br>Geen   |                       |
| Monarca, 2013                 | N=52                 | Leeftijd<br>Mediaan (range)<br>48 (18-81)   | Voorhuisparende techniek<br>en voortlopende hechtingen  | Follow-up op 3,7 15 dg<br>en op 1,3 en 6 mnd              | <b>Herstel</b><br>N=52 (100%)<br><br><b>Complicaties</b><br>Oedeem, N=4<br><br><b>Recidief</b><br>Geen<br><br><b>Patiënttevredenheid</b><br>Gemiddelde VAS score 8,54   | N=39<br>frenuloplasty |
| Munro, 2008<br>Case<br>review | N=89                 | Leeftijd (jr)<br>mediaan (range)<br>29 (18-84 )<br><br>Indicatie: Phimosis                | Y-V plastiek  | Follow-up mediaan 4 jr                                    | <b>Herstel</b><br>N= 80 (90%) (ontslag zonder aanvullende<br>behandeling)<br><br><b>Heroperatie</b><br>N=7 (3 Y-V, 1 frenuloplasty, 1 herstel<br>verklevingen, 2 circumcisie)<br><br><b>Patiënttevredenheid</b><br>N= 30/89 respons tevredenheidsvragenlijst<br>N= 22 (73%) tevreden- zeer tevreden |                       |

|                         |       |  |   |  |   |  |
|-------------------------|-------|--|---|--|---|--|
|                         |       |  |   |  | N= 8 (26%) onverschillig- ontevreden  |  |
| Nieuwenh<br>uijs, 2007  | N=65  | Leeftijd (jr) gemiddelde<br>(range) Groep a: 3,15 (0-12)<br>Groep B: 5.18 (0-11)<br>Indicatie: Phimosis, falen van<br>conservatieve behandeling<br>(crème), congenitale<br>uropathie, balanitis of<br>pijnlijke 'ballooning' | Groep A: 47 behandeld Y-V<br>plastiek<br>Groep B: 18 behandeld met<br>voorhuidverwijdingsplastiek<br>(dwars hechten van lengte<br>incisies) | Groep A: gem. follow-<br>up 14,2 mnd (3-52).<br>Groep B: gem. follow-<br>up 17,3 mnd (4-80). | <b>Recidief</b><br>Overall 6.2%<br>Groep A: 2 (4.3%)<br>Groep B: 2 (11%)<br><br><b>Complicaties</b><br>Geen<br><br><b>Cosmetische resultaten</b><br>Uitstekend  |  |
| Dessanti,<br>2005       | N= 26 | Leeftijd (jr) range<br>3 – 8<br>Indicatie: Phimosis  | Preputiumplastiek   | Follow up op 7 dg en 1<br>jr   | <b>Herstel</b><br>N= 26 (7 dagen na operatie)<br><br><b>Postoperatieve complicaties</b><br>Geen<br><br><b>Cosmetische en functionele resultaten (1 jaar)</b><br>Alle cases: Cosmetisch resultaat naar<br>tevredenheid en volledig terugtrekken<br>mogelijk. |  |
| Barber,<br>2003         | N= 23 | Leeftijd (jr) gemiddelde<br>(range) 5 (1–10)   | Preputiumplastiek   | Vragenlijst (n=22)<br>gemiddeld 20 mnd na<br>operatie (range 3–36)                           | <b>Herstel</b><br>N= 17 (77%)<br><br><b>Complicaties</b><br>Geen<br><br><b>Heroperatie</b><br>N=3   |  |
| Fischer-<br>Klein, 2003 | N=197 | Leeftijd (jr)<br>gemiddelde (range)<br>5,8 (0,25–18)<br><br>Indicatie: recidief<br>balanoposthitis, ballooning<br>en ernstige stenose  | Preputiumplastiek   | Follow-up gem 8 mnd<br>(3–19)  | N= 91 (46%) follow-up<br><b>Functioneel en cosmetisch herstel</b><br>N= 71 (77%)<br><br>N=128 (65%) ouders/kinderen respons<br>vragenlijst<br><b>Tevredenheid functie</b><br>N= 108 (84%)   |  |

|            |       |   |                              |                                 |  |  |
|------------|-------|---|------------------------------|---------------------------------|--|--|
|            |       |   |                              |                                 | <b>Tevredenheid cosmetisch</b><br>N =102 (80%)<br><b>Aantal ouders dat deze techniek aan zou bevelen aan andere ouders</b><br>N= 119 (93% van de respondenten)   |  |
| Lane, 1999 | N= 30 | Leeftijd (jr)<br>range<br>1-16<br><br>Indicatie: nauwe voorhuid en voorgeschiedenis terugkerende balanitis, mictieklachten of lokale klachten | Preputiumplastiek (lateraal) | Follow-up 6-8 wk na de operatie | <b>Herstel</b><br>N=29<br><br><b>Complicaties/her-operatie</b><br>N= 1 wondinfectie en circumcisie.<br><br><b>Patiënttevredenheid/ cosmetisch</b><br>Patiënttevredenheid hoog, goede cosmetische resultaten. |  |



## Overwegingen

Er is weinig beschikbare adequate literatuur. Er is geen literatuur gevonden over de effectiviteit van een partiële circumcisie. De aanwezige literatuur geeft geen uitsluitsel over welke aanpak superieur is. Ook lijkt er geen essentieel verschil te zijn in nadelige effecten en/of complicaties. Mogelijk is bij lichen sclerosus een wat radicalere verwijdering van de voorhuid wenselijk.

Zowel wat betreft de cruciale uitkomstmaten als de bijwerkingen/complicaties is er geen eenduidig besluit mogelijk.

Het is voor de patiënt van belang dat hij tevreden is met het bereikte resultaat, zowel functioneel als cosmetisch. De voorkeur van de patiënt is dan ook belangrijk bij de keuze van chirurgische aanpak.

Algemeen heerst er de angst dat de seksuele gevoelens door een circumcisie nadelig worden beïnvloed. Een voorhuidplastiek, waarbij de voorhuid aanwezig blijft, zou deze angst kunnen verminderen. Een voordeel van de circumcisie zou kunnen zijn dat de recidiefkans afwezig is. Goede voorlichting is echter essentieel.

Beide vormen van behandeling behoeven dezelfde middelen. Extra kosten worden in geen van de onderzochte groepen verwacht.

Er zijn geen argumenten voor de stakeholders om voor de ene of de andere behandeling te kiezen.

Zowel de circumcisie als de voorhuidsparende behandelingen behoren tot de basisvaardigheden van elke uroloog/ chirurg.

## Aanbevelingen

Vanuit de literatuur is er geen solide bewijs dat de ene aanpak superieur is boven de andere. Aanbevolen wordt om samen met de patiënt een voor allen aanvaardbare keuze te komen.

Licht de patiënt met phimosis en een operatie-indicatie voor over de voor- en nadelen van een circumcisie en een voorhuidsparende behandeling en kies samen de behandelstrategie (samen beslissen).

### Aanbeveling-subgroep kwetsbare ouderen

De werkgroep is van mening dat bij kwetsbare ouderen het om praktische redenen wenselijk kan zijn zich te beperken tot een dorsale klieving.

Overweeg bij kwetsbare ouderen de ingreep zo beperkt mogelijk te houden, door een dorsale klieving uit te voeren.

## Literatuur

Zavras N, Tsamoudaki S, Ntomi V, Yiannopoulos I, Christianakis E, Pikoulis E. Predictive Factors of Postoperative Pain and Postoperative Anxiety in Children Undergoing Elective Circumcision: A Prospective Cohort Study. *Korean J Pain*. 2015 Oct;28(4):244-53. doi: 10.3344/kjp.2015.28.4.244. Epub 2015 Oct 2. PubMed PMID:26495079; PubMed Central PMCID: PMC4610938.

Wilkinson DJ, Lansdale N, Everitt LH, Marven SS, Walker J, Shawis RN, Roberts JP, Mackinnon AE, Godbole PP. Foreskin preputioplasty and intralesional triamcinolone: a valid

alternative to circumcision for balanitis xerotica obliterans. J Pediatr Surg. 2012 Apr;47(4):756-9. doi:10.1016/j.jpedsurg.2011.10.059. PubMed PMID: 22498393.

### Geldigheid en Onderhoud

| Module <sup>1</sup>           | Regiehouder(s) <sup>2</sup> | Jaar van autorisatie | Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn <sup>3</sup> | Frequentie van beoordeling op actualiteit <sup>4</sup> | Wie houdt er toezicht op actualiteit <sup>5</sup> | Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling <sup>6</sup> |
|-------------------------------|-----------------------------|----------------------|--|--|---|---|
| Voorhuidsparen de behandeling | NVU                         | 2019                 | 2024   | 5 jaar   | NVU   | Nieuwe wetenschappelijke inzichten                              |

---

<sup>1</sup> Naam van de module

<sup>2</sup> Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

<sup>3</sup> Maximaal na vijf jaar

<sup>4</sup> (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

<sup>5</sup> regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

<sup>6</sup> Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen  
Richtlijn Behandeling Voorhuidpathologie  
Autorisatiefase augustus 2019

## Bijlagen bij module 5b

### Kennislacunes

Wat zijn de (on)gunstige effecten van een voorhuidsparende behandeling van een phimosis/ aangeboren afwijkingen (hypospadie), in vergelijking met een circumcisie?

Wat zijn de (on)gunstige effecten van een voorhuidsparende behandeling (Y-V plastiek, dorsale incisie, partiële circumcisie van een phimosis), in vergelijking met een andere voorhuidsparende behandeling?

### Indicatoren

Er zijn geen indicatoren geformuleerd bij deze module.

