

# Hvad er effekten ved brug af steroidcreme til behandling af børn med phimosis?



**Forskningstræningsopgave**

**Af Peter Svendsen Munksgaard, Benjamin Strøm Nygaard og Søren Lange Rasmussen**

**Februar 2019, hold FT40**

**Vejleder: Flemming Bro**

## Indhold

Introduktion.....	3
Metode .....	5
Figur 1 .....	6
Resultater .....	7
Lund et al. 2000:.....	7
Lund et al. 2005:.....	8
Yilmaz et al.:.....	10
Pileggi et al.....	11
Esposito et al. ....	13
Letendre et al.....	15
Nascimento et al.....	16
Diskussion:.....	18
Konklusion og klinisk anbefaling: .....	19
Tabel 1: Oversigt over inkluderede studier .....	20
Referencer .....	21
Appendiks .....	22

## Introduktion

Phimosis er defineret som et stramt ikke retraherbart preputium. Hos nyfødte drenge anses phimosis som en fysiologisk tilstand og ses hos 96% [1, 2]. Ved 3 årsalderen har 90% retraherbart preputium og mindre end 1% har phimosis ved 17 årsalderen [3]. Der findes flere forskellige graderingsskalaer til vurdering af sværhedsgraden af phimosis, men typisk anvendes Kikiros' gradering 0-5 fra komplet til ingen retraktion [4, appendiks 1]. Phimosis er forbundet med komplikationer i form af recidiverende UVI, balanopostitter, paraphimosis, smertefuld erektion og persisterende arforandringer [5, 6]. I flere internationale studier anses phimosis efter 3 årsalderen som patologisk [7]. Vi har ikke kunne finde danske landsdækkende retningslinjer for behandling af phimosis på hverken dansk urologisk eller pædiatrisk selskabs hjemmesider. I vores region har Aalborg Universitetshospital instruks fra urologisk afdeling med følgende behandlingsindikationer for phimosis [8]:

- Paraphimosis.
- Hyppige, recidiverende balanopostitter.
- Recidiverende urinvejsinfektioner, især hvis der er øvre urinvejsmisdannelser.
- Persisterende trangt præputium med arforandringer, der umuliggør retrahering hos 14-15-årige.

Lægehåndbogen, som er et hyppigt brugt opslagsværk hos praktiserende læger, anbefaler henvisning ved [5]:

- Gener som indikerer en patologisk phimosis.
- Recidiverende balanitis eller cystitis.
- Smertefuld erektion.

I 1990'erne introduceres lokal steroid behandling som alternativ til den daværende førstevalgsbehandling kirurgisk omskæring [9]. I vestlige lande antages komplikationsraten er ligge på 1-2% af alle omskæringer. Komplikationerne kan være blødning, infektion, urinrørsforsnævring, recidiv af phimosis, dødsfald (om end meget sjældent), psykologisk traume og komplikationer til generel anæstesi [7, 10]. Steroid creme menes at virke ved at hæmme inflammationen, gøre huden tyndere og forbedre elasticiteten [11].

Som praktiserende læge ser man børn i alle aldre og ved forebyggende børneundersøgelser allerede fra 5 ugers alderen. Phimosi er således en tilstand praktiserende læger ofte møder og skal have kendskab til.

Formålet med vores opgave er at lave et litteraturstudie med henblik på at vurdere effekten af behandling med steroidcreme til børn med phimosi i almen praksis.

## Metode

Vi har valgt at lave et literaturstudie for at undersøge om steroidcreme har effekt ved behandling af Phimosis hos børn. Vi har søgt i Pubmed databasen med følgende MeSH-termer. Alle tre forfattere har hver foretaget søgningen uafhængigt af hinanden. Søgningen er foretaget den 31/10 2018 (figur 1).

Søgning 1: "phimosis"[MeSH] – 907 resultater

Søgning 2: "administration, topical" [MeSH] – 81911 resultater

Søgning 3: "steroids"[MeSH] – 820327 resultater

Søgning 4: "phimosis"[MeSH] AND "administration, topical" [MeSH] AND "steroids"[MeSH] – 54 resultater

Søgning 5: søgning 4 og additional filters: Ages Child: Birth – 18 years – 52 resultater

