

Preventie en behandeling van smetten in de grote huidplooien: een systematische review

Patriek Mistiaen (NIVEL) & Meike van Halm-Walters (LEVV)

26 oktober 2009

Samenvatting

Ten behoeve van de ontwikkeling van een multidisciplinaire richtlijn over de preventie en behandeling van smetten in de grote huidplooien, is een systematische review uitgevoerd. In dertien databases zijn zonder taal- of datumrestricties, primaire onderzoeken gezocht. Aanvullend zijn referenties uit reviews en richtlijnen geïncorporeerd. De searches leverden 1244 potentieel relevante referenties op. Hiervan voldeden 70 referenties, die gingen over 68 studies, aan alle inclusiecriteria. De geïncorporeerde studies waren overwegend van zeer lage methodologische kwaliteit, waardoor er een grote kans is op vertekening van de resultaten. Van de 68 studies waren er slechts zestien vergelijkend van aard en slechts vier studies betroffen randomized clinical trials. In zes studies werd een vergelijking gemaakt met een placebo-interventie. De onderzoekspopulaties waren meestal klein (mediaan 21, gemiddeld 52.7).

Geen enkele studie betrof de preventie van smetten.

De bestudeerde therapeutische interventies waren zeer divers. De grootste groep bestond uit studies waarin een antimycoticum werd toegepast. Corticosteroïden of combinatiepreparaten waren andere veelvuldig gebruikte interventies. Hiernaast was de interventie in vijftien studies een borstverkleinende operatie.

De studie-auteurs zelf zijn meestal positief over de door hun bestudeerde interventies. Er worden positieve bevindingen gerapporteerd voor behandelingen met zowel antimycotica, corticosteroïden als met combinatiepreparaten. Maar ook de placebo-interventies blijken effect te hebben. De studies waarin borstverkleinende operaties zijn onderzocht wijzen allemaal in dezelfde richting dat postoperatief minder patiënten last hebben van smetten.

Echter de bewijskracht van alle studies is gering door de zwakke methodologische kwaliteit, waardoor geen harde conclusies zijn te trekken over de werkzaamheid van bepaalde interventies.

Er is dringend nood aan goed opgezet onderzoek naar zowel de preventie als behandeling van smetten.

1. Inleiding

Smetten of intertrigo is een aandoening van de huid, gelokaliseerd in de huidplooien, die ontstaat door wrijving en inwerking van vocht. Vigerende definities zijn 'an erythematous eruption in a skin fold, caused by warmth, moisture and chafing; it occurs most often in the skin folds under the breasts and in the groin' (van Duijn, 2005; van Duijn & Mulder, 1988) of 'a cutaneous inflammatory process on opposing skin surfaces' (Janniger, Schwartz, Szepietowski, & Reich, 2005) of 'an inflammatory dermatosis involving body folds' (Arndt & Bowers, 2002).

Smetten komt voornamelijk voor in de grote huidplooien (borsten, liezen, buikplooien, bilnaad) maar ook in kleinere huidplooien als knieholtes en tussen de tenen.

De vochtige, beschadigde huid is een goede 'broedplek' voor secundaire infecties met een bacterie of schimmel. Smetten kenmerkt zich door roodheid en verweking van de huid en gaat gepaard met jeuk, een brandend gevoel, pijn en een onaangename geur in geval van infecties (Itin, 1989; van Duijn, 2005; van Duijn et al., 1988).

Smetten komt voor bij patiënten in diverse zorgsettings, zowel intra- als extramuraal. In de Landelijke Prevalentiemeting Zorgproblemen (LPZ) van 2008 (n=10582) varieerde de prevalentie van smetten (gedefinieerd als 'alle huidafwijkingen in de grote huidplooien') van 6% bij ziekenhuispatiënten tot 17 % bij verpleeghuisbewoners en 20% bij cliënten van thuiszorgorganisaties (Halfens, Meijers, Neyens, & Offermans, 2008). Eerdere prevalentieingen gaven vergelijkbare getallen voor Nederland (Halfens, Janssen, & Meijers, 2006; Halfens, Meijers, Neyens, & Offermans, 2007; Halfens & Wansink, 2004; Mistiaen & Poortvliet, 2005; Mistiaen, Wagner, Bours, & Halfens, 2003) en voor de UK (McMahon, 1991). De meest recente LPZ-meting laat zien dat de prevalentie bij ziekenhuispatiënten gelijk blijft over de laatste 5 jaar en er een lichte daling optreedt bij bewoners van verpleeg- en verzorgingshuizen (Halfens, Meijers, Neyens, & Schols, 2009). Er zijn geen cijfers bekend over de prevalentie in de algemene bevolking of in de huisartsenpraktijk.

In 2004 is de 'Landelijke richtlijn verpleging en verzorging: Smetten (intertrigo) preventie en behandeling' (LEVV, NVDVV, & NIVEL, 2004) uitgebracht. Deze richtlijn is een handleiding voor verpleegkundigen en verzorgenden omtrent de preventie en behandeling van smetten in de grote huidplooien. Omdat de richtlijn inmiddels 5 jaar oud is, was deze toe aan een herziening, mede omdat de onderliggende systematische review (Mistiaen, Poot, Hickox, Jochems, & Wagner, 2004) slechts tot juni 2002 heeft gezocht. Er waren aanwijzingen dat er mogelijk nieuw onderzoek op dit terrein gekomen is, aangezien de toenmalige search in Pubmed 303 potentieel

relevante referenties opleverde, terwijl herhaling van die search op 1 april 2009 resulteerde in 636 hits.

Bovendien was de bestaande richtlijn uitsluitend voor verpleegkundigen bedoeld en was er derhalve alleen onderzoek meegenomen over interventies binnen het verpleegkundig domein. Het is nu uitdrukkelijk de bedoeling dat de nieuwe richtlijn multidisciplinair van aard wordt. Daarom is voor de nieuwe richtlijn een systematische review uitgevoerd die zowel een update als een uitbreiding is van de vorige. Vanwege die uitbreiding naar andere professies is gekozen voor een volledige review over alle jaren en niet tot een search vanaf 2002, om zo ook alle onderzoeken over bijvoorbeeld medische interventies te kunnen includeren. De review is beperkt tot smetten in de grote huidplooien bij volwassen patiënten.

2. Doel- en Vraagstelling

De review was bedoeld om onderzoek omtrent de preventie en behandeling van smetten in de grote huidplooien bij volwassen patiënten op te sporen, te beoordelen op kwaliteit en op zo'n manier samen te vatten dat de richtlijnmakers gewogen aanbevelingen kunnen formuleren voor de praktijk.

De review zocht antwoord op de vragen:

- Wat is de effectiviteit van in de literatuur beschreven maatregelen ter **preventie** van smetten in de grote huidplooien?
- Wat is de effectiviteit van in de literatuur beschreven maatregelen ter **behandeling** van smetten in de grote huidplooien?

De uitkomstmaat ter bepaling van de effectiviteit van *preventieve* maatregelen was het wel of niet optreden van smetten.

De primaire uitkomstmaat ter bepaling van de effectiviteit van *therapeutische* maatregelen was het wel/of niet genezen van smetten. Secundaire uitkomstmaten van effectiviteit van behandeling waren vermindering van de duur van smetten, vermindering van de ernst van smetten, voorkomen van complicaties als infecties, verminderen van aan smetten gerelateerde symptomen zoals geur, pijn en jeuk en verbeteren van de kwaliteit van leven van de patiënten.

3. Methode

Voor deze review is de methodologie voor systematische reviews gevolgd, bestaande uit de volgende stappen: schrijven protocol, uitvoeren searches in meerdere databases, inclusie op basis van titel en abstracts, inclusie op basis van full-text, beoordelen geïncludeerde artikelen op methodologische kwaliteit, data-extractie, data-analyse en data-synthese. De inclusiestappen

zijn door twee reviewers onafhankelijk van elkaar uitgevoerd, de data-extractie en synthese is door één reviewer uitgevoerd en gecheckt door de tweede. Verschillen van mening zijn door onderlinge discussie opgelost.