### Implementatieplan

| Aanbeveling  | Tijdspad voor implementatie:<br><1 jaar,<br>1 tot jaar of<br>>3 jaar | Verwacht effect op kosten | Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad) | Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup> | Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup> | Verantwoordelijken voor acties <sup>3</sup> | Overige opmerkingen |
|--|--|---------------------------|---|---|--|---|---------------------|
| Licht de patiënt met phimosis en een operatie-indicatie voor over de voor- en nadelen van een circumcisie en een voorhuidsparende behandeling, en kies samen de behandelstrategie (samen beslissen). | <1 jaar  | Geen                      | Kennis van richtlijn  | Gebrek aan Kennis                                   | Verspreiding richtlijn                               | NVU, NVDV, NVP                              |                     |
| Overweeg bij kwetsbare ouderen de ingreep zo beperkt mogelijk te houden, door een dorsale klieving uit te voeren.  | <1 jaar  | Geen                      | Kennis van richtlijn  | Gebrek aan Kennis                                   | Verspreiding richtlijn                               | NVU, NVDV, NVP                              |                     |

<sup>1</sup> Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

<sup>2</sup> Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

<sup>3</sup> Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

## Evidencetabellen

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies (cohort studies, case-control studies, case series))

| Study reference | Study characteristics  | Patient characteristics <sup>2</sup>  | Intervention (I)   | Comparison / control (C) <sup>3</sup>   | Follow-up   | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>  | Comments                   |
|-----------------|--|---|--|---|---|--|----------------------------|
| Wilkinson, 2012 | Type of study:<br>Observational<br><br>Setting and country:<br>Single center, UK<br><br>Funding and conflicts of interest:<br>Not reported | <u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Primary surgery for histologically confirmed BXO</li> </ul> <u>N total at baseline</u><br>136<br>I: 104<br>C: 32<br><br>Important prognostic factors:<br>Age, median (IQR)<br>9 (7-11)<br><br>Groups comparable at baseline?<br>Boys in the control group were younger than in the intervention group:<br>9 (7-11) versus 7 (6-9) | Foreskin meatoplasty and injection of triamcinolone<br><br>Foreskin preputioplasty technique: preputial incision at 12 o'clock and at 5 and 7 o'clock positions down to the Buck fascia.<br>Incisions were closed transversely with an absorbable suture.<br>Injection 1-3 mL triamcinolone. | Circumcision using a standard technique | <u>Length of follow-up:</u><br>3-months postoperatively<br><br><u>Loss-to-follow-up:</u><br>None<br><br><u>Incomplete outcome data:</u><br>None | <b>Normal macroscopic appearance</b><br>I: 84/104 (81%)<br>C: 23/32 (72%)<br><br><b>Recurrence</b><br>I: 14 (13%)<br>C: -<br><br><b>Surgery of meatal stenosis</b><br>I: 6/104 (6%)<br>C: 6/32 (19%) | No data on severity of BXO |
| Zavras, 2015    | Type of study:<br>Observational, prospective cohort study<br><br>Setting and country:<br>Single-center, Greece                             | <u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>ASA physical status I-II</li> <li>Age 5-14 yr</li> <li>Scheduled for an outpatient circumcision under general anesthesia</li> </ul> <u>Exclusion criteria:</u>  | Sutureless prepuceplasty (SP)<br>Preputial plasty (PP)   | Conventional circumcision (CC)          | <u>Length of follow-up</u><br>2 months<br><br><u>Loss-to-follow-up:</u><br>None reported  | <b>Post-operative pain</b><br>FPS score<br>SP: 3.12 ± 0.95<br>PP: 3.56 ± 1.09<br>CC: 4.89 ± 1.32<br><br>Multivariate logistic regression   |                            |

|  |   |   |  |  |   |   |  |
|--|---|---|--|--|---|---|--|
|  | <p>Funding and conflicts of interest:<br/>None reported</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Any degree of cognitive or communication impairment</li> <li>• Bleeding disturbances</li> <li>• Poor speaking/readier of Greek language</li> <li>• Parental refusal</li> <li>• Loss to follow-up</li> </ul> <p><u>N total at baseline:</u><br/>N = 301<br/>SP: 99<br/>PP: 93<br/>CC: 109</p> <p>Important prognostic factors:<br/>Age, years, n (%)<br/>5-7, 107 (35.6%)<br/>8-10, 171 (56.8)<br/>11-14, 23 (7.6)</p> <p>Type of phimosis<br/>Congenital, n =285 (94.7%)<br/>Aquired, n =16 (5.3%)</p> <p>Groups comparable at baseline?<br/>Yes</p> |  |  | <p><u>Incomplete outcome data:</u><br/>Not reported</p> | <p>PP vs SP, OR 10.3, 95%CI 2.6 – 40.8)<br/>CC vs SP, OR 69.4, 95%CI 13.1-369.1</p> <p><b>Postoperative negative behaviour manifestations (anxiety)</b><br/>SP 1.00 (reference)<br/>PP OR 3.32 (95%CI 1.39–7.93) p =0.007<br/>CC OR 19.62 (95%CI 8.63–44.60)<br/>p &lt; 0.001</p> <p><b>Postoperative complications</b><br/><i>Oedema</i><br/>SP: N= 20<br/>PP: N= 0<br/>CC: N= 30<br/>p &lt; 0.001</p> <p><i>Hematoma</i><br/>SP: N= 22<br/>PP: N= 47<br/>CC: N= 32<br/>p &lt; 0.001</p> |  |
|--|---|---|--|--|---|---|--|

**Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)**

| Study reference<br>(first author, year of publication) | Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? <sup>1</sup><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? <sup>2</sup><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome? <sup>3</sup><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? <sup>4</sup><br>(unlikely/likely/unclear) |
|--|---|---|---|---|
| Wilkinson, 2012  | Unlikely  | Unlikely  | Likely,<br>outcome assessors not blinded  | Likely,<br>No correction for confounding and possible selection bias related to severity of BXO                   |
| Zavras, 2015   | Unlikely  | Unlikely  | Unlikely for pain scores, blinded outcome assessor<br>Unclear for anxiety scores                    | Unlikely  |

## Zoekverantwoording

|  |                          |
|--|--------------------------|
| <b>Uitgangsvraag: Wat zijn de (on)gunstige effecten van een voorhuidsparende behandeling van een phimosis of andere benigne voorhuidafwijking in vergelijking met een circumcisie?</b> |                          |
| Database(s): Medline, Embase   | Datum: 05 september 2018 |
| Periode: > 1998  | Talen: Engels            |

| Database                                | Zoektermen   | Totaal |
|---|--|--------|
| Medline (OVID)<br>1998 – september 2018 | 1 exp PHIMOSIS/ or phimosis.ti,ab. or prepuce.ti,ab. or foreskin*.ti,ab. or benign disorder*.ti,ab. (7032)<br>2 (sparing or preputioplast* or y-v plast* or partial circumcision* or preputial plast*).ti,ab. (38240)<br>3 1 and 2 (79)<br>4 limit 3 to (english language and yr="1998 -Current") (53)<br>= 53   | 63     |
| Embase (Elsevier)                       | ('phimosis'/exp OR phimosis:ti,ab OR prepuce:ti,ab OR foreskin*:ti,ab OR 'benign disorder*':ti,ab)<br>AND<br>( 'preputioplasty'/exp OR 'y v plasty'/exp OR sparing:ti,ab OR preputioplast*:ti,ab OR 'y-v plast*':ti,ab OR 'partial circumcision*':ti,ab OR 'preputial plast*':ti,ab)<br>AND<br>[english]/lim AND [1998-2018]/py NOT 'conference abstract':it<br>= 61 |        |

## Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

| Auteur en jaartal   | Redenen van exclusie  |
|---------------------|---|
| Pedersini, 2017     | Geen vergelijkende studie, alleen trident preputial plasty  |
| Shenoy, 2015        | Geen vergelijkende studie, alleen frenulum sparing circumcison                                      |
| Maughan-Brown, 2011 | Voldoet niet aan PICO: Effect van besnijdenis op risico HIV bij gezonde populatie                   |
| Zampieri, 2005      | Voldoet niet aan PICO: stretching met vs zonder steroïden   |
| Thomas, 2011        | Voldoet niet aan PICO: gezonde populatie, self-reported circumcisie vs fysieke beoordeling          |
| Munro, 2008         | Geen vergelijkende studie, alleen Y-V plastie   |
| Benson, 2018        | Geen vergelijkende studie, alleen Z-plastie   |
| Wong, 2015          | Voldoet niet aan PICO: penile fractures, foreskin sparing approach bij 5 mannen                     |
| Nalavenkata, 2014   | Voldoet niet aan PICO: bipolar diathermy circumcison, niet specifiek voor phimosis                  |
| Monarca, 2013       | Geen vergelijkende studie, alleen prepuce-sparing plasty  |
| Hayashi, 2013       | Comment   |
| Mohta, 2012         | Opiniestuk  |
| Dockray, 2012       | Voldoet niet aan PICO: penile frenuloplasty   |
| Shenoy, 2011        | Comment   |
| Miernik, 2011       | Voldoet niet aan PICO: cases beschreven van problemen bij partial circumcisie bij diverse patiënten |
| Hayashi, 2011       | Overview, geen origineel artikel of SR  |
| Hayashi, 2010       | Overview, geen origineel artikel of SR  |

|                     |   |
|---------------------|---|
| Shimada, 2008       | Voldoet niet aan PICO: hypospadias repair   |
| Haseebuddin, 2008   | Overview, geen origineel artikel of SR  |
| Nieuwenhuijs, 2007  | Resultaten Y-V plasty, geen vergelijkende studie  |
| Dessanti, 2005      | Resultaten Duhamel's methode, geen vergelijkende studie   |
| Quaba, 2004         | Aantal circumcisies in Schotland  |
| Lane, 2003          | Comment   |
| Huntley, 2003       | Voldoet niet aan PICO: overzicht van verschillende gegeven behandelingen bij 100 patiënten, mogelijk wel bruikbaar voor de overwegingen |
| Fischer-Klein, 2003 | Resultaten triple incision, geen vergelijkende studie   |
| Barber, 2003        | Resultaten preputioplasty, geen vergelijkende studie  |
| Ng, 2000            | Letters   |
| Lane, 1999          | Resultaten preputioplasty, geen vergelijkende studie  |
| Van Howe, 1998      | Voldoet niet aan PICO: kosten   |



## Module 5c Phimosis: corticosteroïde zalf - duur en regime behandeling

### Uitgangsvraag

Hoe dient de medicamenteuze behandeling van phimosis eruit te zien?

*De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:*

1. Hoe lang dient een kuur met corticosteroïde zalf bij phimosis te zijn?
2. Hoe dient het regime van een kuur met corticosteroïde zalf bij phimosis eruit te zien?
3. Heeft het zin om na één goed uitgevoerd kuur met een corticosteroïde zalf door te gaan met deze behandeling, indien het resultaat onvoldoende is in eerste instantie?

### Inleiding

Het is onduidelijk wat het beste regime is voor het smeren met een corticosteroïd zalf bij een phimosis, als het gaat om de *duur* en *frequentie van de behandeling*. Daarnaast is het onduidelijk of het zinvol is om na een eerste (optimale) sessie smeren dit een tweede keer te doen. Daarnaast is het niet duidelijk of er een (leeftijd)categorie patiënten is die wel/geen baat heeft bij smeren met een corticosteroïd.

### Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

#### PICO 1

Wat zijn de (on)gunstige effecten van een eenmalige kuur met corticosteroïde zalf, in vergelijking met meer dan één kuur bij patiënten met phimosis?

- P: (patiënten) patiënten (kinderen en mannen) met phimosis;  
I: (interventie) meer dan één kuur met een corticosteroïde zalf;  
C: (comparison) eenmalige kuur met een corticosteroïde zalf;  
O: (outcomes) herstel (het soepel kunnen terugtrekken van de voorhuid), bijwerkingen.