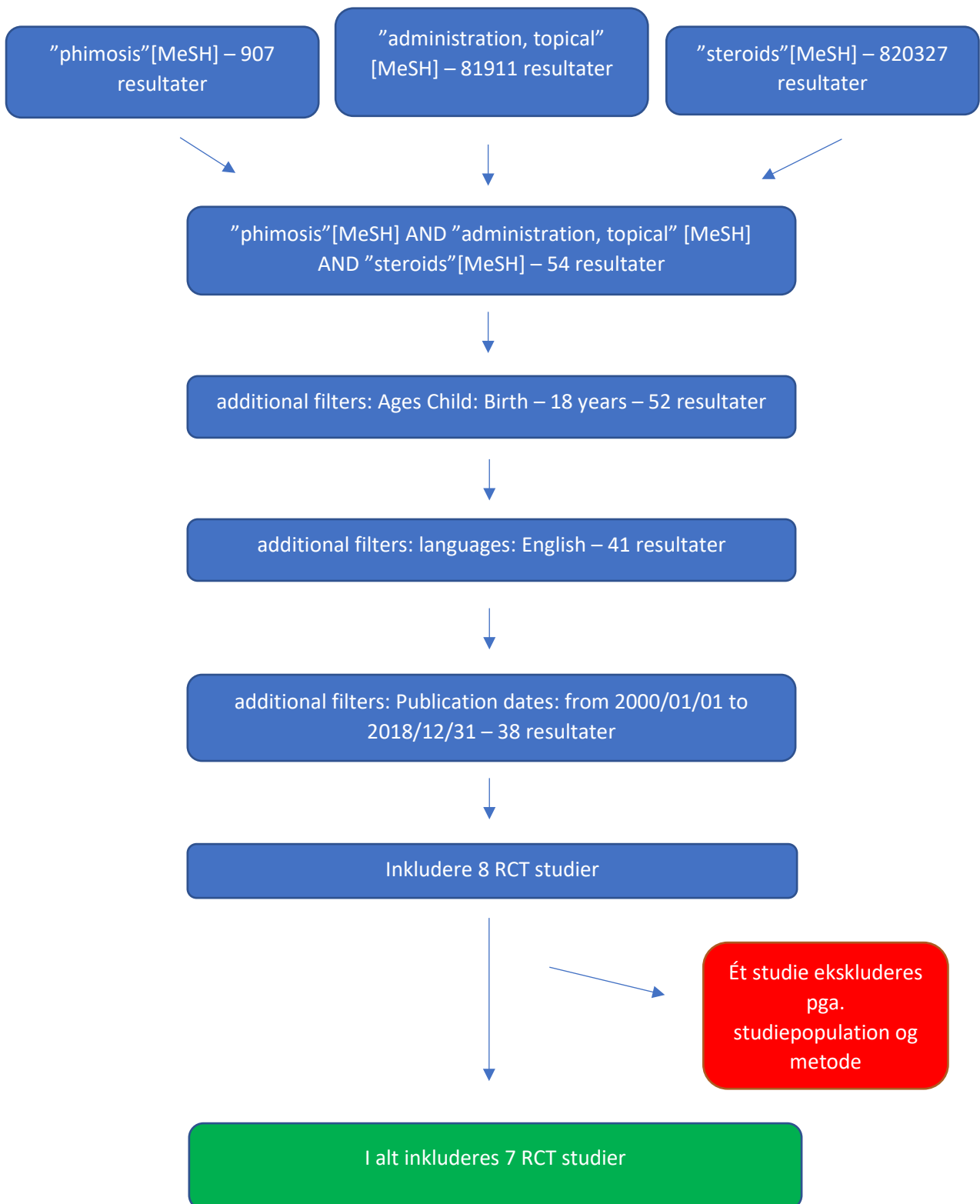
Søgning 6: søgning 5 og additional filters: languages: English – 41 resultater

Søgning 7: søgning 6 og additional filters: Publication dates: from 2000/01/01 to 2018/12/31 – 38 resultater

Vi har gennemlæst abstracts på ovenstående 38 artikler. Observationelle studier blev ekskluderet, da vi ved gennemlæsning så effekt af placebocreme og derfor ønskede at have det med i vores vurdering. Vi inkluderede således kun Randomiserede kontrollerede studier (RCT) – 8 artikler. Heraf kasserede vi "Topical hydrocortisone and physiotherapy for nonretractile physiologic phimosis in infants" [6]. Denne artiklens hovedformål er at undersøge behandlingseffekten på recidiverende urinevejsinfektioner hos spædbørn med fysiologisk phimosis og falder derfor udenfor vores opgaves formål.

Ved gennemlæsningen af litteraturlisterne fra de 7 inkluderede artikler fandt vi ingen yderligere relevante artikler for vores studies problemstilling [7, 9 12-16],

Figur 1



## Resultater

Lund et al. 2000: Effect of topical steroid on non-retractile prepubertal foreskin by a prospective, randomized, double-blind study. 2000 [12]

### Formål:

Forfatterne undersøger effekten af behandling med betamethason creme på ikke-retraherbar phimosis hos børn.

### Metode og studiedesign:

Studiet er et randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret forsøg. Det finder sted på Pædiatrisk kirurgisk afdeling, Prince of Wales Universitetshospital, Hong Kong. I forsøget indgår 137 drenge med grad 4-6 phimosis (appendiks 2), som er indskrevet på venteliste på hospitalet til omskæring. Drengene er i alderen 3 til 15 år med en gennemsnitsalder på 6.7 år. De blev randomiseret til to grupper. En gruppe (n=66) fik en tube med creme indeholdende betamethason 0,1% (gruppe 3 steroid), og den anden gruppe (n=71) fik en tube med en vandbaseret creme som placebo. Forældre og drenge fik grundig mundtlig og skriftlig instruktion i påsmøring af creme to gange dagligt og blev også instrueret i at lave forhudsøvelser flere gange dagligt efter to ugers brug af cremen.

Første follow-up undersøgelse fandt sted efter 4 ugers behandling. Drenge med phimosis af grad 3 eller lavere blev defineret som kurerede. Drenge i begge grupper, som ikke var kureret, fik tilbudt yderligere 4 ugers behandling med betamethason efterfulgt af en ny followup undersøgelse. Ved hver followup undersøgelse skulle dreng og forældre medbringe tuben med creme for at sikre ordentlig compliance. Alle vurderinger af graden af phimosis blev udført af den samme læge, og de mundtlige og skriftlige instruktion blev givet af en anden læge. Et pilotforsøg havde forinden sikret ensartet vurdering af graden af phimosis.

### Resultater og konklusion:

Der var ingen frafald af patienter og igen forskel i gennemsnitsalder i de to grupper. Efter 4 uger var 49 ud af 66 drenge kureret i steroid-gruppen (74%), og i placebo-gruppen var 31 ud af 71 kureret (44%). Forskellen i behandlingseffekt mellem de to grupper var statistisk signifikant ( $p < 0,01$ ). 17 drenge i steroid-gruppen og 40 drenge i placebo-gruppen var ikke kurerede efter 4 uger. De resterende 57 drenge fra de to grupper, som ikke blev kureret, blev behandlet i yderligere 4 uger med betamethason creme. 43 ud af de 57 drenge blev herefter kureret (88%); 9 ud af de 17 drenge fra den

oprindelige steroid-gruppe og 34 ud af 40 fra den oprindelige placebo-gruppe blev kureret. Der blev ikke observeret bivirkninger hos nogle af drengene i forsøget.

Forsøget viser således signifikant effekt af betamethason creme til behandling af grad 4-6 phimosi hos børn i alderen 3-15 år. Ved manglende behandlingseffekt efter 4 ugers behandling kan man med fordel forlænge behandlingen i yderligere 4 uger.