3.1. Searches in meerdere databases

In de review van 2002 is literatuur gezocht met de volgende searchstring voor PUBMED: *'Intertrigo [MESH] OR intertrig*'*. Deze zoekstrategie werd nu herhaald. Voor de andere databases dan Pubmed werd de voornoemde searchstring aangepast of vertaald voor Nederlandstalige bestanden. Er zijn geen tijds- of taalbeperkingen gehanteerd. Voor de review van 2002 is gezocht in zeven databases (1-7). Inmiddels zijn er meer literatuur-databases toegankelijk geworden, waardoor de kans om uitgevoerd onderzoek te vinden vergroot is. Daarom is nu in de zeven vorige (1-7) en zes aanvullende (8-13) databases gezocht. Dit betekent met name een uitbreiding naar niet-Engelstalige databases en databases die literatuur bevatten over complementaire geneeswijzen.

Databases:

1. PUBMED (United States National Library of Medicine)
2. Embase (Excerpta Medica Database)
3. The Cochrane Library
(Cochrane Database of Systematic Reviews/ Database of Abstracts of Reviews of Effects/ Cochrane Central Register of Controlled Trials/ Cochrane Methodology Register/ Health Technology Assessment Database/NHS Economic Evaluation Database)
4. CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature)
5. SCI (Science Citation Index)
(Science Citation Index Expanded/ Social Sciences Citation Index/Arts & Humanities Citation Index)
6. PICARTA (Dutch central library catalogue)
(NCC & OLC)
7. INVERT (Catalogue of Dutch nursing literature)
8. NHS-National Library for Health
9. LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature)
10. SCIELO (Scientific Electronic Library Online of Brazilian scientific journals)
11. IMEMR (Index Medicus for the WHO Eastern Mediterranean Region)
12. AMED (Allied and Alternative MEDicine)
13. CAMbase (Complementary and Alternative Medicine)

Om over een zo'n volledig mogelijke dataset van potentiële referenties te beschikken, zijn ter aanvulling op initiële database-searches de volgende acties ondernomen:

- indien relevante reviews werden gevonden, dan zijn alle mogelijk relevante referenties aan de initiële database toegevoegd
- indien relevante richtlijnen werden gevonden, dan zijn alle mogelijk relevante referenties aan de initiële database toegevoegd
- alle artikelen die na full-text inclusiestap overbleven, zijn vervolgens in de Science Citation Index opgezocht en er is gekeken welke artikelen naar deze hebben gerefereerd. Deze artikelen zijn aan de initiële database toegevoegd en gescreend op mogelijke inclusie.

Alle verkregen referenties zijn ingevoerd in Reference Manager, waarin vervolgens de dubbele referenties verwijderd zijn. Alle searches zijn uitgevoerd in de eerste helft van april 2009.

3.2. Inclusieproces

Voor het inclusieproces (zowel op basis van titel/abstract als op basis van de full-text) zijn onderstaande in- en exclusiecriteria gehanteerd.

Inclusiecriteria:

- P** atient: volwassen patiënten met (kans op) smetten in de grote huidplooien, waarbij de smetten al dan niet geïnfecteerd kunnen zijn. Onder grote huidplooien wordt verstaan: onder de borsten, liezen, bilnaad, oksels, en buikplooien. Het moest steeds duidelijk zijn dat er op zijn minst patiënten in de onderzoekspopulatie zaten die een defect in die grote huidplooien hadden, of wat de preventiestudies betrof, kans hadden op het ontwikkelen van een huiddefect in de grote huidplooien. Onder smetten wordt verstaan "roodheid en verweking, al of niet geïnfecteerd, van de huidplooien" of door de auteurs betiteld als "intertrigo"
- I** nterventie: alle maatregelen gericht op het voorkomen of behandelen van smetten
- C** ontroleconditie: geen restricties
- O** utcome: alle
- T** ype research: alle designs van primaire research betreffende het voorkomen of behandelen van smetten en uitgevoerd bij patiënten met een $n > 1$ (indien reviews of richtlijnen werden aangetroffen, werden de referenties ervan in de initiële database ingevoerd)

Als exclusiecriteria werden gehanteerd:

- P** atient:
- kinderen
 - aandoeningen in de kleine huidplooien (bv. tussen tenen),
 - luierdermatitis of incontinentie gerelateerde dermatitis
 - andere huidaandoeningen dan smetten in de grote huidplooien
(bv. *eczeem, hailey-hailey disease, pemphigus, granuloma, psoriasis, acanthosis, darier disease*)
- I** nterventie: geen exclusiecriteria
- C** ontroleconditie: geen exclusiecriteria
- O** utcome: geen exclusiecriteria
- T** ype research:
- onderzoek bij dieren
 - in vitro onderzoek
 - onderzoek betreffende incidentie/prevalentie smetten
 - case reports
 - onderzoek niet uitgevoerd bij patiënten, maar bv onderzoek mbt smetten onder zorgverleners, verzekeringsinstanties, etc..
 - opinieartikelen
 - editorials
 - brieven

Voor dit inclusieproces werd een formulier gehanteerd waarbij de inclusiecriteria als vragen zijn geformuleerd en waarop geantwoord kon worden met 'ja', 'neen' of 'twijfel'.

Twee reviewers beoordeelden onafhankelijk van elkaar alle referenties, zowel op basis van titel/abstract als op basis van de full-text. Ieders oordeel werd vastgelegd in een Excel-datafile. De oordelen zijn met elkaar vergeleken en de verschillen bediscussieerd.

De data-extractie is uitsluitend gedaan voor die studies waarin aparte analyses werden weergegeven voor de grote huidplooien bij volwassen patiënten, dan wel waarin deze analyses gedistilleerd konden worden uit de gepresenteerde resultaten.

3.3. Data-extractie

Van alle studies zijn de volgende data geëxtraheerd:

- algemeen (auteurs, titel artikel, tijdschrift, jaar van publicatie, land van dataverzameling)
- onderzoeksmethode (vraagstelling, design, analysetechniek,...)
- onderzoekspopulatie (leeftijd, geslacht, setting, grootte,...)

- onderzoeks- en controleinterventies (aard, dosis, frequentie, uitvoerder,...)
- uitkomstmaten (aard, tijdstip meten, frequentie van meten,...)
- onderzoeksresultaten

De data zijn geëxtraheerd door de eerste reviewer en daarna op correctheid gecheckt door de tweede reviewer. Alle data zijn ingevoerd in Excel en vervolgens geëxporteerd naar SPSS voor de data-analyse.

3.4. Beoordeling kans op vertekening van de resultaten

De studies zijn eerst onderverdeeld in vergelijkende en niet-vergelijkende studies. Onder vergelijkende studies werd verstaan studies waarin de uitkomsten van een bepaalde interventie zijn vergeleken met een of meerdere andere interventies. Deze groep van vergelijkende studies is verder onderverdeeld in:

- een groep waarbij een interventie vergeleken werd met hetzelfde hoofdbestanddeel, maar dan in een andere concentratie, een andere toedieningswijze of een andere dosering (andere frequentie of andere duur)
- een groep waarbij een interventie vergeleken werd met een interventie met een ander hoofdbestanddeel. En deze groep is dan weer onderverdeeld in:
 - o een groep waarbij de vergelijkende componenten werkzaam geachte stoffen zijn
 - o een groep waarbij (een van) de vergelijkende componenten een placebomiddel was
 - o en een groep waarbij (een van) de vergelijkende componenten het natuurlijk beloop was (en er dus zelfs geen placebomiddel werd aangebracht)

Hiernaast is de groep vergelijkende studies ingedeeld in een groep waarbij de toewijzing van patiënten tot de interventies gebeurde op basis van randomisatie (RCT's) en een groep waarbij de toewijzing niet (duidelijk) op basis van randomisatie gebeurde.

Van niet-vergelijkende studies en vergelijkende studies zonder randomisatie is bekend dat deze een hoge kans op vertekening van de resultaten hebben en deze zijn daarom niet aan verdere methodologische beoordeling onderworpen.

