



Zijn topische corticosteroiden effectief voor fimosis?

Referentie

Moreno G, Ramirez C, Corbalán J, et al. Topical corticosteroids for treating phimosis in boys. Cochrane Database Syst Rev 2024, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD008973.pub3

Duiding

Anne-Françoise Spinoit, Kinder- en reconstructieve uroloog, UZ Gent; KinderUrologie, UGent en Lina Dullaert, student Geneeskunde, UGent
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van het aanbrengen van topische corticosteroiden op het preputium voor de behandeling van fimosis bij jongens tot 18 jaar in vergelijking met placebozalf of geen behandeling?

Achtergrond

Bij fimosis kan het preputium (of de voorhuid) van de jongen niet volledig achter de glans gebracht worden. Fysiologische fimosis komt bij zo'n 96% van de pasgeboren jongens voor en verdwijnt geleidelijk met de leeftijd tot 50% bij 1-jarigen, 10% bij 3-jarigen, 6 tot 8% bij 6-jarigen en 1% bij 16-jarigen (1). Distale verlittekening van de voorhuid, vaak als gevolg van (chronische) balanitis, klinisch zichtbaar als een witte verharde ring rond de preputiale opening, is kenmerkend voor pathologische fimosis. Deze aandoening komt niet voor onder de 5 jaar en heeft een cumulatieve incidentie van 0,6-1% tot de leeftijd van 12 jaar (2). In tegenstelling tot fysiologische fimosis moet pathologische fimosis altijd behandeld worden. Topische corticosteroiden worden als een effectieve en veilige alternatieve behandeling naar voor geschoven vooraleer over te gaan tot een heelkundige correctie met circumcisie of preputiumplastiek. Een eerdere systematische review van 2014 wees op een suboptimale rapportering van de originele studies, waardoor er onduidelijkheid bleef bestaan over de effectiviteit van topische corticosteroiden (3). Recentelijk voerde men een update van deze systematische review uit (4).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2023, issue 10) in de Cochrane Library, MEDLINE Ovid, Embase.com, LILACS (Latin American and Caribbean Health Science Information database), US National Institutes of Health Ongoing Trials Register ClinicalTrials.gov; tot 4 oktober 2023
- referentielijsten van originele studies en systematische reviews, health technology assessment (HTA) rapporten en praktijkrichtlijnen
- geen taalrestrictie noch beperkingen gerelateerd aan publicatiestatus.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) die het gebruik van topische corticosteroidenzalf (gelijk welk type of concentratie, ter hoogte van het vernauwde deel van de voorhuid gedurende gelijk welke periode) vergelijken met placebozalf of geen behandeling bij jongens met fimosis; co-interventies zoals manuele retractie van de voorhuid waren toegestaan op voorwaarde dat ze zowel in de interventie- als de controlegroep werden toegepast

- exclusiecriteria: studies die jongens includeerden met een niet-retractiel preputium zonder fimotische ring als gevolg van balano-preputiale adhesies (dit zijn dunne verklevingen tussen de eikel en de binnenkant van de glans penis zonder nauwe niet-rekbare voorhuidopening), of jongens met voorafgaande behandelingen voor fimosis zoals circumcisie (volledige verwijdering van de voorhuid), preputiumplastiek (reconstructie van de voorhuid om de opening te vergroten), gebruik van topische corticosteroïden of andere topische geneesmiddelen
- in totaal includeerde men 14 studies: 13 studies (1 406 deelnemers) vergeleken het gebruik van topische corticosteroïden met een placebozalf en 1 studie (53 deelnemers) vergeleek het gebruik van topische corticosteroïden met enkel hygiënemaatregelen in combinatie met manuele retractie; in 12 studies (1 286 deelnemers) was manuele retractie van het preputium een co-interventie.

Bestudeerde populatie

- jongens vanaf de geboorte tot 18-jarige leeftijd met een fimosis van eender welke graad of type (fysiologisch of pathologisch, aangeboren of verworven), door een arts gediagnosticeerd die hiervoor een actieve behandeling overwoog
- uiteindelijke inclusie van 1 459 jongens met een leeftijd die varieerde van 18 dagen tot 17 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil in percentage volledige resolutie van fimosis waarbij de voorhuid volledig retractiel is en de eikel volledig zichtbaar is zonder zichtbare vernauwing (dichotome uitkomstmaat), uitgedrukt in RR (met 95% BI)
- secundaire uitkomstmaten:
 - partiële resolutie van fimosis zonder dat de eikel volledig zichtbaar wordt (dichotome uitkomstmaat), uitgedrukt in RR (met 95% BI)
 - verandering in retractiliteitsscore (continue uitkomstmaat), uitgedrukt in gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) (met 95% BI)
 - volledige resolutie van fimosis gedurende lange termijn (minstens 6 maanden na behandeling) (dichotome uitkomstmaat), uitgedrukt in RR (met 95% BI)
 - voorkomen van lokale of systemische ongewenste effecten geassocieerd met het gebruik van topische corticosteroïden op de voorhuid (dichotome uitkomstmaat), uitgedrukt in RR (met 95% BI)
- meta-analyse met random effects model.