Kritik af studiet:

Generelt er det et veltilrettelagt studie med et forholdsvis stort antal patienter. Forfatterne skriver flere gange, at det er et dobbeltblindet studie, men de beskriver ikke i artiklen, hvordan de rent praktisk har "blindet" patienterne og de deltagende forskere. Derudover fremgår det heller ikke, om placebo-cremen er forskellig fra betamethason-cremen mht. farve, duft eller konsistens. Drengene i dette studie er ældre end i andre studier, hvilket gør det vanskeligt at sammenligne den procentvise behandlingseffekt med andre. Der blev ikke observeret bivirkninger hos nogle drenge i forsøget hverken efter 4 eller 8 ugers behandling med steroid-creme. Der var dog kun 17 drenge, som blev behandlet i 8 uger, så pga. af det lave antal patienter, er det tvivlsomt, om man kan konkludere, at 8 ugers behandling med steroid-creme er bivirkningsfri. Det vil kræve et studie med et større antal patienter for at kunne fastslå dette.

[Lund et al. 2005](#): An 18-month follow-up study after randomized treatment of phimosi in boys with topical steroid versus placebo. 2005 [13]

Formål:

Forfatterne undersøger langtidseffekten af behandling med betamethason creme på ikke-retraherbar phimosi hos børn 18 måneder efter afsluttet behandling.

Metode og studiedesign:

Studiet er et follow-up studie af vores første artikel af Lund et al. Forfatterne undersøger effekten af betamethason-creme på phimosi 18 måneder efter afsluttet behandling. Der henvises til vores første artikel af Lund et al. for yderligere detaljer.

Resultater og konklusion:



I det første studie af Lund et al. blev 123 drenge med phimosis kurerede; 31 efter 4 ugers behandling med placebo-creme, 49 efter 4 ugers behandling med steroid-creme og 43 efter i alt 8 ugers behandling (9 drenge fik 8 ugers behandling med steroid-creme, og 34 fik først behandling i 4 uger med placebo-creme og dernæst 4 uger med steroid-creme). Af de 123 kurerede drenge deltog 92 til 18 måneders follow-up undersøgelsen (75%), og der var et frafald på 31 patienter (25%). Der var ingen forskel i frafald mellem behandlingsgrupperne. Efter 18 måneder blev 79 drenge stadig betragtet som kurerede (86%), mens 13 drenge havde mindre recidiv, som ikke indikerede omskæring (14%). Alle vurderinger af graden af phimosis blev udført af den samme læge. Der blev ikke observeret bivirkninger hos nogle af drengene ved follow-up undersøgelsen.

Forsøget viser således god langtidseffekt af betamethason creme til behandling af grad 4-6 phimosis hos børn i alderen 3-15 år.

Kritik af studiet:

Forfatterne beskriver ikke omstændighederne for follow-up undersøgelsen efter 18 måneder. De nævner bl.a. ikke, hvordan patienterne blev inviteret til undersøgelsen, og om forskerne ved 18 måneders follow-up stadig er blindede for, om drengene har fået 4 ugers behandling med placebo-creme eller 4-8 ugers behandling med steroid-creme. Ligeledes fremgår det heller ikke af artiklen, om de drenge, som havde mindre recidiv af phimosis efter 18 måneder, var skævt eller ligeligt fordelt mellem behandlingsgrupperne. Det kunne have været interessant at vide, om drengene med recidiv primært var fra placebo-gruppen eller steroid-gruppen. Derudover beskrives recidiv ikke ud fra Kikiro's gradering, men defineres som, at der ikke er indikation for omskæring. Der er en forholdsvis stor deltagelse ved 18 måneders follow-up undersøgelsen (75%), og forfatterne nævner selv, at deltagelsen er større end ved andre epidemiologiske studier, som plejer at være på 25-50%. Af mulige årsager til den store deltagelse nævner forfatterne; at der var få forskere indblandet i studiet, bekymringer hos forældrene, og at alle børn med behandlingsvigt efter 4 ugers behandling blev tilbudt aktiv behandling med steroid-creme. Som nævnt blev der ikke observeret bivirkninger hos nogle af drengene efter 18 måneder. Der er dog kun 9 drenge, som har fået 8 ugers behandling med steroid-creme, så pga. af det lave antal patienter, er det tvivlsomt, om man kan konkludere, at 8 ugers behandling med steroid-creme er bivirkningsfri.

Yilmaz et al.: Psychological trauma of circumcision in the phallic period could be avoided by using topical steroids. 2003 [7]

#### Formål:

Forfatterne undersøger effekten af behandling med steroid-creme hos børn med phimosis. Artiklen undersøger desuden, om omskæring påvirker børn psykisk. Da dette emne er udenfor vores opgaves formål, vil det ikke blive uddybet nærmere.

#### Metode og studiedesign:

Studiet er et randomiseret og placekontrolleret forsøg. Det finder sted på Urologisk afdeling, Medicinsk fakultet, Kirikkale Universitet, Kirikkale, Tyrkiet. Mellem december 1999 og juni 2002 blev 149 drenge inkluderet i studiet. Drengene var i alderen 3 til 6 år med en gennemsnitsalder på 4,5 år. Alle patienter fik vurderet graden af phimosis og blev klassificeret som værende enten; (i) retraherbar med en stram og snærende forhudsring, (ii) ikke-retraherbar, men meatus urethra externa kunne ses, (iii) "Pinpoint", hvor forhuden var så stram, at meatus urethra externa ikke kunne ses. Drengene blev randomiseret til tre grupper. Gruppe 1 bestod af 51 drenge, som blev omskåret. Gruppe 2 bestod af 50 drenge, som blev behandlet med betamethason 0,05% creme (gruppe 3 steroid) to gange dagligt i en måned. Gruppe 3 bestod af 48 drenge, som blev behandlet med en placebo-creme bestående af vaseline to gange dagligt i en måned. Forældre og drenge fik information om behandlingen af en urolog en måned før behandlingsstart. På 5. behandlingsdag blev forældrene instrueret i at lave daglig forhudsøvelser. Follow-up undersøgelse fandt sted efter en måneds behandling. Drenge i gruppe 2 og 3, som ikke var kureret, fik tilbudt yderligere en måneds behandling med hhv. steroid- og placebo-creme efterfulgt af en ny followup undersøgelse. Behandlingen blev defineret som en succes, hvis forhuden kunne trækkes tilbage uden tilstedeværelse af en stram og snærende forhudsring, og som en fiasko, hvis en stram og snærende ring persisterede.