Alleen bij de RCT's is het risico op vertekening beoordeeld aan de hand van het RCT-beoordelingsformulier, zoals recentelijk in gebruik bij NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009). Dit instrument vraagt om een oordeel over de kans op vertekening door 'selectionbias', 'performancebias', 'attritionbias' en 'detectionbias'. Voor elk onderdeel moeten een drietal vragen beantwoord worden en op basis hiervan wordt een oordeel geformuleerd, zijnde 'low risk of bias', 'unclear/unknown risk of bias' of 'high risk of bias'. Studies die op alle vier de componenten 'low risk of bias' scoorden, kregen een totaaloordeel van 'low

risk', studies die op alle vier de componenten 'high risk of bias' kregen zijn beschouwd als 'high risk' en de overige als 'unclear/unknown risk of bias'.

3.5. Data-analyse en synthese

De studies zijn gecategoriseerd naar het soort interventie.

- Preventie
- Behandeling
 - o antischimmelpreparaten
 - o corticosteroïden
 - o antibiotica
 - o antiseptica
 - o combinatiepreparaten
 - o placebo
 - o chirurgie
 - o overig

Van elk van deze behandelingsmogelijkheden is nagegaan in hoeveel studies die toegepast werden, hetzij als een zelfstandige interventie of als onderdeel van een combinatiepreparaat. Voor uitspraken over de effectiviteit van een behandelingsmogelijkheid zijn louter die studies gebruikt waarin de behandeling als zelfstandige interventie werd toegepast.

Voor studies met voldoende statistische homogeniteit en klinische homogeniteit qua onderzoekspopulatie en onderzoeksinterventie was het plan deze zo mogelijk te synthetiseren met meta-analyse in het programma ReviewManager 5.0 van de Cochrane Collaboration. Het plan was voor dichotome uitkomsten gebruik te maken van risk ratios en voor continue uitkomsten van de weighted mean difference, en altijd gebaseerd op een random-effects model.

4. Resultaten

4.1. Searches en inclusieflow

In tabel 1 staan de resultaten van de initiële searches; deze leverden 1989 hits op waarvan na de duplicatie 1124 referenties overbleven voor het inclusieproces. Op 2 bronnen na, leverden alle databases unieke hits op.

Tabel 1		
DATABASE	N hits	N unieke hits
PUBMED	636	198
EMBASE	732	300
COCHRANE	24	2
CINAHL	22	3

SCI	365	44
PICARTA	149	56
INVERT	12	11
NLH	3	3
LILACS	39	31
SCIELO	1	1
IMEMR	0	0
AMED	5	1
CAMbase	1	0
TOTAAL	1989	1124

Na beoordeling van de 1124 referenties op basis van titel en abstract, bleven 316 referenties over voor beoordeling op full-text-basis. Hiervan konden er 313 binnen drie maanden na aanvraag verkregen en beoordeeld worden. Hiervan voldeden 177 referenties aan de inclusiecriteria en 136 referenties werden geëxcludeerd.

Van de 177 geïnccludeerde artikelen waren er 102 richtlijnen of reviews en 75 betroffen empirisch interventieonderzoek bij patiënten met (onder andere) smetten. Het grote aantal richtlijnen of reviews is opvallend maar het betrof veelal 'authority'-reviews/richtlijnen, waarin 'gezaghebbende' auteurs aangaven hoe naar hun mening smetten behandeld dienen te worden of reviews die gingen over dermatologische aandoeningen in het algemeen, waarin dan vaak een kleine paragraaf gewijd werd aan smetten.

Van de 102 richtlijnen/reviews werden vervolgens de referenties gecheckt op verwijzingen naar artikelen van empirisch interventieonderzoek bij patiënten met smetten in de grote huidplooien. Van deze vermoedelijke nuttige referenties werd vervolgens gekeken of ze al in de initiële database zaten en zo niet, dan werden ze toegevoegd aan de database en vervolgens weer eerst op titel/abstract beoordeeld op de inclusiecriteria en eventueel verder op full-text basis. De reviews leverden 124 referenties op, waarvan 95 unieke. Hiervan zaten er reeds 33 in de initiële database. Van de andere 62 referenties werden er 16 op basis van titel/abstract geëxcludeerd en 46 aangevraagd voor full-text beoordeling. Van deze 46 zijn er 22 referenties geïnccludeerd en toegevoegd aan de set referenties van empirisch onderzoek voor de data-extractie.

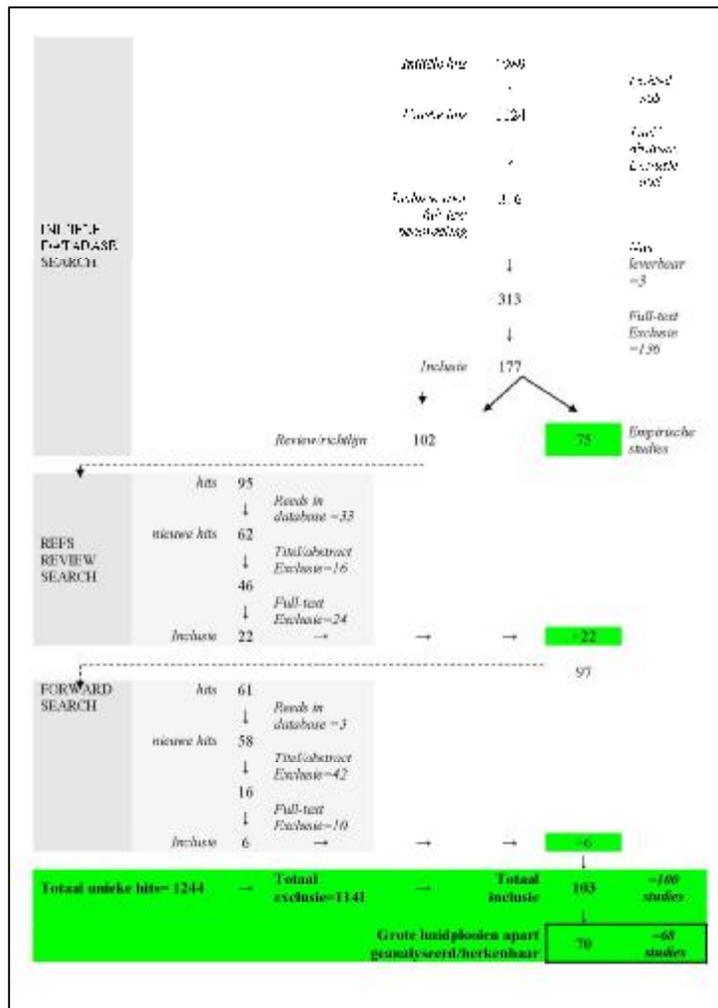
Met de set van 75 referenties uit de initiële search en de 22 voortkomend uit de reviews/richtlijnen, is vervolgens een forwardsearch uitgevoerd in de Science Citation Index. Dit leverde 61 hits op waarvan er 3 reeds in de database zaten; de andere 58 werden vervolgens beoordeeld op in- en exclusiecriteria, waarna er nog 6 referenties geïnccludeerd konden worden.

Deze drie zoekmanieren resulteerden in een set van 103 referenties, die handelden over 100 verschillende studies. In 68 studies waren aparte analyses gedaan voor de grote huidplooien bij

volwassen patiënten of konden die gedistilleerd worden uit de data. De set voor de data-extractie bestond uiteindelijk uit 70 referenties, die handelden over 68 verschillende studies¹.

Een overzicht van het inclusieproces staat in figuur 1.

Fig. 1: inclusieflow



4.2. Algemene resultaten

De 68 geïncludeerde studies beslaan de periode 1954-2008. De helft van de studies is van voor 1985 en 10% is gepubliceerd in de afgelopen 5 jaar.

¹ Twee studies werden elk in 2 referenties behandeld; de studie van Chapman (Chapman & Brown, 2005; Chapman, Brown, & Linowski, 2005) en de studie van Spector (Spector & Karp, 2007; Spector, Singh, & Karp, 2008) worden verder in de tekst aangeduid met slechts 1 referentie.