Resultaten

- voor de primaire uitkomstmaat:
 - statistisch significant meer jongens met volledige resolutie van fimosis in de groep met topische corticosteroïden in vergelijking met de controlegroep (*zie tabel*)
 - deze statistisch significante winst bleef overeind in de verschillende subgroepen; de kans op volledige resolutie met topische corticosteroïden was statistisch significant wel groter bij kinderen jonger dan 3 jaar dan bij kinderen ouder dan 3 jaar ($p=0,04$); de effectgrootte was statistisch niet significant verschillend tussen 4 en 6-8 weken behandeling, noch tussen gebruik van hoog, medium en laag potente corticosteroïden (*zie tabel*)
- voor de secundaire uitkomstmaten:
 - statistisch significant meer jongens met partiële resolutie van fimosis en met resolutie gedurende minstens 6 maanden na behandeling in de groep met topische corticosteroïden in vergelijking met de controlegroep (*zie tabel*)
 - de retractiliteitsscore was statistisch significant lager in de groep die behandeld werd met topische corticosteroïden dan in de controlegroep (*zie tabel*)
 - weinig tot geen verschil in voorkomen van lokale of systemische ongewenste effecten tussen gebruik van topische corticosteroïden en placebo (*zie tabel*)

Tabel 1. Resultaten van de primaire en secundaire uitkomstmaten tussen gebruik van topische corticosteroïden en placebo of geen behandeling.

Uitkomstmaat		Subgroep	Aantal studies (deelnemers) N(n)	Aantal deelnemers met uitkomstmaat (totaal deelnemers)		RR of SMD (95% BI)	I ²	Bewijskracht
				Corticosteroïd en C (c)	Placebo of geen behandeling P (p)			
Primaire uitkomstmaat	Volledige resolutie	N.v.t.	10 (834)	279 (461)	94 (373)	RR 2,73 (1,79-4,16)	72%	Laag
	Leeftijd van de deelnemers*	<3 jaar	2 (120)	32 (60)	5 (60)	RR 6,27 (2,63-14,94)	0%	/
		≥ 3 jaar	8 (714)	247 (401)	89 (313)	RR 2,32 (1,55-3,47)	70%	/
	Therapieduur*	4 weken	4 (386)	123 (195)	40 (191)	RR 4,80 (1,38-16,66)	88%	/
		6-8 weken	6 (448)	156 (266)	54 (182)	RR 1,92 (1,35-2,73)	35%	/
	Potentie van het corticosteroïd*	Hoog	5 (459)	177 (270)	54 (189)	RR 2,67 (1,37-5,19)	81%	/
		Medium	3 (264)	84 (132)	38 (132)	RR 2,49 (1,21-5,11)	70%	/
		Laag	2 (111)	18 (59)	2 (52)	RR 8,17 (2,00-33,40)	0%	/
Secundaire uitkomstmaten	Partiële resolutie	N.v.t.	7 (745)	201 (416)	98 (329) 29,7%	RR 1,68 [1,17-2,40)	44%	Laag
	Retractiliteitsscore	N.v.t.	2 (177)	(86)	(91)	SMD -1,48 (-2,93- -0,03)	91%	Zeer laag
	Volledige resolutie na minstens 6 maanden	N.v.t.	2 (280)	98 (140)	24 (140) 17,1%	RR 4,09 (2,80-5,97)	0%	Laag
	Ongewenste effecten	N.v.t.	11 (1091)	1 (554)	6 (537) 1,1%	RR 0,28 (0,03-2,62)	22%	Laag

*subgroepanalyse; N: aantal studies; n: aantal deelnemers; C: aantal deelnemers onder corticosteroïden met uitkomstmaat; c: totaal aantal deelnemers onder corticosteroïden; P: aantal deelnemers onder placebo/geen therapie met uitkomstmaat; p: totaal aantal deelnemers onder placebo/geen behandeling; RR: relatief risico; SMD: gestandaardiseerd gemiddeld verschil; I²: statistische heterogeniteit; BI: 95% betrouwbaarheidsinterval.