#### Resultater og konklusion:

Der var ingen frafald af patienter i behandlingsgrupperne og ingen forskel i gennemsnitsalder og graden af phimosis i grupperne. Efter en måneds behandling var 42 ud af 50 drenge kureret i steroid-gruppen (84%), og i placebo-gruppen var 4 ud af 48 drenge kureret (8%). 8 drenge i steroid-gruppen og 44 drenge i placebo-gruppen var ikke kurerede efter en måned og blev behandlet i yderligere en måned med hhv. steroid- og placebo-creme. 5 ud af 8 i steroid-gruppen og 4 ud af 44 i placebo-

gruppen blev herefter kureret efter samlet to måneders behandling. I alt blev 47 ud 50 drenge kureret i steroid-gruppen (94%), og i placebo-gruppen blev 8 ud 48 drenge kureret (17%).

Forsøget viser således stor effekt af betamethason creme til behandling af phimosis hos børn i alderen 3-6 år. Ved manglende behandlingseffekt efter en måned, kan behandlingen forlænges i yderligere en måned med god effekt.

Kritik af studiet:

Det er ikke nævnt i artiklen, om der er tale om et dobbeltblindet studie, eller om patienter og forskere ved, hvilken behandling der gives. Derudover fremgår det ikke, om det er den samme forsker, der vurderer graden af phimosis før og efter behandling. Behandlingseffekten i placebo-gruppen er lavere sammenlignet med vores andre studier. Dette kunne skyldes, at deltagere og forskere ikke er blindet for den givne behandling. Artiklen beskriver heller ikke, om de kontrollerer behandlingscompliance i studiet. Drengene i dette studie er yngre end i andre studier, hvilket gør det vanskeligt at sammenligne den procentvise behandlingseffekt med andre studier.

[Pileggi et al.](#) Phimotic ring topical corticoid cream (0,1% mometasone furoate) treatment in children. 2007 [14].

Formål:

Man ønsker at undersøge effekten af steroidcreme (mometasone furoate 0,1%) sammenholdt med effekten af placebocreme på phimosis grad V, klassificeret ud fra kikiros klassifikation (appendiks 1).

Metode:

Artiklen omhandler et randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret forsøg. Deltagerne i forsøget er 130 børn i alderen 2 til 13 år, med en gennemsnitsalder på 4,6 år, henvist til omskæring på kirurgisk afdeling, Ribeirao Preto, Brasilien og havende en symptomatisk grad V phimosis.

Deltagerne blev instrueret i at påføre den pågældende creme 2 gange dagligt i 8 uger. De første 4 uger med kun et let tilbagetræk af forhud før påføring og de sidste 4 uger med et mere moderat tilbagetræk. Fandtes der efter de første 8 uger fortsat phimosis grad III, IV eller V, blev deltagerne instrueret i at påføre steroidcreme i yderligere 8 uger, uanset hvilken gruppe de oprindeligt var randomiseret til.

Først efter den anden behandlingsperiode var overstået fandt unblinding sted. Deltagerne med phimosis grad 0, I og II efter de første 8 ugers behandling, blev vurderet som velbehandlede.

Deltagerne blev undersøgt ved studiets start, efter den første behandlingsperiode på 8 uger og slutteligt efter anden behandlingsperiode på yderligere 8 uger. Ved undersøgelsen blev vurderet grad af phimosis samt målt diameter på den phimotiske ring.

Resultat og konklusion:

Af de 130 deltagere falder 6 deltagere fra, da de ikke kan træffes til follow-up, og 14 deltagere ekskluderes, da de selv afbryder behandlingen. De ender således med en studiepopulation på 110 deltagere.

Studiet finder at case og kontrolgrupperne er meget lig hinanden på både størrelse, alder og diameter af den phimotiske ring.

Efter 8 ugers behandling vurderes 88% som velbehandlede i steroidgruppen imod kun 52% i placebogruppen, hvilket findes statistisk signifikant ( $p < 0,05$ ).

Efter den anden behandlingsrunde med steroidcreme, til alle der fortsat havde phimosis grad III, IV eller V efter første behandling (sv.t 7 deltagere i steroidgruppen og 26 deltagere i placebogruppen), blev det fundet at den phimotiske ring var forsvundet hos 71% fra den primære steroidgruppe og 73% fra den primære placebogruppe. Således ens effekt af behandling hos begge grupper. Grad af phimosis efter anden behandlingsrunde er ikke opgjort i artiklen. Kun 6 deltagere, 4 fra placebogruppen og 2 fra steroidgruppen, endte med at få gjort omskæring.

Kritik:

Forfatterne angiver at deltagerne i studiet alle har symptomatisk phimosis uden at beskrive, hvilke symptomer det drejer sig om. Desuden angives eneste eksklusionskriterier at være manglende mulighed for opfølg eller behandling afbrudt af forældre. Studiepopulationen er således ikke veldefineret, og det er uigennemskueligt om, der tidligere kan være forsøgt behandling for samme lidelse.

Det fremgår ikke af studiet, hvem eller hvor mange der vurderer effekten af behandlingen. Det har stor betydning for vurdering af, om der kan være interobservationelt bias, hvilket derfor er uvist.

Placebocremen er beskrevet som værende en fugtighedscreme, men hvorvidt den ligner steroidcremen eller ej, er uvist. Dette kan påvirke studiets blinding, da de der applicerer cremen kan have tidligere erfaring med steroidcreme.

Deltagerne vurderes i dette studie som velbehandlet ved phimosis grad 0, I og II hvor andre studier [9] kræver "full retraction", sv.t. grad 0 før man er velbehandlet. Dette studies effektmål kan derfor overestimere en evt. effekt af steroidcreme.