De studies werden uitgevoerd in 27 verschillende landen (het meest in de USA (16 studies) gevolgd door Frankrijk (9 studies) en Duitsland en de UK (beide 6 studies)). De studies werden gepubliceerd in 51 verschillende tijdschriften en in 9 verschillende talen (meestal Engels).

4.3. Onderzoeksdiseins en risico op vertekening

Qua onderzoeksdiseins konden de 68 studies verdeeld worden in 52 niet-vergelijkende studies en 16 vergelijkende studies.

Wat de niet-vergelijkende studies betreft, maakten enkele nog wel gebruik van een voor- en nameting, maar de meeste waren post-only designs.

Binnen de 16 vergelijkende studies maakten er 4 gebruik van randomisatie voor de verdeling over de onderzoekcondities. Deze vier RCT's (Cullen, Rex, & Thorne, 1984; Hedley, Tooley, & Williams, 1990; Miura et al., 1979; Nozickova et al., 1998) zijn beoordeeld met het NICE-instrument op de kans dat de resultaten vertekening bevatten. Alle vier voldeden op een of meerdere punten niet aan de criteria om als 'low-risk-op bias' gekwalificeerd te worden; overwegend waren er onduidelijkheden om de vragen van het instrument afdoende te kunnen beantwoorden. Het grootste manco betrof het gebrek aan valide en betrouwbare meetinstrumenten om de uitkomsten te meten, waardoor de meeste RCT's een hoge mate van risk op detectionbias hadden. Uiteindelijk zijn alle RCT's in hun algemeenheid beoordeeld als 'unclear/unknown risk of bias'.

Van de 16 studies die een preparaat vergeleken met een of meerdere andere preparaten, deden er zes dit met een placebo. Geen enkele studie deed een vergelijking met een natuurlijk beloop, waarin helemaal niets gedaan werd.

Het aantal geanalyseerde patiënten met smetten in de grote huidplooien was in de meeste studies klein (mediaan=21; gemiddeld=52.7; sd=78.9; min-max=1-406). Door deze kleine onderzoekspopulaties is de kans om significante verschillen te vinden tussen groepen gering. De wetenschappelijke kwaliteit van de studies komt nog verder in het gedrang door het feit dat bijna alle studies de effecten hebben gemeten met zelf ontwikkelde en niet gevalideerde meetinstrumenten. Bovendien werden de uitkomsten op zeer verschillende momenten gemeten, waardoor de vergelijkbaarheid tussen de studies moeilijk is.

Ook werd er in de studies niets of nauwelijks iets verteld over de mate waarin de (controle)-interventies werden uitgevoerd zoals gepland qua dosering, frequentie of uitvoerder. Ook bleken de toegepaste interventies vaak weinig nauwkeurig beschreven, bijvoorbeeld 'zalf 1 à 4 keer per dag' of 'voor een periode van 1 tot 4 weken'. Verder werd nauwelijks vermeld in welke mate er sprake was van eventuele beïnvloedende co-interventies (zoals hygiënische zorgen).

Ook valt er nogal wat af te dingen op de toegepaste statistiek. Zo werden er soms frequenties gepresenteerd maar niet statistisch getoetst op significante verschillen, werden patiënten die niet

reageren op de therapie gewicht naar een andere groep of niet meer meegenomen in de analyse, of werden er geen multilevel-analyses gedaan bij de multicenter-studies. Slechts een minderheid van de studies vermeldde dat er goedkeuring was van een ethische commissie of dat er sprake was van informed consent. De financier van het onderzoek werd maar in 7 van de 68 studies vermeld; in alle gevallen betrof het dan een farmaceutische firma. Al met al, zijn (bijna) alle 68 geïncludeerde studies van een (zeer) lage methodologische kwaliteit en dienen de resultaten met de nodige omzichtigheid behandeld te worden.

4.4. Aard interventies

Geen enkele van de 68 studies betrof de preventie van smetten.

Alle studies gingen over de behandeling van reeds aanwezige smetten en meestal dan ook nog van geïnfecteerde smetten (n=40). Slechts in drie studies werd expliciet aangegeven dat het nog niet geïnfecteerde smetten betrof (Bergson & Franklin, 1977; Chapman et al., 2005; Schindera, 1999). Bij de overige studies was de fase van smetten onduidelijk.

Er is een breed scala aan therapeutische interventies toegepast. De indeling naar hoofd-categorieën staat in Tabel 2.

Tabel 2			
Doel interventie	Aard interventie	Aantal studies (waarin behandeling werd toegepast hetzij als afzonderlijke interventie hetzij als onderdeel van een combinatiepreparaat)	Aantal studies (waarin behandeling werd toegepast als <i>afzonderlijke</i> interventie)
Preventie		0	
Behandeling	<i>antischimmelpreparaten</i>	38	25
	<i>corticosteroiden</i>	17	4
	<i>antibiotica</i>	8	0
	<i>antiseptica</i>	5	1
	<i>combinatiepreparaten</i>	18	18
	<i>placebo</i>	6	6
	<i>chirurgie</i>	15	15
	<i>overige</i> (bv. <i>tea tree oil, hamamelis, e.a.</i>)	9	8

Alle interventies werden lokaal toegepast behalve in drie studies waarin antimycotica per os werden toegediend.

Binnen deze hoofdcategorieën werden heel veel verschillende middelen onderzocht en ook nog in verschillende doseringen en frequenties met bovendien nog uitkomstmetingen op verschillende tijdstippen. Hierdoor was de klinische heterogeniteit tussen de studies zo groot, dat het onmogelijk was om deze te kunnen poolen in een statistische meta-analyse.

4.5. Uitkomstmaten

De gebruikte uitkomstmaten zijn globaal in te delen in

- (mate van) genezing
- (vermindering van) symptoomlast
- mate waarin het middel werd verdragen of tot bijwerkingen leidde

Bijna alle studies bestudeerden de mate van genezing, maar gebruikten hiervoor verschillende operationalisaties. Bijvoorbeeld inschatting van mate van genezing door de dokter, of inschatting door de patiënt, of laboratoriumonderzoeken (microscopisch, kweek, etc..) of schimmel/bacterie afwezig was.

Ook de symptoomlast en verdraagzaamheid werden op verschillende manieren gemeten.

Meestal werd gebruik gemaakt van zelfontworpen meetinstrumenten en nergens werd iets vermeld over de validiteit en betrouwbaarheid van de instrumenten.

De uitkomsten werden binnen en tussen studies op verschillende momenten gemeten. Hierdoor was het moeilijk studies of groepen binnen studies goed te vergelijken.

4.6. Effecten op primaire uitkomstmaat 'mate van genezing'

De effecten worden beschreven per hoofdgroep interventie.

a. Behandeling met antimycotica

Er waren 38 studies waarin een antimycoticum werd toegepast hetzij als een (van de) interventiearm(en), hetzij als onderdeel van een combinatiepreparaat (Almeyda, Feiwei, Thorne, & Vickers, 1974; Alteras & Cojocar, 1969; Amerighi & Spagnoli, 1984; Anonymous, 1989; Aussems, 1972; Baran, Beurey, & Civatte, 1979; Cullen et al., 1984; Durand, 1975; Engel, 1965; Franks, Taschdjian, & Thorpe, 1954; Gip, 1966; Gisslen, Hersle, & Mobacken, 1974; Grigoriu & Grigoriu, 1982; Grupper, 1954; Guha, Behera, & Patro, 1974; Guilhou, 1979; Hedley et al., 1990; Hempel, 1975; Masse, Nedelec, & Dorval, 1980; Miura et al., 1979; Nozickova et al., 1998; Otcenasek, Pec, & Moravcik, 1993; Puiatti, Cervetti, Forte, & Zina, 1986; Radovic-Kovacevic, Ratkovic, & Milenkovic, 1990; Reiffers, 1981; Rosanove, 1967; Scherwitz, 1977; Schmidt, 1975; Schwarz, Much, & Konzelmann, 1975; Siboulet, 1976; Somorin, 1985; Szepes & Schneider, 1986; Taube, Duhr, Koepke, & Haustein, 1995; Thomas, Saint-Andre, & Cornudet, 1971; Varma, Cantrell, Werlinger, & Elewski, 2007; Vogt, 1985; Wanic, 1967; Wurster, 1993).