Besluit van de auteurs

Topische corticosteroïden kunnen in vergelijking met placebo of geen behandeling de partiële en complete resolutie van fimosis verhogen na vier tot acht weken behandeling. Ze kunnen ook complete resolutie van fimosis op lange termijn verhogen, zes of meer maanden na de behandeling. Topische corticosteroïden hebben weinig of geen ongewenste effecten en we zijn onzeker over hun effect op de retractiliteitsscores. De bewijskracht is beperkt door een slechte rapportering van de methodologie in de studies, belangrijke klinische heterogeniteit en ernstige onnauwkeurigheid van de resultaten. Toekomstige klinische studies van hoge kwaliteit met lange termijnsopvolging zullen waarschijnlijk meer inzicht brengen in het effect van topische corticosteroïden voor de behandeling van fimosis bij jongens.

Financiering van de studie

Interne bron: Family Medicine Department, School of Medicine, Pontificia Universidad Catolica de Chile, Chili, In-kind support; externe bron: National Health Research Fund (FONIS) Project, Chili; het FONIS is een overheidsfonds dat gezondheidsonderzoek in Chili financiert voor onderzoekers van lokale universiteiten of van het nationale gezondheidssysteem.

Belangenconflicten van de auteurs

Er werden geen belangenconflicten meegedeeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review werd uitgevoerd volgens het methodologisch kader van de Cochrane Collaboration. De auteurs deden een uitgebreide literatuurzoektocht in meerdere databanken zonder taalrestrictie of beperking in publicatiestatus. Er werd ook contact opgenomen met auteurs van oorspronkelijke studies om ontbrekende data op te vragen. Op basis van asymmetrie van de funnel plot (kleinere studies toonden allemaal positieve resultaten) is publicatiebias echter niet volledig uitgesloten. Twee onafhankelijke onderzoekers selecteerden de verschillende RCT's en beoordeelden in consensus het risico van bias via de Cochrane Risk of Bias (RoB)-tool. Voor de meeste studies was er onduidelijkheid over het randomiseringsproces en concealment of allocation. Ook al waren op één na alle studies dubbelblind uitgevoerd met een placebogroep, schatten de onderzoekers het risico van performance bias als onduidelijk in voor 11 van de 14 studies omdat ze niet duidelijk aangeven dat deelnemers en studiepersoneel geblindeerd werden. Hetzelfde geldt voor detectiebias waarbij in 9 van de 14 studies niet beschreven wordt hoe de blinding van de effectbeoordelaars gebeurde. Aangezien de uitkomstmaten deels subjectief zijn, vormt dit een relevant risico voor de interne validiteit van de resultaten.

Voorts vertonen de geïncludeerde studies een belangrijke klinische heterogeniteit op vlak van studiepopulaties (leeftijd van de deelnemers, ernst van fimosis), interventies (soort corticosteroïd en duur van behandeling) en uitkomstmeting. Deze klinische heterogeniteit verlaagt de directheid van de resultaten. Samen met het risico van bias van de verschillende studies, inconsistente resultaten door vaak hoge statistische heterogeniteit, onnauwkeurigheid en publicatiebias verlaagt dit globaal de GRADE naar laag.

Beoordeling van de resultaten

Uit de resultaten blijkt dat de kans op volledige resolutie van fimosis bijna driemaal groter ($RR=2,73$) is met een behandeling met topische corticosteroïden in plaats van met placebozalf. In absolute cijfers komt dit neer op een absoluut verschil van ongeveer 35% (60%-25%), wat veel hoger is dan het minimaal klinisch relevant verschil van 5% dat de reviewers voorop stelden. De onderzoekers berekenden vervolgens dat, uitgaande van een basiskans van 25% op genezing in de placebogroep, 436* (95% BI van 199 tot 796) extra personen per 1 000 die topische corticosteroïden gebruikten, een volledige genezing zouden bereiken. Omdat de alternatieve actieve behandeling een heelkundige