[Esposito et al.](#) Topical steroid application versus circumcision in pediatric patients with phimosis: a prospective randomized placebo controlled clinical trial. 2008 [15]

Formål:

Man ønsker at undersøge effekten af steroidcreme (monometason furoate 0,1%) sammenholdt med effekten af placebocreme på phimosis, grad III, IV og V (appendiks 3).

Metode:

Artiklen omhandler et randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret forsøg. Deltagerne i forsøget er 240 børn med phimosis grad III-V henvist til vurdering på pædiatrisk afdeling, Napoli, Italien. Deltagerne var i alderen 3-13 år med en medianalder på 4,7 år. De blev, over en 24 måneder lang periode, inddelt i 8 grupper med 30 i hver. Inddelingen blev gjort via en computergenereret randomisering. 4 grupper blev tilfældigt udvalgt til behandling med hhv. steroidcreme eller placebocreme sv.t 120 deltagere i hver gruppe. Begge grupper skulle påføre cremen 2 gange dagligt i en periode på 4 uger. Deltagernes forældre stod for at applicere cremen.

Der blev gjort follow-up 6-30 måneder, efter behandling blev initieret. Her blev effekten af behandlingen evalueret ved to børnekirurger, uvidende om hvilken type af behandling den pågældende deltager havde modtaget. Behandlingen blev anset som værende vellykket i de tilfælde, hvor forhuden kunne trækkes helt tilbage sv.t. grad 0. Var dette ikke tilfældet, blev der tilbudt omskæring.

Studiet inkluderer 86 deltagere med grad V phimosis, 79 med grad IV phimosis og 75 med grad III phimosis.

Forfatterne ekskluderede børn med phimosis grad I-II, tidligere operation af penis, tidligere brug af steroidcreme for samme patologi eller recidiverende balanitis.

Resultater og konklusion:

Samtlige deltagere i forsøget gennemførte behandlingen og mødte til follow-up. Der er således intet frafald i studiepopulationen. Studiet finder at der, hos deltagerne behandlet med steroidcreme, var

terapeutisk effekt hos 65,8 % uanset type af phimosis. I placebogruppen var der terapeutisk effekt hos 16,6 % uanset grad af phimosis. Der er statistisk signifikant forskel på de to resultater ( $p < 0,00001$ ).

Tendensen ses at være den samme, når der underinddeles i grad af phimosis. Ved grad III phimosis ses terapeutisk effekt hos 81 % (steroid) og 26,3 % (placebo). Ved grad IV phimosis ses terapeutisk effekt hos 60,6 % (steroid) og 15,2 % (placebo). Ved grad V phimosis ses terapeutisk effekt hos 58 % (steroid) og 8,3 % (placebo). Der er ved underinddeling ikke påført p værdier.

Slutteligt har studiet sammenholdt effekten af steroidbehandling med grad af phimosis og finder en statistisk signifikant større effekt hos grad III phimosis behandlet med steroid end grad IV phimosis og grad V phimosis behandlet med steroid. Der kunne ikke findes statistisk signifikant større effekt ved grad IV phimosis behandlet med steroid, end grad V phimosis behandlet med steroid.

#### Kritik:

Artiklens forfattere oplyser ikke, om der er forskel på follow-up tid for steroid eller placebogruppe, hvilket kan gøre det svært at tolke på resultaterne. Forestiller man sig fx, at samtlige patienter i placebogruppen har kort follow up tid, og de i kontrolgruppen har lang follow up tid, kan det give tendens til at overestimere effekten af steroidcreme, da tiden i så fald spiller en større faktor hos den ene gruppe.

Patienter bliver ved opfølgning vurderet ved to forskellige børnekirurger, hvilket kan give risiko for interobservationel bias.

Studiets forfattere beskriver ikke forsøgets placebocreme. Det er således uvist, om der er taget højde for, at den skal ligne steroidcremen for at opretholde en dobbeltblindning.

Forfatterne beskriver, at der intet frafald er. Det kan være svært at tro er sandt, men kan forsøges forklaret ud fra det store spænd i follow-up tid, hvilket giver større råderum for opfølgning.

Alt i alt er der tale om et stort veludført studie uden frafald, og vurderes af os til at have stor styrke.

Letendre et al. Topical Triamcinolone for Persistent Phimosis 2009 [16]

#### Formål:

At sammenligne effekten af steroidcreme og forhudsøvelser med fugtighedscreme og forhudsøvelser på børn med Phimosis efter hhv. 8, 16 og 52 uger.

#### Metode:

Et randomiseret dobbelblindet placebokontrolleret studie.

Populationen var børn i alderen 3-12 år med persisterende eller patologisk phimosis henvist til urologisk vurdering på pædiatrisk urologisk afdeling i Montreal, Canada. De blev vurderet af en af tre urologer ud fra phimosis grad 1-6 (appendiks 4). Børn med grad 3-6 phimosis fik tilbud om deltagelse og blev randomiseret til steroidcreme (0,1% triamcinolone gruppe 2) eller fugtighedscreme (basiscreme til triamcinolone). Begge grupper blev instrueret i forhudsøvelser. I alt 63 børn deltog i studiet.

Eksklusionskriterier var tidligere steroidbehandling, ubehandlet balanitis og kendt immundefekt.

Follow-up blev gjort efter 8 uger. De der ikke responderede på behandlingen fik alle yderligere 8 ugers behandling med steroidcreme. Børn med hel og delvis effekt ved første follow-up fortsatte yderligere 8 uger med samme creme, som de var randomiseret til. De der ikke havde fuld effekt efter 16 uger, fik alle 8 uger yderligere med steroidcreme. Der blev gjort follow-up efter 12 måneder. Succeskriteriet var phimosis grad 1-2.

#### Resultater og konklusion:

59 børn blev randomiseret til behandling. Medianalder 5,2 år. Efter 8 uger havde 6/25 (24%) fuld effekt i placebogruppen mod 12/21 (57%) i steroidgruppen (ingen p-værdi opgivet). Efter 16 ugers behandling var der succes på hhv. 9/25 (36%) og 16/21 (76%) (p-værdi 0,0086). Efter 52 uger havde 7/25 (28 %) og 9/19 (47%) (p-værdi 0,2196).