In 25 studies was het antimycoticum als zelfstandige interventie herkenbaar. Alleen deze studies werden verder gebruikt om iets te zeggen over de effectiviteit van antimycotica.

Hiervan waren er tien waarin er een vergelijking werd gemaakt hetzij met hetzelfde preparaat in een andere vorm of toediening (n=4), hetzij met een andere therapeutische interventie (n=4), en 5 ook met een placebo-interventie. Drie van de tien vergelijkende studies gebruikten een verdeling over de groepen op basis van randomisatie.

Tabel 3					
	totaal	vergelijkend	vergelijkend zelfde preparaat (RCT)	vergelijkend andere interventie (RCT)	vergelijkend placebo (RCT)
Aantal studies	25	10	4 (1)	4 (2)	5 (2)

De omvang van de onderzoekspopulaties met laesies in de grote huidplooien die afzonderlijk in de analyses herkenbaar waren, bedroeg in deze 25 studies gemiddeld 34.7 patiënten (sd 59.2, min-max 1-245, mediaan 18).

De verschillende antimycotica zijn ingedeeld op basis van het Farmocotherapeutisch Kompas (<http://www.fk.cvz.nl/default.asp?soort=inleidendetekst&naam=inl%20antimycotica>).

De middelen die bestudeerd werden in de 25 studies zijn:

- *antimycotische antibiotica*
 - o amphotericine-B (Engel1965)
 - o nystatine (Gisslen1974; Grupper1954)
 - o candidicin (Franks1954)
 - o pimarin (Alteras1969)
- *imidazolen*
 - o ketoconazol (Amerighi1984; Grigoriu1982; Puiatti1986)
 - o micozanol (Varma2007)
 - o bifonazol (Vogt1985)
 - o clotrimazol (Cullen1984; Miura1979)
 - o econazol (Cullen1984; Hempel1975; Miura1979; Siboulet1976; Scherwitz1977; Schwarz1975)
 - o thiabendazol (Thomas1971)
 - o tioconazol (Somorin1985; Taube1995)
- *triazolen*
 - o fluconazol (Nozickova1998)
- *allylamine*

- o naftifin (Otcenasek1993)
- *overig antimycotica*
 - o cyclopyroxolamine (Radovic1990; Szepes1986)
 - o fluorocytosin (Gisslen1974)
 - o dibenzthieen (Gip1966)
 - o buclosamide (Guha1974)

Behalve in drie studies (Grigoriu et al., 1982; Nozickova et al., 1998; Puiatti et al., 1986) waarin de antimycotica per os werden toegediend, betrof het in alle andere studies lokale toepassing van het middel.

In tabel 4 staat een schema per middel en per soort onderzoek van de bestudeerde antimycotica, met in de meest rechter kolom de resultaten per middel.

Voor de overzichtelijkheid zijn de concentraties en toedieningsfrequentie van de middelen achterwege gelaten. Van elke studie wordt tussen haakjes de grootte weergegeven van de onderzoekspopulatie van de volwassen patiënten met smetten in de grote huidplooien die geanalyseerd zijn; de totale populatie van een onderzoek kan dus groter zijn.

Tabel 4					
MIDDEL ANTIMYCOTICA	Geen vergelijk	Vergelijk zelfde preparaat	Vergelijk ander preparaat	Vergelijk placebo	UITKOMSTEN
<i>antimycotische antibiotica</i>					
amphotericine				(Engel1965) (n=25)	Symmetrische laesies van 25 patiënten werden verdeeld naar behandeling met amphotericine of met een placebo. Alle laesies uit beide groepen genazen binnen 5 dagen.

Tabel 4					
MIDDEL ANTIMYCOTICA	Geen vergelijk	Vergelijk zelfde preparaat	Vergelijk ander preparaat	Vergelijk placebo	UITKOMSTEN
nystatine	(Grupper1954) (n=12)		VERSUS fluorocytosine (Gisslen1974) (n=24)		- in de studie van Grupper genazen alle 12 patiënten na 4 dagen toepassing van nystatine. - in de studie van Gisslen werden symmetrische laesies van 24 patiënten verdeeld over de groepen; 19/24 laesies die behandeld werden met fluorocytosine vertoonden aanzienlijke verbetering of genazen binnen 2 weken, versus 21/24 die behandeld werden met nystatine
candidicin		Candidicin in water VERSUS candidicin in glycol (Franks1954) (n=4)		(Franks1954) (n=4)	Geen uitspraak mogelijk wegens te kleine N (n=4) en er wordt geen vergelijk gegeven met de placebo
pimaricin			VERSUS pimafucort (Alteras 1969) (n=22)		Na 3 tot 8 weken behandeling met pimarine genazen 14/22 patiënten en de andere 8 toonden verbetering; er worden geen uitspraken gedaan over behandeling met pimafucort
imidazolen					
ketoconazol	ketoconazol per os (Puiatti1986 (n=9); Grigoriu1982 (n=5)) ketoconazol lokaal (Amerighi1984) (n=22)				- In de studies van Puiatti en van Grigoriu genazen alle 9, cq. 5, patiënten na behandeling met ketoconazol per os gedurende 6-8 weken - in de studie van Amerighi genazen 18/22 patiënten binnen 2 tot 6 weken behandeling met ketoconazol poeder; de andere 4 vertoonden verbetering en bij alle patiënten werd de symptoomlast veel minder

Tabel 4					
MIDDEL ANTIMYCOTICA	Geen vergelijk	Vergelijk zelfde preparaat	Vergelijk ander preparaat	Vergelijk placebo	UITKOMSTEN
micozanol	(Varma2007) (n=10)				Alle 10 patiënten verbeterden binnen 12 weken behandeling met miconazol gel
bifonazol	(Vogt1985) (n=52)				96% van de patiënten had een zeer goed resultaat zowel op klinische als microscopische gronden na 3 weken therapie met bifonazol
clotrimazol			VERSUS econazol (Cullen1984; n=38) (Miura1979; n=245)	(Cullen1984; n=38) (Miura1979; n=245)	- in de studie van Cullen genazen 10/14 patiënten uit econazolgroep versus 11/18 uit de clotrimazolgroep versus 1/6 uit de placebogroep - in de studie van Miura genazen in de subgroep van candida-intertrigo patiënten 74% uit de econazolgroep versus 87% uit clotrimazolgroep versus 63% uit de placebogroep; in de subgroep van tinea cruris patiënten was het genezingspercentage 77% bij de econazolgroep, 81% bij de clotrimazol en 40% bij de placebogroep

Tabel 4					
MIDDEL ANTIMYCOTICA	Geen vergelijk	Vergelijk zelfde preparaat	Vergelijk ander preparaat	Vergelijk placebo	UITKOMSTEN
econazol	(Hempel1975) (n=13) (Siboulet1976) (n=9)	Econazol melk VERSUS econazol creme (Scherwitz1977; n=34) econazol spray VERSUS econazol Lotion VERSUS econazol melk (Schwarz1975; n=205)	VERSUS clotrimazol (Cullen1984; n=38) (Miura1979; n=245)	(Cullen1984; n=38) (Miura1979; n=245)	- in de studie van Hempel genazen 11/13 patiënten na een behandeling van 7-28 dagen met econazol - in de studie van Siboulet toonden 8/9 patiënten goede of excellente respons op econazol na gemiddeld 8 dagen - in de studies van Scherwitz en Schwarz zijn geen verschillen gevonden tussen de verschillende toedieningsvormen van econazol; in alle vormen werd een genezingspercentage van circa 90% bereikt - in de studie van Cullen genazen 10/14 patiënten uit econazolgroep versus 11/18 uit de clotrimazolgroep versus 1/6 uit de placebogroep - in de studie van Miura genazen in de subgroep van candida-intertrigo patiënten 74% uit de econazolgroep versus 87% uit clotrimazolgroep versus 63% uit de placebogroep; in de subgroep van tinea cruris patiënten was het genezingspercentage 77% bij de econazolgroep, 81% bij de clotrimazol en 40% bij de placebogroep
thiabendazol	(Thomas1971) (n=1)				Geen uitspraak mogelijk wegens te kleine (n=1)