#### PICO 2

Wat zijn de (on)gunstige effecten van verschillende duren van een kuur met corticosteroïde zalf bij patiënten met phimosis?

- P: (patiënten) patiënten (kinderen en mannen) met phimosis;  
I: (interventie) een kuur met een corticosteroïde zalf van 1, 2 of 3 maal daags gedurende 4 of 6 weken;  
C: (comparison) een kuur met een corticosteroïde zalf van 1, 2 of 3 maal daags gedurende 4 of 6 weken (anders dan bij de interventie);  
O: (outcomes) herstel (het soepel kunnen terugtrekken van de voorhuid), bijwerkingen.

### Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte herstel (terugtrekken van de voorhuid) een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en bijwerkingen een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde voor geen van de uitkomstmaten klinische (patiënt) relevante verschillen. We hanteerden daarom, indien van toepassing, de onderstaande grenzen voor

klinische relevantie voor continue uitkomstmaten en vergeleken de resultaten met deze grenzen:  $RR < 0,75$  of  $> 1,25$ ) (GRADE-recommendation) of Standardized mean difference (SMD=0,2 (klein); SMD=0,5 (matig); SMD=0,8 (groot). De interpretatie van dichotome uitkomstmaten is sterk context gebonden en hiervoor werden a priori geen grenzen voor klinische relevante benoemd. Voor dichotome uitkomstmaten werd het absolute effect berekend (Number Needed to Treat; NNT of Number Needed to Harm; NNH).

#### Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 1 augustus 2018 met relevante zoektermen gezocht naar Engelstalige systematische reviews, gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), gecontroleerde klinische studie (CCT's) en vergelijkend observationeel onderzoek gepubliceerd vanaf 1990. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 302 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde trials die verschillende behandelduren, aantal kuren of doseringen vergelijken met bij patiënten met phimosis en ten minste één van de volgende uitkomstmaten hanteren: herstel (terugtrekken van de voorhuid) en bijwerkingen.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 26 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 23 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 3 studies definitief geselecteerd.

Drie onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

#### **Samenvatting literatuur**

##### *PICO 1: Eenmalige kuur met corticosteroïde zalf versus meer dan één kuur*

Er zijn geen studies opgenomen die de effecten van een eenmalige kuur vergeleken met meer dan 1 kuur bij patiënten met phimosis.

##### ***PICO 2: Verschillende uren of doseringsschema's van een kuur met corticosteroïde zalf bij patiënten met phimosis***

###### 2.1a Herstel van Phimosis - verschillende duur van de kuur

###### Beschrijving studie

Er zijn geen studies gevonden die verschillende uren van een kuur met corticosteroïde zalf bij volwassen patiënten met phimosis onderzochten.

**Garcia de Freitas** (2006) is een gerandomiseerde studie (n=427) waarin een vergelijking werd gemaakt tussen verschillende duur van behandeling met corticosteroïde crème bij patiënten met phimosis. De patiënten, tussen de 3 en 10 jaar oud, stonden op de wachtlijst voor circumcisie en werden gerandomiseerd tussen een behandeling met een duur van 4 weken (n=214) of 8 weken (n=213). Patiënten werden maandelijks gezien tot ten minste 6 maanden na de behandeling.

De belangrijkste uitkomstmaat van deze studie was volledig en partieel herstel van phimosis.

#### Resultaten

Garcia de Freitas (2006) rapporteerde direct na behandeling meer herstel in de groep die 8 weken behandeld was vergeleken met de groep die 4 weken behandeld was. Het aantal volledig herstel in de 4-weken groep 84 (44%) en 142 (66%) in de 8-weken groep (RR 0,66;

95%BI 0,55 tot 0,79). Na 6 maanden follow-up bleef het volledig herstel groter in de 8-weken groep, in de 4-weken groep was het herstel 67 (35%) en in de 8-weken groep 118 (55%) (RR 0,73; 95% BI 0,59 tot 0,90).

#### Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaat herstel van phimosis is met 2 niveaus verlaagd naar laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias), het geringe aantal patiënten en het overschrijden van de grens van klinische relevantie (imprecisie).

#### 2.1b Herstel van Phimosis – verschillende doseringsregimes

##### Beschrijving studie

Er zijn geen studies gevonden die verschillende doseringsschema's van kuren met corticosteroïde zalf bij volwassen patiënten met phimosis onderzochten.

**Palmer (2008)** is een observationele studie waarin 2 verschillende behandelingsregimes met corticosteroïde crème werden vergeleken bij patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot 6 jaar, met ernstige phimosis. Een groep (BID, n=200) kreeg 2 maal daags gedurende 30 dagen (in totaal 60 doses) betamethasone voorgeschreven en de andere groep (TID, n=200) 3 maal daags gedurende 21 dagen (in totaal 63 doses).

Uitkomstmaten waren onder andere de mate van phimosis 1 maand na de behandeling.

##### Resultaten

Palmer (2008) rapporteerde geen significant verschil tussen de behandelingsregimes op herstel van phimosis (groep-BID: 84.5% (169/200) en groep-TID: 87.0% (174 /200)).

##### Beschrijving studie

**Zampieri (2007)** voerde een retrospectieve analyse uit waarin verschillende doseringsregimes toegepast in verschillende periodes werden vergeleken bij 298 patiënten tussen de 4 en 14 jaar oud. Patiënten werden ingedeeld in 3 groepen: groep A (n=104) (in de periode 2003-2005, schema A corticosteroïden crème 2 maal daags gedurende 15 dagen, de volgende 15 dagen 1 maal daags), Groep B (n=94) (in de periode 2001-2003, schema B: 1 maal daags gedurende 30 dagen) en een controlegroep (n=100). Patiënten konden één, twee of drie kuren voorgeschreven krijgen.

De primaire uitkomstmaat was volledig herstel van phimosis. De associatie met doseringsregime en leeftijd van de patiënt werden gerapporteerd.

##### Resultaten

Zampieri (2007) rapporteerde een significant verschil tussen de doseringsregimes met een hoger percentage herstel in groep A dan in groep B (groep A: 90% herstel, groep B: 72% herstel,  $p < 0,01$ ).

#### Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op niet-gerandomiseerd vergelijkend onderzoek en start derhalve laag (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaat is verlaagd naar zeer laag gezien de risk of bias (methode van beoordeling van de uitkomst en geen controle voor confounding, alleen univariate analyses) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

### 2.2a Bijwerkingen – verschillende duur van de kuur

In de studie van Garcia de Freitas (2006) werden bijwerkingen en complicaties gedefinieerd als prepuce ardor (branderig gevoel in/van de voorhuid), hyperemie en paraphimosis. Er werd geen verschil in bijwerkingen gevonden tussen de 4-weken groep en de 8-weken groep (RR 0,96, 95%BI 0,59 tot 1,57).

### 2.2b Bijwerkingen – verschillende doseringsregimes

In de studie van Palmer (2008) werd in de groep BID geen bijwerkingen gerapporteerd en in de groep TID één geval van candida dermatitis. In de studie van Zampieri (2007) werd in geen van de groepen bijwerkingen gerapporteerd.

### Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomst bijwerkingen is met 3 niveaus verlaagd naar zeer laag gezien de beperkingen in onderzoeksopzet (risk of bias) en het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie).

### Overige studies

Naast de 3 geïncludeerde studies uit de literatuurselectie werden er nog 10 studies gevonden die effect van behandeling van phimosis met corticosteroiden beschreven (tabel 5.3). Deze studies voldeden niet aan de inclusiecriteria, omdat het geen vergelijkende studies zijn. Gezien het beperkte aantal beschikbare studies is gekozen om hier een korte beschrijving van deze studies mee te nemen. Deze studies zijn niet meegenomen in de conclusies en er werd geen Risk of Bias van beoordeeld en zij werden niet gegradeerd volgens GRADE, daar het bewijskracht als Zeer Laag werd ingeschat wegens het ontbreken van een controlegroep.

### **Conclusies**

|                            |   |
|----------------------------|---|
| <b>-<br/>GRADE</b>         | Vanwege het ontbreken van studies, was het niet mogelijk om een conclusie te trekken noch om de bewijskracht te graderen over het effect van een eenmalige corticosteroiden kuur vergeleken met meer dan één kuur bij patiënten met phimosis.       |
| <b>Laag<br/>GRADE</b>      | Een kuur van 8 weken met corticosteroiden crème verhoogt mogelijk de kans op volledig herstel van phimosis vergeleken met een kuur van 4 weken bij patiënten tussen 3 en 10 jaar oud.<br><br><i>Bronnen: (Garcia de Freitas, 2006)</i>              |
| <b>Zeer laag<br/>GRADE</b> | Wij zijn onzeker over het effect van verschillende doserings- of behandelingsregimes met corticosteroiden crème op herstel van phimosis.<br><br><i>Bronnen: (Palmer 2008; Zampieri 2007)</i>  |
| <b>Zeer laag<br/>GRADE</b> | Wij zijn onzeker over het effect van duur van de kuur of verschillende doserings- of behandelingsregimes met corticosteroiden crème op het optreden van bijwerkingen<br><br><i>Bronnen: (Palmer, 2008; Zampieri, 2007; Garcia de Freitas, 2006)</i> |