#### Kritik af studiet:

Studiepopulationen er lille med blot 59 børn. Der er et stort frafald efter 52 ugers follow-up på 15 af 59 (25 %). Det gør at studiepopulationen bliver så lille efter 52 uger, at det bliver sværere at tolke på langtidseffekten.

Efter 8 uger får alle, der ikke responderer på behandlingen, steroidcreme. Dette gøres ikke blindet. Dette gør grupperne mere ens og slører en evt. forskel.

Tre forskellige urologer skulle vurdere effekten af behandlingen, hvilket giver risiko for interobservationel bias.

Den anvendte steroidcreme er lav styrke. gruppe 2. Det kan gøre det sværere at sammenligne effekten med andre studier, hvor der anvendes stærkere steroidcreme.

Sammenfattende vurderer vi studiet af begrænset kvalitet jf. ovenstående vurdering. Ikke desto mindre er succesraten højere i steroidgruppen på trods af ovenstående svagheder i studiet.

[Nascimento et al.](#) Topical Betamethasone and Hyaluronidase in the Treatment of Phimosis in Boys: a Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. 2011 [9].

Formål:

At sammenligne effekten af steroidcreme i to forskellige styrker, med og uden tillæg af hyaluronidasecreme overfor placebo.

Metode:

Studiet er et randomiseret dobbelblindet placebokontrolleret studie. Populationen var 220 børn med klinisk phimosis henvist til vurdering på urologisk afdeling Santo Andre, Brasilien. Graden af Phimosis blev vurderet af den samme urolog (appendiks 5). Patienter med Phimosis grad 1-4 blev inkluderet. De blev randomiseret via computergeneret metode til grupperne. 1: Betamethasone 0,2% + Hyaluronidase, 2: Betamethasone 0,2%, 3: Metamethasone 0,1% og 4: Placebo. Alle fik instruktion i forhudsøvelser, og cremerne til studiet blev designet på samme apotek.

Follow-up blev gjort efter 30 og 60 dage. Succeskriteriet var evnen til fuld retraktion af forhuden efter 60 dage. Øvrige resultater opdeles i delvis og ingen effekt. Recidivraten efter 240 dage blev også vurderet.

Eksklusionskriterier var tidligere behandling, tegn på Balanitis, recidiverende urinvejsinfektioner, ikke givet informeret samtykke og non-compliance til behandlingsprocedurerne.



## Resultater og konklusion:

I alt 195 af 220 børn blev inkluderet i studiet. De 25 børn, der ikke var med, var pga. manglende compliance til behandlingen eller frafald før 30 eller 60 dage. Middellalder var 5,1 år og medianalder 5,0 år. Der var ingen forskel på de fire grupper ift. alder og grad af phimosis.

Der var ingen signifikant forskel ift. hel og delvis behandlingseffekt i grupperne 1-3 ved 30 og 60 dage (p-værdi 0,362 og 0,666). Der var signifikant forskel på både hel og delvis effekt mellem grupperne 1-3 og placebogruppen 4 (p-værdi <0,001).

Den samlede totale og delvise effekt efter 30 dage for grupperne 1-3 var hhv. 31,3% og 55,8 %. Der er ikke angivet tal for placebogruppen 4. Den samlede totale og delvise effekt efter 60 dage for grupperne 1-3 var hhv. 54,8% og 40,1%. I placebogruppen 4 var tallene hhv. 29% og 21% (p-værdi <0,001).

Der var kun 3 (1,4%) patienter, der fik mindre komplikationer i form af balanitis og paraphimosis, men alle kunne manuelt reduceres, og de kunne gennemføre studiet. Recidivraten efter 240 dage var 2,4% (5 børn). Hverken komplikationerne eller recidiv var relateret til en bestemt behandlingsgruppe (p-værdi 0,134).

De konkluderer, at der er god effekt af steroidcreme. Ingen effekt af hyaluronidase. Behandlingen er sikker og bør være førstevalg.

## Kritik:

Studiet har en veludført randomisering med en stor studiepopulation. Frafaldet var lavt (7,3 %). De anvendte cremer blev designet på samme apotek. Det var samme og eneste urolog, der vurderede børnene, hvilket fjerner risikoen for interobservationel bias. Dobbelt-blindingen fastholdes igennem studiet, så behandlingseffekten indenfor grupperne kan vurderes optimalt. Der var entydige effektmål og opfølgning. Vi vurderer dette studie af god kvalitet.

## Diskussion:

Vores gennemgang af de inkluderede studier viser en klinisk relevant og signifikant øget effekt af steroidcreme i forhold til placebo i behandlingen af børn med phimosis. Efter 4 ugers behandling med steroid viste studiet af Yilmaz et al. en effekt på 84% og Lund et al. en effekt på 74% [7, 12]. Efter 8 ugers behandling med steroid viste Nascimento et al. en effekt på 95%, Letendre et al. en effekt på 57%, Pileggi et al. en effekt på 88% og Yilmaz et al. på 63% [7, 9, 14, 16]. Behandlingsmålet er således ofte nået efter 4 ugers behandling, og ved manglende effekt kan behandlingen forlænges yderligere 4 uger med god succes. I vores studier er der primært brugt gruppe 3 steroid, mens studiet af Letendre et al. har brugt gruppe 2, hvilket kan forklare deres lidt lavere effekt sammenlignet med de andre studier. Resultaterne tyder på, at gruppe 3 steroid er mest effektiv, og recidivraten er betydelig mindre. Nascimento et al. og Lund et al. brugte begge gruppe 3 steroid og havde en recidivrate på hhv. 2,4 og 14%. Letendre et al. brugte gruppe 2 steroid og havde en recidivrate på 33%. Ingen af studierne har påvist bivirkninger ved behandling med steroidcreme.