interventie inhoudt, mogen we dit resultaat voor veel personen als klinisch relevant beschouwen. Deze behandeling zou dan ook routinematig als eerste stap aan jongens met niet-resolverende fimosis aanbevolen kunnen worden vooraleer een verwijzing voor chirurgie te overwegen. Dit positieve resultaat na 4 tot 8 weken behandeling sluit echter niet uit dat er later een meer invasieve behandeling nodig zal zijn. Daarom is langetermijnresolutie minstens even belangrijk. Ook daar zag men een duidelijk voordeel met topische corticosteroïden. De onderzoekers berekenden dat met een basiskans van 17% op herstel in de placebogroep er 529 (95% BI van 308 tot 850) per 1 000 personen meer hersteld zullen zijn minstens 6 maanden na de behandeling. De ongewenste effecten waren mild en eerder zeldzaam. Toch moet men hier voorzichtigheid te blijven wegens het onvolledig rapporteren van ongewenste effecten in de geïnccludeerde studies wat een onderschatting van de therapeutische risico's in de hand kan werken. Ook al lijkt de risico-batenverhouding gunstig te zijn, moeten we hier nogmaals de lage bewijskracht van de berekende effecten benadrukken.

De heterogene studipopulatie van jongens waarvoor een actieve behandeling voor fimosis gewenst is, is zeker in lijn met de kliniek, wat de extrapolatie naar de eerstelijnszorg mogelijk maakt. De interventie is eenvoudig toepasbaar, goedkoop, niet-invasief en dus haalbaar in een eerstelijnszorgcontext. De vergelijking met placebo of geen therapie is ook relevant aangezien een belangrijk aandeel van fysiologische fimosis vaak spontane resolutie kent. Door de belangrijke klinische heterogeniteit kan er geen eenduidige interventie (type corticosteroïd, duur van de behandeling) aanbevolen worden.

*** Berekening:**

- Kans op herstel in de behandelde groep = $RR \times \text{kans op herstel in de controlegroep}$
 $= 2,73 \times 0,25 = 0,68$.
- Absoluut verschil in kans op herstel tussen beide groepen $= 0,68 - 0,25 = 0,43$.
- Aantal extra gevallen op herstel per 1 000 personen in de behandelde groep $= 0,43 \times 1\,000 = 436$.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk ?

De EAU guidelines (2025) zijn de meest recente richtlijnen over dit onderwerp (5). Er zijn geen duidelijke Belgische eerstelijnspraktijkrichtlijnen terug te vinden op Ebpracticenet.be. De EAU-richtlijnen benadrukken het belang van een correcte hygiëne waarbij het preputium niet terug getrokken mag worden zolang dit niet vlot mogelijk is. Voorts kunnen bij een pathologische fimosis in eerste instantie sterk werkzame topische corticosteroïden aanbevolen worden. Deze worden best tweemaal daags aangebracht op de fimotische ring gedurende een periode van vier tot acht weken. Van zodra retractie bekomen kan worden, dient retractie van het preputium regelmatig te gebeuren om hervat van fimosis te voorkomen. De toepassing van lokale corticosteroïden is veilig, maar bij te lang of veelvuldig gebruik kunnen lokale huidproblemen optreden. Bij therapieresistente fimosis of recurrenente balanoposthitis ten gevolge van de fimosis, kan heelkunde overwogen worden.

Besluit van Minerva

Deze Cochrane systematische review met meta-analyse toont aan dat het gebruik van topische corticosteroïden gedurende 4 tot 8 weken de kans op het bereiken van een partiële of complete resolutie van fimosis kan verhogen in vergelijking met placebo of geen behandeling. Deze systematische review met meta-analyse is van goede methodologische kwaliteit maar moet zich baseren op originele studies die klinisch heterogeen zijn en veel methodologische beperkingen hebben wat de betrouwbaarheid van de gerapporteerde resultaten sterk verlaagt.

Referenties

1. Morris BJ, Matthews JG, Krieger JN. Prevalence of phimosis in males of all ages: systematic review. *Urology* 2020;135:124-32. DOI: 10.1016/j.urology.2019.10.003
2. Rickwood AM. Medical indications for circumcision. *BJU Int* 1999;83(Suppl 1):45-51. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1999.0830s1045.x
3. Moreno G, Corbalán J, Peñaloza B, et al. Topical corticosteroids for treating phimosis in boys. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 9. DOI: 10.1002/14651858.CD008973.PUB2
4. Moreno G, Ramirez C, Corbalán J, et al. Topical corticosteroids for treating phimosis in boys. *Cochrane Database Syst Rev* 2024, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD008973.pub3
5. Bujons A, Burgu B, Castagnetti M, et al. Paediatric Urology. EAU Guidelines. Published online 2025. Terug te vinden op de website: uroweb.org