**Tabel 5.3 Behandel-effecten van corticosteroïden crème bij phimosis in RCTs en observationele studies**

| Referentie                  | Aantal patiënten (n) | Patient karakteristieken  | Interventie  | Follow-up                                   | Resultaten   | Opmerkingen |
|-----------------------------|----------------------|---|--|---|--|-------------|
| Reddy, 2012<br>Observatie   | N= 260               | Leeftijd < 15 jr<br>Gemiddelde (range) mnd = 34 (3-168)<br><br>Phimosis graad 3,4,5   | 2-maal daags<br>Betamethasone<br>dipropionate (0,05%)      | Na wk 1 & 2<br>behandeling en 4 &<br>6 mnd  | <b>Herstel</b><br>1 wk: 187 / 260 (71,9%)<br>2 wk: 42 / 260 (16,1%)<br>4 wk: 7 / 260 (2,6%)<br>Totaal: 236 / 260 (90,8%)<br>Op laatste F-up 200 / 260 (76,9%)<br><br><b>Recidief</b><br>Gemiddelde follow-up duur: 25,4 mnd [range 6-48 mnd]<br>N= 42/236 (17,8%)<br><br><b>Operatie</b><br>N= 60 / 260 (23,1%)  |             |
| Zavras, 2009,<br>Observatie | N= 1185              | Leeftijd (mediaan) = 9,25 (Range: 4 -14)<br><br>Type I ("no retraction of prepuce")<br>N= 460 (39%)<br>leeftijd (mediaan) = 4 (range: 3 -7)<br><br>Type II ("non-retractable prepuce but the external urethral meatus could be visualized" )<br>N= 370 (31,2%)<br>Leeftijd (mediaan) =6 (range: 3 -9)<br><br>Type III ("glans exposure halfway to coronal sulcus")<br>245 (20,6%) | 2-maal daags Fluticasone propionate 0.05% gedurende 4-8 wk | Na 4wk en 8wk<br>behandeling en<br>na 6 mnd | <b>Herstel</b><br>Type I;<br>4 wk = 112 (26,8%)<br>8wk = 306 (73,2%)*;<br>Totaal = 418 (90,8%)<br>*Statistisch significant verschil met 4 wk<br><br>Type II;<br>4 wk = 88 (26,2%)<br>8 wk= 247 (73,8%)*;<br>Totaal = 335 (90,5%)<br>*Statistisch significant verschil met 4 wk<br><br>Type III;<br>4 wk= 98 (44,1%);<br>8 wk= 118 (55,9%);<br>Totaal = 216 (88,1%)<br><br>Type IV;<br>4 wk = 110 (100%); |             |

|                                |                                     |   |   |   |  |   |
|--------------------------------|-------------------------------------|---|---|---|--|---|
|                                |                                     | <p>Leeftijd (mediaan) =7 (Range: 3 - 14)</p> <p>Type IV ("incomplete exposure of the glans due to preputial adherence to the coronal sulcus")<br/>N= 110 (9,2%)</p> |   |   | <p>8 wk = - ;<br/>Totaal = 110 (100%)</p> <p><b>Recidief</b><br/>Type 1 = 3,4%<br/>Type 2= 3,6%<br/>Type 3= 3,2%<br/>Type 4= 0%</p> <p><b>Bijwerkingen</b><br/>Geen bijwerkingen</p>   |   |
| Ku, 2007<br>Observatio<br>neel | N= 138                              | <p>Leeftijd (jr),<br/>gemiddelde (SD) = 3,38 (2,79),<br/>range = (0,03 – 12,9)</p>  | <p>2-maal daags 0,05%<br/>Betamethasone (Diprocel),<br/>gedurende 4 weken</p>   | <p>Follow-up:<br/>0,4 – 4,4 jr<br/>(gemiddelde= 2,45,<br/>SD= 0,90)</p> <p>N= 108</p> | <p><b>Herstel</b><br/>Totaal: 65/108<br/>Per aantal cycli behandelingen:<br/>#1: 42/73<br/>#2: 16/24<br/>#3: 6/9<br/>#4: 1/2</p> <p><b>Recidief</b><br/>Laatste follow-up 60,2% herstel</p> <p><b>Bijwerkingen</b><br/>Geen bijwerkingen</p>   | <p>Exclusie N =5,<br/>reden non-<br/>compliance</p> |
| Pileggi,<br>2007               | <p>N=110</p> <p>I: 56<br/>C: 54</p> | <p>Leeftijd (jr), range = (2 – 13)</p> <p>Phimosis, Kikiro's classificatie<br/>graad 5, scheduled for<br/>circumcision</p>  | <p>I:0,1% mometasone<br/>furoate<br/>C: vochtinbrengende<br/>crème (placebo)<br/>gedurende 8 wk</p> <p>Nonresponders uit beide<br/>groepen (I + C) kregen<br/>aanvullend 8 wk<br/>behandeling met<br/>corticosteroïden.</p> | <p>Na 8 wk en 16 wk</p>   | <p><b>Herstel</b><br/><i>8 wk (Na eerste behandeling)</i><br/>I: 49 /56 (88%)<br/>C: 28 /54 (52%)<br/>(P &lt; 0,05).<br/><i>16 wk (Na tweede behandeling)</i><br/>I: 5 /7<br/>C: 22 /26<br/>(P &lt; 0,05).</p> <p><b>Operatie</b><br/>Posthectomye persisterende phimosis (Kikiro's<br/>classificatie graad 5)</p> |   |

|                                   |       |  |   |   |  |                                       |
|-----------------------------------|-------|--|---|---|--|---------------------------------------|
|                                   |       |  |   |   | I: N= 2 (4%)<br>C: N= 4 (7%)   |                                       |
| Marques, 2005, observatie neel    | N= 95 | Phimosis<br>Groep A: "no foreskin retraction"<br><br>Groep B: "exposure of only the urethral meatus" | 2 maal daags 0,05% betamethasone; minimaal 30 dg en maximaal 4 mnd. | Na 1, 2,3 en 4 mnd<br>N= 70   | <b>Herstel</b><br>Groep A;<br>1 mnd: 19 (50%);<br>2 mnd: 5 (13,1%);<br>3 mnd: 9 (23,6%);<br>4 mnd: 5 (13,1%);<br>Totaal: 38 (57,6%)<br><br>Groep B;<br>1 mnd: 18 (64,2%);<br>2 mnd: 6 (21,4%);<br>3 mnd: 1 (3,5%);<br>4 mnd: 3 (10,7%);<br>Totaal: 28 (42,4%)  | N= 10 (10,52%) stopten de behandeling |
| Elmore, 2002, observatie neel     | N= 27 | Leeftijd (mnd), gemiddelde (range): 11,3 (1 – 31)  | 2-maal daags 0,05% betamethasone gedurende 1 maand                  | Na 1 mnd en 2 mnd behandeling   | <b>Herstel</b><br><i>1 mnd</i><br>N=20 (74%)<br><i>2 mnd</i> (N= 5 partieel herstel kregen extra cyclus behandeling)<br>N=25 (93%)<br><br><b>Bijwerkingen</b><br>Geen bijwerkingen   |                                       |
| Ter Meulen, 2001, observatie neel | N= 94 | Leeftijd (jr)<br>Gemiddelde = 5,5  | 2-maal daags 0,05% clobetasol propionate gedurende 1 maand          | Na 1 mnd behandeling en elke 3 mnd gedurende de follow-up periode.<br><br>Gemiddelde follow-up duur = 11,0 mnd (range 3–18) | <b>Herstel</b><br><i>Na 1 maand</i><br>42/ 91 (46,1%) compleet<br>24/91 (26,4%) adhesies<br>4/ 91 (4,4%) partieel<br>21/91 (23,1%) geen respons<br><i>Extra maand behandeling, n=13</i><br>13/13 compleet<br><br><b>Recidief</b><br>N= 7 (7,7%) had recurrence after a mean follow-up of 4,3 months (range 2–7). |                                       |

|                          |                              |  |   |   |  |  |
|--------------------------|------------------------------|--|---|---|--|--|
|                          |                              |  |   |   | <b>Bijwerkingen</b><br>Geen bijwerkingen<br><br><b>Operatie</b><br>Circumcisie bij 24/ 91 (26,4%).   |  |
| Ng, 2001, observatie     | N= 83                        | Leeftijd (jr), gemiddelde = 5,7<br>range (3-13)  | 2-maal daags 0,02% triamcinolone acetonide.   | Na 4 en 6 wk van behandeling<br><br>N= 83 volledige behandeling | <b>Herstel</b><br>4 wk: N= 48/83 (58%)<br>6 wk: N= 70/83 (84%)   |  |
| Lund, 2000, RCT          | N= 137<br><br>I: 66<br>C: 71 | Leeftijd (jr), gemiddelde (range)<br>I: 6,9 [3-15]<br>C: 6,7 [3-14]<br><br>Graad<br>I: 5,08 (0,66)<br>C: 4,97 (0,70) | 2-maal daags, behandeling met<br>I: betamethasone<br>C: placebo<br>gedurende 4 wk<br><br>Non-responders (I +C) kregen aanvullend 4 wk behandeling met betamethasone | Na 4 en 8 wk van behandeling                                    | <b>Herstel</b><br>4-wk follow-up<br>I: N= 49 /66 (74%)<br>C: N= 31/71 (44%)<br>8-wk follow-up<br>I: 9/17<br>C:34/40<br><br><b>Bijwerkingen</b><br>Geen bijwerkingen  |  |
| Wright, 1994, observatie | N= 130                       | Leeftijd:<br>N =31 < 3 jr;<br>N= 41 3 tot 6 jr;<br>N=26 6 tot 9 jr;<br>N=12 9 tot 14 jr                              | 3-maal daags, betamethasone valerate 0,5%<br><br>Indien na een maand behandeling progressie werd gezien maar nog geen herstel, volgde nog een maand behandeling     | Na 1 mnd en 2 mnd behandeling                                   | <b>Herstel</b><br><i>Na 1 mnd</i><br>N= 84/ 111 (76%)<br><i>Na 2 mnd</i><br>N= 5 / 111 (80%)<br><br><b>Recidief</b><br>De studie stopte na 1 of 2 behandelingscycli, geen lange termijn opvolging van terugkeer Phimose<br><br><b>Operatie</b><br>Circumcisie n=11 (n=6 lichen sclerosis, n=5 geen behandelingseffect) |  |



## Overwegingen

Er zijn weinig studies gepubliceerd waarin verschillende medicamenteuze behandelingen van een primaire phimosis met elkaar zijn vergeleken. De bewijskracht van deze studies wordt beschouwd als laag of zeer laag. Daarnaast zijn alle studies uitgevoerd bij kinderen, en is het niet duidelijk wat het effect van een corticosteroïd zalf is bij de behandeling van primaire phimosis bij volwassenen.

Het lijkt er wel op dat gedurende 8 weken corticosteroïde zalf smeren een beter resultaat oplevert dan 4 weken smeren. Daarnaast lijkt het erop dat 2 maal daags zalf aanbrengen een beter effect geeft dan 1 maal daags. Het lijkt erop dat het risico op bijwerkingen niet groter is bij langer en vaker smeren met een corticosteroïd zalf.

Het heeft overigens de voorkeur om met een zalf te smeren en niet met een crème (ondanks dat in de besproken studies gebruik werd gemaakt van crème). Een zalf is makkelijker dun en beperkt aan te brengen. Ook zijn er meldingen dat een crème eerder huidirritatie kan geven dan een zalf (expert opinion).

Gebruik, om het maximale effect te bereiken, een sterk verwerkende corticoïden zalf (klasse 4). Bij het smeren hiermee van het geringe huidoppervlakte, zoals voor de indicatie phimosis wordt er geen systemisch effect verwacht.

Bij deze uitgangsvraag zijn overwegingen wat betreft patiënt perspectief, kosten, organisatorische aspecten en implementeerbaarheid niet van toepassing. Aanbrengen van corticosteroïd zalf is geen (een weinig) belastende handeling voor de patiënt. De kosten van corticosteroïd zalf wisselen per middel, maar zijn niet hoog.