Tabel 4					
MIDDEL ANTIMYCOTICA	Geen vergelijk	Vergelijk zelfde preparaat	Vergelijk ander preparaat	Vergelijk placebo	UITKOMSTEN
tioconazol	(Somorin1985; n=4) (Taube1995; n=18)				In de studie van Somorin genazen alle vier en bij Taube 16/18 patiënten
triazolen					
fluconazol		Fluconazol per os 150mg/week VERSUS fluconazol per os 50mg/day (Nozickova1998) (n=52)			Er was geen verschil in werkzaamheid tussen de wekelijkse en de dagelijkse dosering; in beide gevallen genas 80-90% binnen 1 maand.
allylamine					
naftifin	(Otcenasek1993) (n=5)				Geen uitspraak mogelijk wegens te kleine (n=5)
overige antimycotica					
cyclopyroxolamine	(Radovic1990; n=13) (Szepes1986; n=9)				In beide studies met cyclopyroxolamine genazen alle patiënten binnen 1 maand
fluorocytosin			VERSUS nystatine (Gisslen1974) (n=23)		- in de studie van Gisslen werden symmetrische laesies van 24 patiënten verdeeld over de groepen; 19/24 laesies die behandeld werden met fluorocytosine vertoonden aanzienlijke verbetering of genazen binnen 2 weken, versus 21/24 die behandeld werden met nystatine
dibenzthieen				(Gip1966) (n=18)	Symmetrische laesies van 18 patiënten werden verdeeld; in de dibenzthieen-groep verbeterden 16/18 laesies en 14/18 in de placebogroep

Tabel 4					
MIDDEL ANTIMYCOTICA	Geen vergelijk	Vergelijk zelfde preparaat	Vergelijk ander preparaat	Vergelijk placebo	UITKOMSTEN
buclosamide	(Guha1974) (n=20)				18/20 patiënten vertoonden goede respons op buclosamide binnen 3 weken

Gezien de overwegend zwakke studiedesigns kunnen er geen harde conclusies getrokken worden. Opvallend is dat de studie-auteurs allemaal positieve conclusies maken over de werkzaamheid van de bestudeerde middelen. Er zijn dus aanwijzingen dat een antimycoticum lijkt te werken bij geïnfecteerde smetten en mogelijk beter is dan placebo. Er is geen preparaat dat duidelijk beter is dan een ander. Ook is een bepaalde toedieningsvorm niet beter dan een andere op basis van deze studies.

b. Behandeling met corticosteroiden

Er waren zeventien studies (Almeyda et al., 1974; Alteras et al., 1969; Anonymous, 1989; Baran et al., 1979; Becker, 1973; Bergson et al., 1977; Durand, 1975; Gatti, Cardama, & Balina, 1963; Guilhou, 1979; Hedley et al., 1990; Hofer, 1974; Marton & Traore, 1977; Masse et al., 1980; Reiffers, 1981; Rosanove, 1967; Vallette, Bonerandi, & Sayag, 1968; Venier, Carnevali, Alessandrini, & Urbani, 1982) waarin een lokaal corticosteroïd werd toegepast hetzij als een (van de) interventiearm(en), hetzij als onderdeel van een combinatiepreparaat.

In vier studies (Becker, 1973; Bergson et al., 1977; Hedley et al., 1990; Marton et al., 1977) was het corticosteroïd als zelfstandige interventie herkenbaar.

Hiervan was er één studie (Hedley et al., 1990) waarin er een vergelijking werd gemaakt tussen Hydrocortison met een andere therapeutische interventie (Miconazol+ Hydrocortison); de vergelijking gebruikte een verdeling over de groepen op basis van randomisatie.

De omvang van de onderzoekspopulatie met laesies in de grote huidplooien die afzonderlijk in de analyses herkenbaar was, bedroeg in deze vier studies gemiddeld 27.7 patiënten (sd 33.9, min-max 7-78, mediaan 13). In tabel 5 staan naast de referenties tussen haakjes de omvang van geanalyseerde patiënten met smetten in de grote huidplooien.

De bestudeerde corticosteroiden in deze 4 studies staan in tabel 5.

Tabel 5					
MIDDEL CORTICOSTEROIDEN	Geen vergelijk	Vergelijk zelfde preparaat	Vergelijk ander preparaat	Vergelij k placebo	UITKOMSTEN
betamethason valerate 0.01%	(Becker1973) (n=8)				6/8 patiënten hadden goede respons
diflucortolne valerate 0.1%	(Bergson1977) (n=7)				6/7 patiënten hadden goede respons binnen 6 weken
triamcinolon crème	(Marton1977) (n=18)				Alle patiënten genazen
hydrocortisone crème 1%			Versus hydrocortison + miconazol (Hedley1990) (n=78)		Symptoom(last) verminderde sterk tot verdween bij alle patiënten in beide groepen

Alle vier de studies lijken erop te wijzen dat toepassing van corticosteroiden werkt en de studie van Hedley suggereert dat hydrocortison even werkzaam is als de combinatie van hydrocortison + miconazol. Echter gezien de kleine aantallen, er slechts één vergelijkende studie is en er geen placebo gecontroleerde studies zijn, kunnen er geen harde conclusies getrokken worden over de toepassing van corticosteroiden voor het behandelen van smetten.

c. Behandeling met antibiotica

Er zijn acht studies waarin een antibioticum toegepast werd (Alteras et al., 1969; Anonymous, 1989; Aussems, 1972; Durand, 1975; Gatti et al., 1963; Rosanove, 1967; Schmidt, 1975; Vallette et al., 1968). Echter in alle acht studies is het antibioticum een onderdeel van een combinatiepreparaat (bv. met corticosteroid). Daarom kunnen er geen conclusies getrokken worden omtrent de toepassing van een antibioticum voor de behandeling van smetten.

d. Behandeling met antiseptica

Er zijn vijf studies waarin een lokaal antisepticum werd toegepast (Almeyda et al., 1974; Bonnefoy, Doss, Noura, & Boge, 2008; Hofer, 1974; Venier et al., 1982; Wanic, 1967), waarvan in één studie het antisepticum als zelfstandige interventie herkenbaar is. Het betreft de studie van Bonnefoy 2008 waarin de toepassing van eosine vergeleken werd met die van cicalfate bij symmetrische laesies van 49 patiënten met een aandoening van de grote huidplooien. Helaas is de verdeling over de groepen niet tot stand gekomen via randomisatie. In deze studie bleek eosine het minder goed te doen dan cicalfate; de globale effectiviteit was zeer goed bij 40/49 laesies uit de cicalfategroep versus 31/49 uit de eosinegroep.

Er is te weinig bewijs om conclusies te trekken over de toepassing van een antisepticum als behandeling van smetten.

e. Behandeling met combinatiepreparaat

In achttien studies werd een lokaal combinatiepreparaat bestudeerd (Almeyda et al., 1974; Alteras et al., 1969; Anonymous, 1989; Aussems, 1972; Baran et al., 1979; Durand, 1975; Gatti et al., 1963; Guilhou, 1979; Hedley et al., 1990; Hofer, 1974; Masse et al., 1980; Reiffers, 1981; Rosanove, 1967; Schmidt, 1975; Vallette et al., 1968; Venier et al., 1982; Wanic, 1967; Wurster, 1993). In vier ervan werd een vergelijking gemaakt: twee vergeleken een combinatiepreparaat met een ander combinatiepreparaat (Venier et al., 1982; Wanic, 1967), één met een antimycoticum (Alteras et al., 1969) en één met een corticosteroïd (Hedley et al., 1990).