En svaghed ved vores litteraturgennemgang er, at de inkluderede studier benytter forskellige graderingssystemer af phimosis, og definitionen af patologisk phimosis er heller ikke entydig. Ligeledes varierer effektmålene lidt, hvilket gør det svært at sammenligne studierne på tværs. Omvendt ligner de enkelte graderingssystemer af phimosis meget hinanden, hvilket gør studierne rimelig sammenlignelige. Studierne imellem kunne ikke påvise en entydig forskel i behandlingseffekt afhængig af grad af phimosis ved behandlingsstart. Dog viste studiet af Esposito et al. signifikant størst effekt ved behandling af grad 3 phimosis, mens Nascimento et al. viste en tendens til det modsatte. Man kan derfor argumentere for, at det ikke er nødvendigt at gradere phimosis før start af behandling i almen praksis. Ligeledes benytter laegehaandbogen.dk, som er et hyppigt brugt opslagsværk i almen praksis, ikke gradering af phimosis.

Populationerne i de enkelte studier er meget lig hinanden, hvad angår alder. Yilmaz et al. havde den laveste gennemsnitsalder på 4,5 år, og Lund et al. havde den højeste på 6,7 år. Ingen af studierne underinddeler i aldersgrupper i forhold til behandlingseffekt. Som nævnt i introduktionen anbefaler man på Urologisk afdeling i Aalborg behandling af børn i 14-års alderen. Der er dog ingenting i vores litteraturgennemgang, der underbygger, at man bør sætte et alderskriterium, men i stedet behandle ud fra symptomer og gener. Der er dog stor variation i etnicitet, hvilket kan påvirke sammenligneligheden studierne imellem. Dog viser alle studier effekt af steroidcreme uafhængig af etnicitet. Derudover kan man ikke afvise, at der kan være en kulturel og religiøs forskel i definitionen

af patologisk phimosis imellem de enkelte lande. Alle de inkluderede studier tager udgangspunkt i patienter set i hospitalssektoren, og er derfor ikke direkte sammenlignelige med patienter i almen praksis. Alle de inkluderede studiepatienter er dog asymptomatiske og uden komplikationer til deres phimosis. Det må derfor formodes, at de er meget lig med de patienter, vi ser med phimosis i almen praksis i Danmark.

Alle vores inkluderede studier fraset Yilmaz et al. er opmærksomme på eventuelle bivirkninger som f.eks. hudatrofi, hyperæmi, blødning og Cushing syndrom. Ingen af studierne kunne påvise bivirkninger. Vi kan således antage, at steroidcreme er en sikker og risikofri behandling af phimosis, modsat omskæring som kan have alvorlige komplikationer [7,10]. Derudover er behandlingen billig sammenlignet med omskæring på et sygehus. Omvendt er behandlingen med steroidcreme mere langvarig og afhængig af god compliance af de behandlede patienter og deres forældre. Ingen af vores studier vurderer patienttilfreds, så vi kan ikke sige noget om forventningerne til behandlingen er blevet indfriet. En anden ulempe ved steroidcreme er, at der ses en betydelig recidivrate i to ud af tre af studierne på 14 og 33% [13, 16], som har analyseret langtidseffekten af steroidcreme.

### Konklusion og klinisk anbefaling:

Med udgangspunkt i vores litteraturstudie kan vi anbefale steroidcreme som førstevalg til behandling af børn med phimosis i almen praksis. Behandlingen er effektiv, billig og risikofri. Vi vil anbefale behandling med gruppe 3 steroidcreme morgen og aften i 4 uger. Ved manglende effekt efter 4 ugers behandling kan behandlingen gentages i yderligere 4 uger. Under hele behandlingsforløbet skal der samtidig laves forhudsøvelser. Behandlingen kan gives på vid indikation, men da phimosis oftest er en selvlimiterende tilstand, er det også fuldt forsvarligt at afvente behandling, indtil phimosis bliver symptomgivende, eller barnet bliver ældre.

Table 1: Overview of included studies

Forfatter	Lokalisation	Metode	Studiepopulation	Effekt mål	Resultat	Opfølgning
Nascimento et al. 2011 [9]	Urologisk afdeling, Santo Andre, Brasilien	Dobbeltblindet RCT Gr. 3 steroid	220 børn i alderen 3-10 år, medianalder 5,0 og gennemsnits-alder 5,1 år. Alle med phimosis grad 1-4.	Total effekt: phimosis grad 5. Delvis effekt: forbedret grad af phimosis.	60 dage: 29% hel og 21% delvis effekt i placebogr. 55% hel og 40% delvis effekt i steroidgr. Bivirkninger: ingen.	240 dage: 2,4% recidiv.
Letendre et al. 2009 [16]	Pædiatrisk urologisk afdeling, Montreal, Canada	Dobbeltblindet RCT Gr. 2 steroid	59 børn i alderen 3-12 år, medianalder 5,2 år. Alle med phimosis grad 3-6.	Phimosis grad 1-2.	8 uger: 24% effekt i placebogr. og 57% i steroidgr. 16 uger: 36% i placebogr. og 76% i steroidgr. Bivirkninger: ingen.	1 år: 28% effekt i placebogr. og 47% i steroidgr. 33% havde recidiv i steroidgr.
Esposito et al. 2008 [15]	Pædiatrisk afdeling, Napoli, Italien.	Dobbeltblindet RCT Gr. 3 steroid	240 børn i alderen 3-13 år, medianalder 4,7 år. Alle med phimosis grad 3-5.	Phimosis grad 0.	6-30 måneder (median 20 mdr.): 17% i placebogr. og 66% i steroidgr. Bivirkninger: ingen.	Ingen yderligere opfølgning.
Pileggi et al. 2007 [14]	Kirurgisk afdeling, Rebeirao Preto, Brasilien.	Dobbeltblindet RCT Gr. 3 steroid	130 børn i alderen 2-13 år, gennemsnitsalder 4,6 år. Alle med phimosis grad 5.	Phimosis grad 0-2.	8 uger: 52% i placebogr. og 88% i steroidgr. Bivirkninger: ingen.	Ingen yderligere opfølgning.
Yilmaz et al. 2003 [7]	Urologisk afdeling, Kirikkale, Tyrkiet.	RCT Gr. 3 steroid	98 børn i alderen 3-6 år, gennemsnitsalder 4,5 år.	At forhuden kunne trækkes tilbage uden tilstedeværelse af en stram forhudsring.	4 uger: 8% i placebogr. og 84% i steroidgr. 8 uger: 9% i placebogr. og 63% i steroidgr. Bivirkninger: ikke rapporteret i studiet.	Ingen yderligere opfølgning.
Lund et al. 2005 [13]	Pædiatrisk kirurgisk afdeling, Hong Kong.		92 af de kurerede børn deltog (75%). Ingen forskel i frafald imellem grupperne.		Bivirkninger: ingen.	18 måneder: 86% effekt. 14% med mindre recidiv.
Lund et al. 2000 [12]	Pædiatrisk kirurgisk afdeling, Hong Kong.	Dobbeltblindet RCT Gr. 3 steroid	137 børn i alderen 3-15 år, gennemsnitsalder 6,7 år. Alle med phimosis grad 4-6.	Phimosis grad 1-3.	4 uger: 44% i placebogr. Og 74% i steroidgr. Bivirkninger: ingen.	Ingen yderligere opfølgning.