De werkgroep is van mening dat om een maximaal resultaat van smeren met een hormoonzalf te bereiken het aannemelijk is dat langer smeren beter is dan korter. Als er langer (> 4 weken) adequaat is gesmeerd, is het niet waarschijnlijk dat een 2<sup>e</sup> sessie smeren van toegevoegde waarde zal zijn.

Goede smeer instructies meegeven aan patiënt en/of ouders is van wezenlijk belang. Het beste is om tijdens het lichamelijk onderzoek direct aan te wijzen waar en hoe er gesmeerd moet worden. Leg daarbij uit (doe voor) dat het vaak nodig is de voorhuid voorzichtig terug te schuiven alvorens de nauwe, insnoerende ring zichtbaar wordt, waar de zalf op moet worden gesmeerd. Geef ook het advies om na 2 weken smeren voorzichtig te proberen of de voorhuid al verder teruggeschoven kan worden. Als de leeftijd van de patiënt het toelaat geef ook instructies mee om elke keer onder de douche of in bad ook zelf voorzichtig te proberen de voorhuid wat terug te schuiven (de voorhuid "oefenen").

Ondanks het ontbreken van studies bij volwassenen kan er in overleg met de volwassen patiënt besloten worden om toch te proberen de (relatieve) **primaire** phimosis te behandelen met hormoonzalf.

## Aanbevelingen

Voor jongens met primaire phimosis:

- Schrijf een corticosteroïd zalf voor, en instrueer om deze tweemaal daags aan te brengen, gedurende 8 weken.
- Instrueer patiënt en ouders dat zij na 4 weken mogen stoppen met smeren, indien de voorhuid soepel kan worden teruggetrokken.

- Laat de patiënt na 3 tot 4 maanden terugkomen om het behandelresultaat te beoordelen.

Bij volwassenen met primaire phimosis:

- Bespreek de behandelmogelijkheden, en benoem dat er geen wetenschappelijke onderbouwing is voor de effectiviteit van medicamenteuze behandeling van primaire phimosis.

### Literatuur

Garcia de Freitas R, Nobre YD, Demarchi GT, Hachul M, Macedo A Jr, Srougi M, Ortiz V.

Topical treatment for phimosis: time span and other factors behind treatment effectiveness. *J Pediatr Urol.* 2006 Aug;2(4):380-5. doi: 10.1016/j.jpurol.2006.05.006. PubMed PMID: 18947640.

Palmer LS, Palmer JS. The efficacy of topical betamethasone for treating phimosis: a comparison of two treatment regimens. *Urology.* 2008 Jul;72(1):68-71. doi: 10.1016/j.urology.2008.02.030. PubMed PMID: 18455770.

Zampieri, N, Corroppo, M, Zuin, V et al. Phimosis and topical steroids: new clinical findings. *Pediatr Surg Int.* 2007 23: 331. <https://doi.org/10.1007/s00383-007-1878-x>. PubMed PMID: 17308904.

### Geldigheid en Onderhoud

| Module <sup>1</sup> | Regiehouder(s) <sup>2</sup> | Jaar van autorisatie | Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn <sup>3</sup> | Frequentie van beoordeling op actualiteit <sup>4</sup> | Wie houdt er toezicht op actualiteit <sup>5</sup> | Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling <sup>6</sup> |
|---------------------|-----------------------------|----------------------|--|--|---|---|
| Corticosteroid zalf | NVU                         | 2019                 | 2024   | 5 jaar   | NVU   | Nieuwe wetenschappelijke inzichten                              |

<sup>1</sup> Naam van de module

<sup>2</sup> Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

<sup>3</sup> Maximaal na vijf jaar

<sup>4</sup> (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

<sup>5</sup> regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

<sup>6</sup> Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen  
Richtlijn Behandeling Voorhuid pathologie  
Autorisatiefase augustus 2019

## Bijlagen bij module 5c

### Kennislacunes

Wat zijn de (on)gunstige effecten van een eenmalige kuur met corticosteroïde zalf, in vergelijking met meer dan één kuur bij patiënten met phimosis?

Wat zijn de (on)gunstige effecten van verschillende duren van een kuur met corticosteroïde zalf bij patiënten met phimosis?

### Indicatoren

Er zijn geen indicatoren ontwikkeld bij deze module.

### Implementatieplan

| Aanbeveling  | Tijdspad voor implementatie:<br><1 jaar,<br>1 tot 3 jaar of<br>>3 jaar | Verwacht effect op kosten | Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad) | Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup> | Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup> | Verantwoordelijken voor acties <sup>3</sup> | Overige opmerkingen |
|--|--|---------------------------|---|---|--|---|---------------------|
| Voor jongens met primaire phimosis:<br>-schrijf een corticosteroïd zalf voor, en instrueer om deze tweemaal daags aan te brengen, gedurende 8 weken<br>-instrueer patiënt en ouders dat zij na 4 weken mogen stoppen met smeren, indien de voorhuid soepel kan worden teruggetrokken<br>-laat de patiënt na 3 tot 4 maanden terugkomen om het behandelresultaat te beoordelen. | <1 jaar  | Geen                      | Kennis van richtlijn  | Gebrek aan Kennis                                   | Verspreiding richtlijn                               | NVU, NVDV, NVP                              |                     |
| Bij volwassenen met primaire phimosis:<br>-bespreek de behandelmogelijkheden, en benoem dat er geen wetenschappelijke onderbouwing is voor de effectiviteit van medicamenteuze behandeling van primaire phimosis   | <1 jaar  | Geen                      | Kennis van richtlijn  | Gebrek aan Kennis                                   | Verspreiding richtlijn                               | NVU, NVDV, NVP                              |                     |

<sup>1</sup> Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

<sup>2</sup> Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

<sup>3</sup> Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

## Evidencetabellen

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies (cohort studies, case-control studies, case series))

| Study reference         | Study characteristics   | Patient characteristics <sup>2</sup>   | Intervention (I)   | Comparison / control (C) <sup>3</sup>   | Follow-up  | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>  | Comments  |
|-------------------------|---|--|--|---|--|--|---|
| Garcia de Freitas, 2006 | Type of study: Prospective randomised trial<br><br>Setting and country: Department of Urology, Federal University of São Paulo, Brazil<br><br>Funding and conflicts of interest: Not reported | <u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>3-10 years old</li> <li>'True or classical' phimosis, consisting of a fibrous foreskin ring and no exposition of the glans</li> <li>Recruited from a 'waiting list' for circumcision</li> </ul> <u>N total at baseline:</u><br>427 patients<br>4wk: 214<br>8wk: 213<br><br>Important prognostic factors:<br><br>Mean patient age was 6.3 years | 8wk - 0.2% betamethasone plus hyaluronidase cream; one-nocturnal-application regimen.<br><br>Patients were taught to use a 0.25 finger dose unit (FDU = 0.5 g) of the cream applied for 30 s in the foreskin after mild retraction | 4wk - 0.2% betamethasone plus hyaluronidase cream; one-nocturnal-application regimen. | <u>Length of follow-up:</u><br>9.36 months (protocol 6 months)<br>4wk: 9.12 months<br>8wk: 9.52 months<br><br><u>Loss-to-follow-up:</u><br>N (%) = 6 (1%)<br>Reasons: inadequate use of the cream<br><br><u>Incomplete outcome data:</u> | <b>Response rate</b><br>Total clinical response<br>4wk: 84/193<br>8wk: 142/215<br><br>Partial clinical response<br>4wk: 89/193<br>8wk: 61/215<br><br>No statistical significant difference<br><br><b>Side effects or complications</b><br>prepuce ardour, hyperemia and paraphimosis<br>4wk: 27/193<br>8wk: 29/215 | Total clinical response: defined as easy and complete exposure of the glans was observed without a persistent fibrous ring<br>Partial response: defined if half of the glans could be retracted and the other half was attached to the foreskin either secondary to balanopreputial adhesions or due to a fibrous ring.<br>No response: defined when less than half of the glans was exposed. |

|              |   |   |   |  |   |  |  |
|--------------|---|---|---|--|---|--|--|
|              |   | Groups comparable at baseline?<br>Yes   |   |  | N (%) = 13<br>(3%)  | No statistical significant difference  |  |
| Palmer, 2008 | Type of study:<br>Prospective cohort<br><br>Setting and country:<br>Multi-center, USA<br><br>Funding and conflicts of interest: | <u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Boys with severe phimosis</li> <li>Whose parents agreed to start with a nonsurgical approach</li> </ul> <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evidence of scarring (complete glanular coverage with nonvisible meatus)</li> </ul> <u>N total at baseline:</u><br>N = 400<br>BID: 200<br>TID: 200<br><br>Important prognostic factors:<br><br>Age range<br>6 months – 6 years<br>BID: median 3.6 yr<br>TID: median 4.1 yr<br><br>Groups comparable at baseline?<br>Yes | BID: topical betamethasone (0.05%) cream applied to the exposed prepuce after maximal atraumatic retraction twice daily for 30 days (60 doses)<br><br>Preputial retraction was performed by the parent or child at least the number of times as cream application for 1 month after completing the treatment course | TID: topical betamethasone (0.05%) cream applied to the exposed prepuce after maximal atraumatic retraction thrice daily for 21 days (63 doses)<br><br>Preputial retraction was performed by the parent or child at least the number of times as cream application for 1 month after completing the treatment course | <u>Length of follow-up</u><br>2 months<br><br><u>Loss-to-follow-up:</u><br>None reported<br><br><u>Incomplete outcome data:</u><br>Not reported | <b>Response rate (moderate to no phimosis)</b><br>BID: 84.5% (169/200)<br>TID: 87.0% (174/200)<br><br>No statistical significant difference<br><br><b>Adverse effect</b><br>BID: 0<br>TID: 1 (candidal dermatitis) | All boys started with severe phimosis (i.e., nonvisible meatus with retraction). |

|                |  |  |   |   |   |  |  |
|----------------|--|--|---|---|---|--|--|
| Zampieri, 2007 | <p>Type of study: Retrospective cohort</p> <p>Setting and country: Outpatients, Italy</p> <p>Funding and conflicts of interest: not reported</p> | <p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tight phimosis never treated with topical steroids</li> <li>• Absence of previous urinary tract infections or balanoposthitis</li> <li>• Age &gt;3 years</li> </ul> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormone therapy before or during the study</li> </ul> <p><u>N total at baseline:</u> 298<br/> Group A: 104<br/> Group B: 94<br/> Group C: 100</p> <p>Important prognostic factors:</p> <p>Age distribution presented in figures</p> <p>Groups comparable at baseline?<br/> Yes</p> | <p>Group A: betamethasone 0.05% twice a day for 15 days, and then once a day for the following 15 days</p> <p>For all patients steroid application was concomitant with stretching methods starting from day 7.</p> | <p>Group B: betamethasone 0.05% once a day for 30 days</p> <p>Group C (control) : stretching methods only.</p> <p>For all patients steroid application was concomitant with stretching methods starting from day 7.</p> | <p><u>Length of follow-up:</u><br/>6 months</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u><br/>None reported</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u><br/>None reported</p> | <p><b>Response rate (resolution of phimosis)</b><br/> A: 90%<br/> B: 72%<br/> C: 56%</p> <p>Dosage scheme A was more effective than dosage scheme B (P &lt; 0.01)</p> <p><b>Side effects</b><br/> No patient from group A and B reported any side effect caused by the treatment</p> | <p>Cycles of treatment: no statistically significant relationship between response rate and cycles performed</p> |
|----------------|--|--|---|---|---|--|--|

**Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)**

| Study reference<br><br>(first author, publication year) | Describe method of randomisation <sup>1</sup>   | Bias due to inadequate concealment of allocation? <sup>2</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? <sup>3</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? <sup>3</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? <sup>3</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? <sup>4</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to loss to follow-up? <sup>5</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to violation of intention to treat analysis? <sup>6</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) |
|---|---|---|--|--|---|--|--|---|
| Garcia de Freitas, 2006                                 | "We performed a prospective, randomized by a list with a deciphered code, blind study to evaluate clinical response to a 0.2% betamethasone plus hyaluronidase cream for patients with classical phimosis." | Unlikely  | Unlikely<br>(Blinding deemed impractical, outcomes measures unlikely biased by lack of blinding)                       | Likely   | Unlikely  | Unlikely   | Unlikely   | Unclear   |

**Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)**

| Study reference<br><br>(first author, year of publication) | Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?<br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?<br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome?<br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?<br><br>(unlikely/likely/unclear) |
|--|--|--|--|--|
| Palmer, 2008   | Unlikely   | Unlikely   | Likely (treating physician was also the outcome assessor)                                  | Likely   |
| Zampieri, 2007   | Unlikely   | Unlikely   | Unlikely   | Likely   |

## Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

| Auteur en jaartal | Redenen van exclusie   |
|-------------------|--|
| Folaranmi, 2018   | Voldoet niet aan PICO: andere populatie, geen vergelijking tussen verschillende duur/kuren |
| Liu, 2016         | Voldoet niet aan PICO corticosteroiden vs placebo/ manual retraction                       |
| Moreno, 2014      | Voldoet niet aan PICO corticosteroiden vs placebo  |
| Reddy, 2012       | Geen vergelijkende studie  |
| Zavras, 2009      | Geen vergelijkende studie  |
| Pileggi, 2007     | Geen vergelijkende studie  |
| Ku, 2007          | Geen vergelijkende studie  |
| Zampieri, 2005    | Geen vergelijkende studie  |
| Marques, 2005     | Geen vergelijkende studie  |
| Ter Meulen, 2001  | Geen vergelijkende studie  |
| Orsola, 2000      | Voldoet niet aan PICO: geen verschillende dieren meegenomen                                |
| Lund, 2000        | Geen vergelijkende studie  |
| Wright, 1994      | Geen vergelijkende studie  |
| Dave, 2013        | Geen orgineel onderzoek of systematische review  |
| Khope, 2010       | Letter   |
| Ference, 2009     | Geen orgineel onderzoek of systematische review  |
| Palmer, 2005      | Letter   |
| Dewan, 2003       | Geen orgineel onderzoek of systematische review  |
| Elmore, 2002      | Geen vergelijkende studie  |
| Danela, 1995      | Comment  |
| Sinha, 1994       | Comment  |
| Kikiros, 1993     | Verschillende dieren zijn niet vergelijkbaar   |

## Zoekverantwoording

| Database                          | Zoektermen  | Totaal |
|-----------------------------------|---|--------|
| Medline (OVID)<br>1990 – aug 2018 | <p>1 exp PHIMOSIS/ or phimosis.ti,ab. (1395)</p> <p>2 exp Adrenal Cortex Hormones/ or exp STEROIDS/ or exp Fluticasone/ or exp PROPIONATES/ or exp BETAMETHASONE/ or repeat*.ti,ab. or corticosteroid*.ti,ab. or steroid*.ti,ab. or betamethasone.ti,ab. or fluticasone propionate.ti,ab. or clobetasol propionate.ti,ab. or ((therapy or treat*) adj3 (local or topical)).ti,ab. (1550978)</p> <p>3 1 and 2 (180)</p> <p>4 limit 3 to (english language and yr="1990 -Current") (125)</p> <p>= 125</p> | 302    |
| Embase (Elsevier)                 | <p>('phimosi's/exp OR phimosis:ti,ab)</p> <p>AND</p> <p>('corticosteroid'/exp OR 'steroid'/exp OR 'fluticasone propionate'/exp OR 'clobetasol propionate'/exp OR 'betamethasone'/exp OR repeat*.ti,ab OR corticosteroid*.ti,ab OR steroid*.ti,ab OR betamethasone:ti,ab OR 'fluticasone propionate':ti,ab OR 'clobetasol propionate':ti,ab OR (((therap* OR treat*) NEAR/3 (local OR topical)):ti,ab))</p> <p>AND</p> <p>[english]/lim AND [1990-2018]/py NOT 'conference abstract':it</p> <p>= 295</p> |        |



## Module 6 Behandeling van paraphimosis

### Uitgangsvraag

Hoe dient de behandeling van paraphimosis eruit te zien?

### Inleiding

Paraphimosis is een acute aandoening welke met spoed moet worden opgelost. Repositie of verwijdering van de nauwe voorhuid lost het probleem op. Het is echter onduidelijk wat het beste beleid is bij een paraphimosis: repositie en naderhand chirurgische behandeling, repositie en naderhand medicamenteuze behandeling of direct een chirurgische behandeling.

### Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

#### PICO 1

Wat zijn de (on)gunstige effecten van het repositioneren van de voorhuid en later een operatieve behandeling een paraphimosis, in vergelijking met het direct opereren (= circumcisie)?

P: (patiënten) patiënten (kinderen en mannen) met paraphimosis;  
I: (interventie) repositioneren van de voorhuid en later een operatieve behandeling;  
C: (comparison) direct opereren;  
O: (outcomes) herstel (terugtrekken van de voorhuid).

#### PICO 2

Wat zijn de (on)gunstige effecten van de repositie van de voorhuid en later (indien noodzakelijk) opereren bij een paraphimosis, in vergelijking met repositie van de voorhuid en een medicamenteuze behandeling?

P: (patiënten) patiënten (kinderen en mannen) met paraphimosis;  
I: (interventie) reponeren van de voorhuid en later een operatieve behandeling;  
C: (comparison) reponeren van de voorhuid en later een medicamenteuze behandeling (=smeren met een hormoonzalf);  
O: (outcomes) herstel (terugtrekken van de voorhuid).

### Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte herstel (repositie van de paraphimosis) een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat.

### Zoeken en selecteren (Methode)

Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 4 september 2018 met relevante zoektermen gezocht naar Engelstalige systematische reviews, gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), gecontroleerde klinische studie (CCT's) en vergelijkend observationeel onderzoek gepubliceerd vanaf 1990.

De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 306 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de

volgende selectiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde trials die reponeren van de voorhuid en later een operatieve behandeling vergeleken met direct opereren of met reponeren van de voorhuid en later een medicamenteuze behandeling.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 21 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens alle studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording).

### Samenvatting literatuur

Er zijn geen vergelijkende studies gevonden waarbij reponeren van de voorhuid en later een operatieve behandeling werd vergeleken met direct opereren of met een medicamenteuze behandeling bij patiënten met paraphimosis.

### Conclusies

|            |   |
|------------|---|
| -<br>GRADE | Er zijn geen vergelijkende studies gevonden waarbij repositie van de voorhuid en later een operatieve behandeling werd vergeleken met direct opereren bij patiënten met paraphimosis. |
|------------|---|

|            |   |
|------------|---|
| -<br>GRADE | Er zijn geen vergelijkende studies gevonden waarbij repositie van de voorhuid en later een operatieve behandeling werd vergeleken repositie van de voorhuid en later een medicamenteuze behandeling bij patiënten met paraphimosis. |
|------------|---|

### Overwegingen

Er zijn geen vergelijkende studies gevonden waarbij repositie van de voorhuid en later een operatieve behandeling werd vergeleken met direct opereren of met repositie van de voorhuid en later een medicamenteuze behandeling bij patiënten met paraphimosis.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat herstel (terugtrekken van de voorhuid) kon daardoor niet worden beoordeeld.

Het is niet duidelijk welke behandeling het beste is: circumcisie, voorhuid verwijdingsplastiek of medicamenteus, middels een hormoonzalf. Er zijn geen onderzoeken die hiernaar hebben gekeken.

De kans op een geslaagde repositie is groter wanneer het ontstane oedeem van de voorhuid eerst wordt weggenomen. Er zijn meerdere mogelijkheden en technieken beschreven om het oedeem te doen verminderen: hyaluronzuur (de Vries, 1996); kristalsuiker (Kerwat, 1998); de Dundee (prik) methode (Reynard, 1999); suiker, ijs (Clifford, 2016; Mackway-Jones, 2004); mannitol (Anand, 2013). Er zijn geen vergelijkende onderzoeken naar de effectiviteit van de verschillende technieken. Alle methoden lijken te resulteren in afname van het oedeem.

Wanneer repositie niet lukt moet een dorsal slit worden verricht of eventueel direct een circumcisie. Ook hierover is er geen onderzoek voorhanden wat het beste is.

Het acuut uitvoeren van een dorsal slit geeft een minder mooi cosmetisch resultaat, maar de voorhuid blijft wel behouden. Bij een chirurgische behandeling van paraphimosis is sprake van een operatiewond, waardoor de herstelperiode langer kan duren en er risico ontstaat

op wondinfecties, nabloedingen et cetera. Bij repositie gevolgd door een medicamenteuze behandeling heb je deze risico's niet, maar is er wel kans op een recidief. Het is aan de behandelend arts om deze voor- en nadelen van beide behandelmogelijkheden met de patiënt te bespreken, voordat wordt overgegaan tot een behandeling.

Een fors oedemateus preputium kan chirurgisch-technisch een uitdaging zijn, waardoor het (cosmetische) resultaat kan tegenvallen. Met het oog op het (cosmetische) resultaat lijkt een uitgestelde circumcisie mogelijk de voorkeur te hebben boven direct opereren.

Medicamenteuze behandeling is waarschijnlijk goedkoper dan een chirurgische behandeling. Daar staat tegenover dat een operatieve behandeling een permanente oplossing is, terwijl bij medicamenteuze behandeling een recidief kan ontstaan, waardoor een chirurgische behandeling alsnog nodig is.