De combinatiepreparaten bestonden meestal uit een antischimmelpreparaat en/of corticosteroïd en/of antibioticum en/of antisepticum.

De omvang van de onderzoekspopulatie met laesies in de grote huidplooien die afzonderlijk in de analyses herkenbaar was, bedroeg in deze achttien studies gemiddeld 27.2 patiënten (sd 32.8, min-max 2-124, mediaan 15).

Tabel 6					
MIDDEL COMBINATIEPREPARATEN	Geen vergelijking	Vergelijk zelfde preparaat	Vergelijk ander preparaat	Vergelijking placebo	UITKOMSTEN
Exosterol = phenylhydrargyri boras + dexamethason	Hofer1974 (n=25)				16/25 patiënten genazen binnen een maand en de andere verbeterden
Fluocinolon Acetonide + neomycine	Gatti1963 (n=2)				De 2 intertrigo- patiënten verbeterden (licht tot veel) na 1 week behandeling
Stapolidex =staphylomycine + polymixine + dexamethason	Vallette1968 (n=2)				De 2 intertrigo- patiënten verbeterden matig na een niet nader aangeduide periode
Pevaryl =econazol + zinkoxide pasta	Wurster1993 (n=124)				Na 2 weken bereikten 90% van de patiënten verbetering of genezing
Pevisone =econazol + triamcinolon crème	Baran1979 (n=73) Masse1980 (n=8)				Ongeveer 90% genas of verbeterde sterk binnen een maand

Tabel 6					
MIDDEL COMBINATIEPREPARATEN	Geen vergelijk	Vergelijk zelfde preparaat	Vergelijk ander preparaat	Vergelij k placebo	UITKOMSTEN
Daktacort =miconazol + hydrocortison	Guilhou1979 (n=3)		Versus hydrocortison Hedley1990 (n=78)		Symptoom(last) verminderde sterk tot verdween bij alle patiënten in beide groepen in de studie van Hedley
Logamel = triclosan + flumethasone pivalate	Reiffers1981 (n=15)				13/15 genazen binnen 2 weken tot 2 maanden
Kenacomb =Triamcinolon + neomycine + gramicidine + nystatine	Rosanove1967 (n=37)				Alle patiënten genazen binnen 4 weken, waarvan de helft binnen een week
Flupredniliden + gentamycine + hydroxiquinolin	Anonymous19 89 (n=15)				87% genas binnen 2 weken
Pimafucort =neomycine + bacitracine + natamycine + dexamethason	Durand1975 (n=4)		Versus Pimaricine Alteras1969 (n=22)		- in de studie van Durand genazen alle patiënten; - de studie van Alteras gaf geen resultaten van de behandeling met pimafucort bij de intertrigo-patiënten
Topsym =fluocinonide + neomycin + gramicidin + nystatine ointment	Schmidt1975 (n=29)				27/29 patiënten hadden goed resultaat binnen 3 weken
Timodine =nystatine + benzalkonium + hydrocortison + diemthicon	Almeyda1974 (n=27)				78% had goed tot zeer goed resultaat
Triaxrol =bufexamac + nystatine + neomycine	Aussems1972 (n=8)				7/8 patiënten genazen binnen 4 weken en de andere verbetert sterk
Fluocortolon + clorchinaldo			VERSUS Betamethason + clorossina Venier1982 (n=12)		Alle patiënten reageerden goed op beide middelen

Tabel 6					
MIDDEL COMBINATIEPREPARATEN	Geen vergelijk	Vergelijk zelfde preparaat	Vergelijk ander preparaat	Vergelij k placebo	UITKOMSTEN
Betamethason + clorossina			VERSUS Fluocortolon + clorchinaldo Venier1982 (n=12)		Alle patiënten reageerden goed op beide middelen
AI307 =dichloroxychinaldin + jodchloxychinolin		Wanic1967 (n=6)			Er was effect zowel bij de poeder als bij de zalf vorm, maar te weinig patiënten om echt iets te zeggen

Ondanks dat alle combinatiepreparaten volgens de studie-auteurs lijken te werken, kunnen er door de weinig overtuigende onderzoeksdesigns en de kleine onderzoekspopulaties geen harde conclusies getrokken worden omtrent de werkzaamheid van combinatiepreparaten als behandeling voor smetten.

f. Behandeling met placebo

Er zijn zes studies (Cullen et al., 1984; Engel, 1965; Franks et al., 1954; Gip, 1966; McMahon, 1994; Miura et al., 1979) waarin een van de interventiearmen een placebo-interventie betrof. Alle zes zijn vergelijkende studies, waarvan twee RCT's (Cullen et al., 1984; Miura et al., 1979). De grootte van de geanalyseerde onderzoekspopulaties van patiënten met smetten in de grote huidplooien bedroeg in deze studies gemiddeld 57.3 patiënten (sd 92.6, min-max 4-245, mediaan 21.5)

De placebo bestond uit:

1. placebo-'crème' 2x/d (samenstelling niet nader gespecificeerd) (Cullen1984; Miura1979)
2. placebo-'lotion' (samenstelling niet nader gespecificeerd) (Engel1965)
3. placebo-'solvent' (in 1 groep een waterige en in de andere glycol oplossing) (Franks1954)
4. placebo-'zalf' 2x/d (samenstelling niet nader gespecificeerd) (Gip, 1966)
5. water en zeep (McMahon, 1994)

In de gevallen 1-4 betrof de placebo-interventie de crème of zalf die ook als basis werd gebruikt voor de vergelijkende interventie waarin aan die substantie een therapeutisch middel werd toegevoegd. Geval 5 benadert het meest een placebo in de zin van natuurlijk beloop met normale hygiënische zorg.

De placebo's werden vergeleken met econazol crème (Cullen1984; Miura1979), clotrimazol crème (Cullen 1984; Miura1979), amphotericine-B lotion (Engel1965), candidicin (A=aqua; B=glycol) (Franks1954), dibenzthieen zalf (Gipp1966), water+zeep +talkpoeder of +gazen of +barrière crème of + hydrocolloïd (McMahon1994).

Deze studies kwamen tot de volgende bevindingen:

- bij Cullen1984 bestond de placebogroep uit zes patiënten, waarvan één geheel en drie gedeeltelijk genezing vertoonden; dit is iets minder dan in de vergelijkingsgroepen maar deze studie is te klein om te zeggen dat placebo het minder goed deed dan econazol of clotrimazol.
- bij Miura1979 (N grote huidplooiën= 245) was de improved+cured rate 63% in de placebogroep versus 87% in de clotrimazolgroep vs 74% in de econazolgroep voor de candida-intertrigo patiënten en 40, 81 en 77% respectievelijk voor de tinea-cruris patiënten; de placebogroep deed het significant minder goed dan de clotrimazolgroep (cave in de econazol en clotrimazolgroep meer uitvallers dan bij de placebo, waardoor deze resultaten vertekend kunnen zijn)
- in de studie van Engel (1965) werden symmetrische laesies van 25 patiënten verdeeld naar een placebo- of amphotericine-interventie. De resultaten waren in beide groepen even goed. Na 5 dagen waren alle laesies 'clear' of 'almost clear' en er was geen teken van 'recurrence' na 14 dagen.
- in de studie van Franks1954 waren maar 4 patiënten met aandoening in de grote huidplooiën betrokken; symmetrische laesies werden verdeeld naar placebo en interventie; er zijn geen resultaten gegeven voor de placebo-interventie
- in de studie van Gipp1966 werden symmetrische laesies van 18 patiënten verdeeld naar placebo of dibenzthieen. Na 2 weken toonden 14/18 laesies in de placebogroep verbetering versus 16/18 in de andere groep
- in de studie van McMahon1994 werden symmetrische laesies van veertien patiënten verdeeld over vijf groepen; hierdoor is de omvang van elke groep te klein om eventuele verschillen te vinden.