## Referencer

1. Ashfield JE, Nickel KR, Siemens DR, MacNeily AE, Nickel JC. Treatment of phimosis with topical steroids in 194 children. *J Urol* 2003; 169:1106-1110
2. Elmore JM, Baker LA, Snodgrass WT. Topical steroid therapy as an alternative to circumcision for phimosis younger than 3 years. *J Urology* 2002; 169:1746-1750
3. Oster J: Further fate of the foreskin. Incidence of preputial adhesions, phimosis, and smegma among Danish schoolboys. *Arch Dis Child*. 1968; 43: 200-3.
4. C.S. Kikiros, S.W. Beasley, and A.A. Woodward. The response of phimosis to local steroid application. *Pediatr Surg Int* 1993; 8: 329-332
5. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mandlige-koensorganer/tilstande-og-sygdomme/penis-og-urinroer/phimosis/>
6. Jung Won Lee, Su jin Cho, Eun Ae Park, Seung Joo Lee. Topical hydrocortisone and physiotherapy for nonretractile physiologic phimosis in infants. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1127-1130
7. Erdal Yilmaz, Ertan Batislam, Mehmet Murad Basar and Halil Basar. Psychological trauma of circumcision in the phallic period could be avoided by using topical steroids. *International Journal of Urology* 2003; 10: 651-656
8. <https://pri.rn.dk/Sider/8677.aspx>
9. Fabio J, Nascimento, Rodrigo F. Pereira, Jarques L. Silva II, Alessandro Tavares, Antonio C. L. Pompeo. Topical Betamethasone and Hyaluronidase in the Treatment of Phimosis in Boys: A double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *International Braz J Urol* 2011; 37: 314-319
10. <https://stps.dk/da/nyheder/omskaering-af-drengeboern/>
11. Kragballe K. Topical corticosteroids: mechanisms of action. *Acta Dermatol Venereol*. 1989; 151: 7.
12. L. Lund, K. H. Wai, L. M. Mui, C. K. Yeung. Effect of Topical Steroid on Non-retractile Prepubertal Foreskin by a Prospective, Randomized, Double-blind Study. *Scand J Urol Nephrol*. 2000; 34: 267-269.
13. L. Lund, K. H. Wai, L. M. Mui, C. K. Yeung. An 18-month follow-up study after randomized treatment of phimosis in boys with topical steroid versus placebo. *Scand J Urol Nephrol*. 2005; 39: 78-81
14. Flavio de Oliveira Pileggi, Yvonne A.M.V.A. Vicente. Phimotic ring topical corticoid cream (0,1% mometasone furoate) treatment in children. *Journal of Pediatric Surgery*. 2007; 42: 1749-1752
15. Ciro Esposito, Antonella Centonze, Francesca Alicchio, Antonio Savanelli, Alessandro Settimi. Topical steroid application versus circumcision in pediatric patients with phimosis: a prospective randomized placebo controlled clinical trial. *World J Urol*. 2008; 26: 187-190.
16. Julien Letendre, Diego Barrieras, Julie Franc-Guimond, Ala Abdo, Anne-Marie Houle. Topical Triamcinolone for Persistent Phimosis. *The Journal of Urology*. 2009; 182: 1759-1764

## Appendiks

### **Appendiks 1 [4]:** Kikiros' gradering af sværhedsgraden af phimosis:

0. Full retraction, not tight behind glans, or easy retraction limited only by congenital adhesions to the glans.
1. Full retraction of foreskin, tight behind the glans.
2. Partial exposure of glans, prepuce (not congenital adhesions) limiting factor.
3. Partial retraction, meatus just visible.
4. Slight retraction, but some distance between tip and glans, i.e. neither meatus nor glans can be exposed.
5. Absolutely no retraction.

### **Appendiks 2 [12]:** Lunds gradering af sværhedsgraden af phimosis:

1. Full retraction.
2. Full retraction of foreskin and tight behind the glans.
3. Partial exposure of glans more than 1/3.
4. Partial exposure of glans less than 1/3.
5. Partial retraction, prepuceal opening as a pinhole.
6. Absolutely no retraction

### **Appendiks 3 [14]:** Espositos gradering af sværhedsgraden af phimosis:

0. Full retraction.
1. Incomplete exposure of the glans due to preputial adherences to the coronal sulcus.
2. Exposure of half the glans.
3. Exposure of the urethral meatus.
4. Slight retraction without exposure of the glans.
5. No foreskin retraction.

**Appendiks 4 [16]:** Letendres gradering af sværhedsgraden af phimosis:

1. Complete retraction.
2. Complete retraction but tight prepuce at the glans neck.
3. More than a third of the glans exposed.
4. Less than a third of the glans exposed.
5. Small opening of the prepuce over the glans without retraction.
6. No retraction.

**Appendiks 5 [9]:** Nascimento's gradering af sværhedsgraden af phimosis:

1. No retraction of prepuce at all.
2. External urethral meatus exposure only.
3. Glans exposure halfway to sulcus of corona.
4. Glans exposure to above corona at site of preputial adhesion.
5. Easy exposure of whole glans.