De werkgroep is van mening dat overige relevante stakeholders geen bewaren zullen hebben om één van de drie genoemde interventies wel of niet aan te bevelen.

De werkgroep is van mening dat er geen barrières zijn voor het implementeren van alle genoemde behandelopties. Alle bovengenoemde behandelopties worden reeds toegepast in de klinische praktijk, en alle urologen zijn hierin geschoold.

### **Aanbevelingen**

Samengevat is de werkgroep van mening dat na het oplossen van de acute paraphimosis, bij voorkeur middels repositie, de arts de verschillende behandelopties voorlegt aan de (ouder van de) patiënt, de voor- en nadelen van de behandelingen bespreekt en samen met de (ouder van de) patiënt besluit welke behandeling de voorkeur heeft.

Probeer bij een patiënt met paraphimosis in eerste instantie de voorhuid te reponeren.

Beoordeel de voorhuid een paar weken na de geslaagde repositie. Indien er dan een (zorgvraag in verband met klachten van) (relatieve) phimosis is:

- bespreek de voor- en nadelen van een electieve operatie (circumcisie of voorhuid verwijdingsplastiek) en een medicamenteuze behandeling met corticosteroïdzalf (verwijzing UV5c);
- kies samen met de (ouder van de) patiënt eventueel de vervolgbehandeling.

Verricht een dorsal slit bij een niet-geslaagde repositie. Overweeg (bespreek) het direct uitvoeren van een circumcisie.

### Aanbeveling-subgroep recidief paraphimosis en patiënten die niet kunnen worden geïnstrueerd.

Indien een patiënt zich met een recidief paraphimosis presenteert, kan worden overwogen om af te zien van repositie en direct een chirurgische oplossing (dorsal slit of circumcisie) aan te bieden.

Hetzelfde geldt voor patiënten bij wie de kans op een recidief paraphimosis als reëel wordt ingeschat, bijvoorbeeld omdat zij niet goed te instrueren zijn (onder andere bij ernstige mentale retardatie, of ernstige dementie).

Overweeg om direct een dorsal slit of circumcisie uit te voeren bij:

- patiënten met een recidiverende paraphimosis;
- patiënten bij wie de verwachting is dat bij uitstel van een chirurgische behandeling de kans op een (snel/vaak) recidief reëel is.

### Literatuur

Ajay Anand a Sahil Kapoor b. Mannitol for Paraphimosis Reduction Urol Int 2013;90:106–108.

Isaac D CLIFFORD,1 Simon S CRAIG,2,3,4 Ramesh M NATARAJA3,5 and Gayathri. Pediatric Paraphimosis. Emergency Medicine Australasia (2016) 28, 96–99.

Jones KM, Teece S. Ice, pins and sugar to reduce paraphimosis. Emerg Med J 2004;21:77–8.

Kerwat, R., Shandall, A., and Stephenson, B. (1998) Reduction of paraphimosis with granulated sugar. Br. J. Urol.82, 755.

Reynard, J.M. and Barua, J.M.(1999) Reduction of paraphimosis the simple ways –the Dundee Technique. BJU Int.83, 859–860.

DeVries, C.R., Miller, A.K., and Packer, M.G. (1996) Reduction of paraphimosis with hyaluronidase. Urology. 48, 464–465.

### Geldigheid en Onderhoud

| Module <sup>1</sup> | Regiehouder(s) <sup>2</sup> | Jaar van autorisatie | Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn <sup>3</sup> | Frequentie van beoordeling op actualiteit <sup>4</sup> | Wie houdt er toezicht op actualiteit <sup>5</sup> | Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling <sup>6</sup> |
|---------------------|-----------------------------|----------------------|--|--|---|---|
| Paraphimosis        | NVU                         | 2019                 | 2024   | 5 jaar   | NVU   | Nieuwe wetenschappelijke inzichten                              |

<sup>1</sup> Naam van de module

<sup>2</sup> Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

<sup>3</sup> Maximaal na vijf jaar

<sup>4</sup> (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

<sup>5</sup> regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

<sup>6</sup> Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen  
Richtlijn Behandeling Voorhuid pathologie  
Autorisatiefase 2019

## Bijlagen bij module 6

### Kennislacunes

Wat zijn de (on)gunstige effecten van het repositioneren van de voorhuid en later een operatieve behandeling een paraphimosis, in vergelijking met het direct opereren (= circumcisie)?

Wat zijn de (on)gunstige effecten van de repositie van de voorhuid en later (indien noodzakelijk) opereren bij een paraphimosis, in vergelijking met repositie van de voorhuid en een medicamenteuze behandeling?

### Indicatoren

Er zijn geen indicatoren ontwikkeld bij deze module.

### Implementatieplan

| Aanbeveling   | Tijdspad voor implementatie:<br><1 jaar,<br>1 tot-3 jaar of<br>>3 jaar | Verwacht effect op kosten | Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad) | Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup> | Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup> | Verantwoordelijken voor acties <sup>3</sup> | Overige opmerkingen |
|---|--|---------------------------|---|---|--|---|---------------------|
| Probeer bij een patiënt met paraphimosis in eerste instantie de voorhuid te reponeren.<br><br>Beoordeel de voorhuid een paar weken na de geslaagde repositie. Indien er dan een (zorgvraag in verband met klachten van) (relatieve) phimosis is:<br><ul style="list-style-type: none"><li>• bespreek de voor- en nadelen van een electieve operatie (circumcisie of voorhuid verwijdingsplastiek) en een medicamenteuze behandeling</li></ul> | <1 jaar  | Geen                      | Kennis van richtlijn  | Gebrek aan Kennis                                   | Verspreiding richtlijn                               | NVU, NVDV, NVP                              |                     |

|  |         |      |                      |                   |                        |                |  |
|--|---------|------|----------------------|-------------------|------------------------|----------------|--|
| <p>met corticosteroidzalf (verwijzing UV5c);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kies samen met de (ouder van de) patiënt evt. de vervolgbehandeling.</li> </ul> <p>Verricht een dorsal slit bij een niet-geslaagde repositie. Overweeg (bespreek) het direct uitvoeren van een circumcisie.</p>                |         |      |                      |                   |                        |                |  |
| <p>Overweeg om direct een dorsal slit of circumcisie uit te voeren bij:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-patiënten met een recidiverende paraphimosis</li> <li>-patiënten waarvan de verwachting is dat bij uitstel van een chirurgische behandeling de kans op een (snel/vaak) recidief reëel is.</li> </ul> | <1 jaar | Geen | Kennis van richtlijn | Gebrek aan Kennis | Verspreiding richtlijn | NVU, NVDV, NVP |  |

<sup>1</sup> Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

<sup>2</sup> Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

<sup>3</sup> Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

## Evidencetabellen

Geen.

### Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

| Auteur en jaartal  | Redenen van exclusie   |
|--------------------|--|
| Manjunath 2018     | Geen systematische review of origineel artikel                               |
| Kakar 2017         | Geen vergelijkende studie, voldoet niet aan PICO (needle puncture technique) |
| Clifford 2016      | Geen systematische review of origineel artikel                               |
| Khan 2014          | Beschrijving van operatietechniek  |
| Vunda 2013         | Video  |
| Pohlman 2013       | Geen vergelijkende studie, voldoet niet aan PICO (CoFlex bij 4 patiënten)    |
| Anand 2013         | Geen vergelijkende studie: Mannitol bij 6 patiënten                          |
| Hayashi 2011       | Geen systematische review of origineel artikel                               |
| Wan 2010           | Geen systematische review of origineel artikel                               |
| Kumar 2009         | Voldoet niet aan PICO (phimosis)   |
| Kessler 2009       | Geen systematische review of origineel artikel                               |
| Rangarajan 2008    | Geen systematische review of origineel artikel                               |
| Little 2005        | Geen systematische review of origineel artikel                               |
| Mackway-Jones 2004 | Abstract met overzicht   |
| Kumar 2001         | Geen vergelijkende studie, voldoet niet aan PICO (puncture)                  |
| Choe 2000          | Geen systematische review of origineel artikel                               |
| Reynard 1999       | Geen vergelijkende studie  |
| Shandall 1998      | Voldoet niet aan PICO (suiker)   |
| Litzky 1997        | Comment  |
| Raveenthiran 1996  | Workshop   |
| DeVries 1996       | Geen vergelijkende studie  |

### Zoekverantwoording

| Database                                   | Zoektermen   | Totaal |
|--|--|--------|
| Medline (OVID)<br>1990 – september<br>2018 | 1 exp *PHIMOSIS/ or paraphimos*.ti,ab. (692)<br>2 exp General Surgery/ or surg*.ti,ab. or reposit*.ti,ab. or reduc*.ti,ab. (4486964)<br>3 1 and 2 (255)<br>4 limit 3 to (english language and yr="1990 -Current") (153)<br><br>= 153 | 306    |
| Embase (Elsevier)                          | ('phimosis'/exp/mj OR paraphimos*.ti,ab)<br>AND<br>('surgery'/exp OR surg*.ti,ab OR reposit*.ti,ab OR reduc*.ti,ab)<br>AND<br>[english]/lim AND [1990-2018]/py NOT 'conference abstract':it<br><br>= 275                             |        |

## Module 7 Aangeboren afwijkingen van de genitaliën en behandeling van voorhuidpathologie

### Uitgangsvraag

Welke aangeboren afwijkingen van de genitaliën hebben invloed op het beleid bij voorhuidpathologie, en hoe verandert het beleid hierdoor?

*De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:*

- Wat zijn de (on)gunstige effecten van een voorhuidreconstructie, in vergelijking met “circumcisie” bij kinderen met hypospadie?
- Bij welke aangeboren afwijkingen is een chirurgische behandeling van voorhuidpathologie gecontra-indiceerd? (circumcisie bij megameatus met intact preputium).

### Inleiding

Aangeboren afwijkingen aan de penis worden met enige regelmaat waargenomen. Een van de bekendste afwijkingen is de hypospadie, die in verschillende graden van ernst wordt gezien. Niet altijd wordt een hypospadie direct bij de geboorte herkend, zeker wanneer de meatus zich nog op de glans of in de sulcus coronarius bevindt. Bij een hypospadie, maar ook bij andere aangeboren afwijkingen van de penis (epispadie, extrofia vesicae, microfallus, enzovoort) kan de voorhuid noodzakelijk zijn in het proces van reconstructie van de penis. In deze module wordt aandacht besteed aan de vraag hoe om te gaan met aangeboren afwijkingen van het mannelijk genitaal.

### Zoeken en selecteren

Er is geen literatuursearch verricht voor deze uitgangsvraag, omdat de werkgroep van mening is dat deze uitgangsvraag zich niet goed laat vangen door een literatuursearch.

### Samenvatting literatuur

Niet van toepassing. Er is geen literatuursearch verricht voor deze uitgangsvraag, omdat de werkgroep van mening is dat deze uitgangsvraag zich niet goed laat vangen door een literatuursearch.

### Conclusies

Niet van toepassing. Er is geen literatuursearch verricht voor deze uitgangsvraag, omdat de werkgroep van mening is dat deze uitgangsvraag zich niet goed laat vangen door een literatuursearch.

### Overwegingen

Er is besloten geen literatuuronderzoek te doen voor deze vraag, omdat een goede zoekvraag voor dit onderwerp niet was te formuleren. De overwegingen zijn daarom gebaseerd op expert opinion van de werkgroepleden.

Aangeboren afwijkingen aan de penis worden met enige regelmaat waargenomen. Een van de bekendste afwijkingen is de hypospadie, die in verschillende graden van ernst wordt gezien. Niet altijd wordt een hypospadie direct bij de geboorte herkend, zeker wanneer de meatus zich nog op de glans of in de sulcus coronarius bevindt. Niettemin is het belangrijk om een dergelijke afwijking te herkennen, zeker wanneer de ouders van een kind een besnijdenis om religieuze redenen wensen. Bij een hypospadie, maar ook bij andere aangeboren afwijkingen van de penis (epispadie, extrofia vesicae, microfallus, enzovoort)



kan de voorhuid noodzakelijk zijn in het proces van reconstructie van de penis. Daarom moet een gewenste besnijdenis worden uitgesteld totdat duidelijk is of een reconstructie noodzakelijk is en op welke wijze. De werkgroep beveelt aan dergelijke jongetjes door een kundig kinderuroloog of uroloog met expertise bij kinderen te laten behandelen.

Voor de ouders van patiëntjes met een aangeboren penisafwijking is met name van belang dat een zo normaal mogelijke situatie wordt bereikt, zowel in functioneel als in cosmetisch opzicht. Belangrijk hierbij is dat voor de behandelend kinderuroloog alle mogelijkheden tot reconstructie beschikbaar zijn. Het verrichten van een circumcisie voordat reconstructie heeft plaats gevonden is dan ook een kunstfout.

Er is hier geen keuze. De aangeboren afwijking van de penis dient te worden hersteld om een zo optimaal mogelijk functioneel en cosmetisch resultaat te verkrijgen.

Bij aangeboren afwijkingen van de genitalia dient zo snel als mogelijk een behandelplan te worden gemaakt. Afhankelijk van de aan- of afwezigheid van functionele problemen is er meer of minder haast om met de behandeling te starten.

In het algemeen worden de aangeboren afwijkingen van het genitaal behandeld in een centrum met een ervaren kinderuroloog. Afhankelijk van de afwijking kan dat in multidisciplinair verband plaats vinden.

### Aanbeveling

Er zijn geen argumenten tegen een behandeling, tenzij andere problemen (multimorbiditeit) een behandeling van de aangeboren afwijking ongewenst maken.

Verwijs in geval van een aangeboren afwijking het kind naar de kinderuroloog of uroloog met expertise bij kinderen.

Verricht geen circumcisie, zelfs niet als de ouders erom vragen.

### Geldigheid en Onderhoud

| Module <sup>1</sup>                    | Regi houder(s) <sup>2</sup> | Jaar van autorisatie | Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn <sup>3</sup> | Frequentie van beoordeling op actualiteit <sup>4</sup> | Wie houdt er toezicht op actualiteit <sup>5</sup> | Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling <sup>6</sup> |
|--|-----------------------------|----------------------|--|--|---|---|
| Aangeboren afwijkingen van de voorhuid | NVU                         | 2019                 | 2024   | 5 jaar   | NVU   | Nieuwe wetenschappelijke inzichten                              |

<sup>1</sup> Naam van de module

<sup>2</sup> Regi houder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regi houders)

<sup>3</sup> Maximaal na vijf jaar

<sup>4</sup> (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

<sup>5</sup> regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

<sup>6</sup> Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Richtlijn Behandeling Voorhuid pathologie  
Autorisatiefase 2019

## Bijlagen bij module 7

### Kennislacunes

Er zijn geen kennislacunes geformuleerd bij deze module.

### Indicatoren

Er zijn geen indicatoren ontwikkeld bij deze module.

### Implementatieplan

| Aanbeveling   | Tijdspad voor implementatie:<br><1 jaar,<br>1 tot 3 jaar<br>of<br>>3 jaar | Verwacht effect op kosten | Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad) | Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup> | Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup> | Verantwoordelijken voor acties <sup>3</sup> | Overige opmerkingen |
|---|---|---------------------------|---|---|--|---|---------------------|
| Verwijs in geval van een aangeboren afwijking het kind naar de kinderuroloog of uroloog met expertise bij kinderen. | <1 jaar   | Geen                      | Kennis van richtlijn  | Gebrek aan Kennis                                   | Verspreiding richtlijn                               | NVU   |                     |
| Verricht geen circumcisie, zelfs niet als de ouders erom vragen.  | <1 jaar   | Geen                      | Kennis van richtlijn  | Gebrek aan Kennis                                   | Verspreiding richtlijn                               | NVU   |                     |

<sup>1</sup> Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

<sup>2</sup> Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisiting, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

<sup>3</sup> Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

**Evidencetabellen**

Niet van toepassing. Er is geen literatuursearch verricht voor deze uitgangsvraag, omdat de werkgroep van mening is dat deze uitgangsvraag zich niet goed laat vangen door een literatuursearch.

**Exclusietabel**

Niet van toepassing. Er is geen literatuursearch verricht voor deze uitgangsvraag, omdat de werkgroep van mening is dat deze uitgangsvraag zich niet goed laat vangen door een literatuursearch.

**Zoekverantwoording**

Niet van toepassing. Er is geen literatuursearch verricht voor deze uitgangsvraag, omdat de werkgroep van mening is dat deze uitgangsvraag zich niet goed laat vangen door een literatuursearch.

## **Module 8 Organisatie van Zorg**

### **Inleiding**

De behandeling van de meeste benigne voorhuidproblemen behoort tot de basisvaardigheden van elke uroloog. Met bijvoorbeeld de behandeling van een phimosis of een paraphimosis is elke uroloog vertrouwd.

In de loop van de jaren is er een duidelijke verandering in de aanpak van een vernauwde voorhuid opgetreden. Veel minder dan vroeger wordt nog de standaard (radicale) circumcisie verricht. Enerzijds is er meer begrip ontwikkeld van de fysiologische vernauwing van de voorhuid, anderzijds zijn urologen/ chirurgen terughoudender bij het uitvoeren van een operatieve ingreep bij een voorhuidvernauwing, die niet meteen tot problemen aanleiding geeft. Daarnaast zijn er redelijke tot goede resultaten met het gebruik van klasse 3 en 4 corticosteroïden bij een vernauwde, maar niet verlittekende voorhuid.

### **Diagnostiek**

Onveranderd kunnen de meeste voorhuidafwijkingen bij inspectie worden gediagnosticeerd. Niettemin kan pathologisch onderzoek wenselijk of noodzakelijk zijn bij de verdenking op (pre)maligne afwijkingen, of wanneer de diagnose onduidelijk is. Overleg met de dermatoloog en patholoog kan hierbij meerwaarde hebben.

### **Samen beslissen**

In tegenstelling tot vroeger, waarbij de arts een behandeladvies gaf en de patiënt dit opvolgde, is er nu meer sprake van het nemen van gezamenlijk beslissingen. Voorwaarde hierbij is dat de patiënt of diens ouders/verzorgers adequaat worden voorgelicht. Alleen na goede uitleg en voorlichting is het mogelijk gezamenlijk tot een optimale behandelkeuze te komen. Voordeel hiervan is dat de acceptatie van de behandeling beter is en dat de patiënt ook eventuele tegenvallende aspecten (pijn, zwelling, nabloeding) beter zal accepteren. De therapietrouw is in het algemeen beter na goed voorlichting.

### **Operatieve behandeling**

Sinds een aantal jaar is de circumcisie niet meer de standaard operatieve behandeling van voorhuidafwijkingen. De uroloog/ chirurg, maar ook de patiënt, is steeds meer geneigd om behoudende technieken, waarbij zoveel voorhuid als mogelijk wordt gespaard, toe te passen. Dat betekent dat in het opleidingscurriculum niet alleen de circumcisie moet worden onderwezen, maar ook voorhuidsparende technieken bijvoorbeeld de Y-V plastiek en soortgelijke technieken.

### **Verloop zorgpad**

De patiënt met een voorhuidprobleem zal meestal in eerste instantie door de huisarts worden gezien. Op grond van de klinische diagnose zal de huisarts een eerste behandeling inzetten, bijvoorbeeld door toepassing van een corticosteroïdzalf of andere medicamenteuze behandeling. Pas bij falen van een eerste behandeling zal de uroloog, chirurg of dermatoloog worden geconsulteerd.

De uroloog of dermatoloog (of andere gekwalificeerde zorgverleners zoals de physician assistent of verpleegkundig specialist) zal met de patiënt bepalen of een andere medicamenteuze behandeling kans van slagen heeft, of dat beter een operatieve aanpak

moet plaats vinden. Hierbij zal de patiënt uitgebreid moeten worden voorgelicht om in staat te zijn samen met de dokter een goede beslissing te nemen.

Wanneer een maligne afwijking wordt gevonden of vermoed is het van belang overleg te hebben met een centrum met expertise op het gebied van peniscarcinoom. Het onderwerp peniscarcinoom wordt in deze richtlijn overigens niet behandeld.

Kinderen met aangeboren afwijkingen van het genitaal zullen meestal als eerste worden gezien door de verloskundige of de jeugdarts. Deze kinderen moeten worden doorverwezen naar de kinderuroloog, al dan niet na tussenkomst van de huisarts.

Als de zorgvraag adequaat behandeld is kan de patiënt terugverwezen worden naar de huisarts.

Binnen de zorg voor voorhuidproblemen dient adequate informatievoorziening voor de patiënt of diens ouders/verzorgers te worden gegeven over de aandoening en de behandelvormen (bijvoorbeeld een informatiefolder) om het nemen van een gezamenlijke beslissing over de behandeling te faciliteren.

## **Bijlage 1: Verslag Invitational Conference**

De Invitational Conference is niet doorgedaan, omdat er slechts drie aanmeldingen waren van buiten de werkgroep. Aan alle uitgenodigde partijen is vervolgens gevraagd om schriftelijk input te geven op het raamwerk. Er zijn geen schriftelijke commentaren binnengekomen van belanghebbende partijen op het raamwerk.