Al met al valt op dat veel patiënten uit de placebogroepen ook genazen. Blijkbaar heeft iets doen met wat dan ook, ook effect.

g. Behandeling met chirurgie

Er zijn vijftien studies waarin chirurgie is toegepast (Atterhem, Holmner, & Janson, 1998; Brown, Hill, & Khan, 2000; Davis, Ringler, Short, Sherrick, & Bengtson, 1995; Glatt et al., 1999; Gonzalez, Walton, Shafer, Matory, & Borah, 1993; Heddens, 1993; Kakagia, Harkiolakis, &

Sgouras, 1998; Makki & Ghanem, 1998; McMahan, Wolfe, Cromer, & Ruberg, 1995; Moskovitz, Muskin, & Baxt, 2004; Rioja Torrejón et al., 2006; Schnur, Schnur, Petty, Hanson, & Weaver, 1997; Shakespeare & Cole, 1997; Spector et al., 2008; Wagner & Alfonso, 2005). In alle studies betrof het vrouwen met (te) grote borsten die een (vorm van) borstverkleinende operatie hebben ondergaan. Geen enkele studie maakte een vergelijking tussen deze interventie en een andere interventie. Wel gaven ze aan hoeveel vrouwen preoperatief last hadden van smetten onder de borsten en hoeveel erna. Niet altijd duidelijk was of de preoperatieve metingen ook preoperatief tot stand zijn gekomen, dan wel retrospectief zijn ingevuld.

De onderzoekspopulatie betrof gemiddeld 138 patiënten (sd 110.4; min-max 33-406; mediaan 90).

Uit alle onderzoeken bleek dat het percentage vrouwen dat last had van intertrigo onder de borsten substantieel afnam (variërend van 80 tot 100%) na de operatie.

Hoewel er geen vergelijkende studies zijn, wijzen deze vijftien vrij grote studies met voorname metingen allemaal wel in dezelfde richting en is er dus enige grond om te stellen dat een borstverkleinende operatie een effectieve interventie is om smetten te behandelen bij vrouwen met te grote borsten.

h. Overige behandelingen

Dit betreft studies waarvan de interventie niet onder te brengen was in een van de vorige vormen. Er waren negen studies (Alexander, 1962; Belaiche, 1985; Bonnefoy et al., 2008; Chapman et al., 2005; Huyke, Reuter, Maunz, Muller, & Schempp, 2008; McMahan, 1994; Profirov & Nikiforov, 1974; Schindera, 1999; Wurster, 1993) waarin een 'overige interventie' hetzij als een (van de) interventiearm(en) werd toegepast, hetzij als onderdeel van een combinatiepreparaat.

In acht studies was de 'overige interventie' als zelfstandige interventie herkenbaar.

Van deze acht studies betroffen er drie een vergelijkende studie; één studie (Alexander, 1962) hiervan onderzocht verschillende toedieningsvormen van polynoxilin; de tweede vergelijkende studie (Bonnefoy et al., 2008) vergeleek cicalfate met eosine en de derde vergelijkende studie (McMahan, 1994) onderzocht verschillende zorgvormen.

De onderzoekspopulatie in deze acht studies betrof gemiddeld 17.2 patiënten (sd 15.3; min-max 3-49; mediaan 11.5). Dus allemaal kleine studies, waardoor de overtuigingskracht gering is.

De onderzochte interventies zijn:

- melaleuca alternifolia (=tea tree oil) (Belaiche1985, n=3)
- tacrolimus crème (Chapman2005, n=9)
- betulin (berkenschors) (Huyke2008, n=18)
- mericleri salt (Profirov1974, n=8)

- hamamelis virginiana (toverhazelaar) (Schindera1999, n=30)
- polynoxylin (paste/crème 1/crème 2/poeder) (Alexander1962, n=7)
- cicalfate lotion (Bonney2008, n=49)
- water+zeep (McMahon1994, n=14)
- water+zeep+talkpoeder (McMahon1994)
- water+zeep+gazen (McMahon1994)
- water+zeep+barrière crème (McMahon1994)
- water+zeep+hydrocolloïd (McMahon1994)

In de niet vergelijkende studies vonden de studie-auteurs allemaal effect van het onderzochte middel. In de vergelijkende studie van Bonney bleek eosine het minder goed te doen dan cicalfate; de globale effectiviteit was zeer goed bij 40/49 laesies uit de cicalfategroep versus 31/49 uit de eosinegroep. In de vergelijkende studie van McMahon werden 5 interventies vergeleken maar door de te kleine groepen zijn er geen conclusies aan te verbinden.

Gezien het hoge risico op vertekening kan op basis van deze studies hooguit gesteld worden dat bepaalde middelen zoals cicalfate of toverhazelaar nader onderzoek verdienen.

4.7. Effecten op secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten als vermindering van symptomen of symptoomlast zijn in 26 studies onderzocht en verdraagzaamheid/nevenwerkingen in twaalf studies.

De onderzochte symptomen betroffen onder meer roodheid, exudaat, pijn of jeuk. Soms werden de symptomen afzonderlijk gemeten, soms in combinatie met elkaar. In alle gevallen betrof het metingen met zelf ontworpen meetinstrumenten, die soms door de dokter, soms door de patiënten ingevuld moesten worden. In analogie met de resultaten beschreven bij de primaire uitkomstmaat, laten bijna alle studies gunstige 'effecten' zien van de bestudeerde middelen. Echter, gezien de zwakke onderzoeksdesigns en de niet gevalideerde instrumenten, kunnen geen harde conclusies getrokken worden over de effecten van de bestudeerde middelen op symptomen.

5. Conclusies

Deze nieuwe review heeft veel, namelijk 68, studies kunnen includeren. Toch zijn er geen studies gevonden waarin de preventie van smetten is onderzocht. Alle geïncludeerde studies gingen over de behandeling van smetten.

Wat de therapeutische interventies betreft, kan gesteld worden dat het vooral om lokale behandelingen gaat. Er worden zeer diverse middelen toegepast, maar er is eigenlijk weinig tot geen goed uitgevoerd onderzoek en er kunnen dus ook geen harde conclusies getrokken worden. Wel is er redelijke evidentie door het grote aantal studies met redelijk grote

onderzoekspopulaties en bevindingen die allemaal in dezelfde richting wijzen, dat borstverkleining bij vrouwen met grote borsten een gunstig effect heeft op het verdwijnen van smetten onder de borsten. De studies met de overige therapeutische interventies suggereren allemaal werkzaamheid. Zowel studies met antimycotica, als met corticosteroiden, als combinatiepreparaten of andere komen tot positieve conclusies. Maar die positieve effecten zijn ook te vinden bij de placebo-interventies. Blijkbaar maakt het niet veel uit wat er gedaan wordt, als er maar iets gedaan wordt. Mogelijk draagt extra aandacht voor een goede huidzorg bij aan de genezing van smetten, ongeacht welk middel wordt toegepast. Jammer genoeg is de vraag of niets doen ook tot genezing leidt niet te beantwoorden.

Ten opzichte van de vorige review uit 2002, waarin enkel studies met interventies op het verpleegkundig terrein werden geïnccludeerd, vinden we in de huidige review ook studies met interventies op het medisch terrein. Zo zijn er studies geïnccludeerd over behandeling met corticosteroiden of met combinatiemiddelen waarin antibiotica zijn verwerkt, alsook studies met een chirurgische interventie (borstverkleining). De uitbreiding van de review levert een dus breder beeld op van toegepaste interventies bij smetten op aan de ene kant, maar andere kant blijft er nog steeds een gebrek aan bewijs voor goed werkende therapieën.

Al met al biedt het gevonden onderzoek in deze review enkel aanwijzingen, maar geen harde bewijzen om tot gedegen evidence-based aanbevelingen te komen voor de nieuwe richtlijn smetten. Er is hoge nood aan goed uitgevoerd grootschalig onderzoek zowel wat de preventie als wat de behandeling van smetten betreft.

Referenties

- Alexander, J. O. (1962). Polynoxylin (Anaflex) in dermatology. *Br.J.Dermatol.*, 74, 364-371.
- Almeyda, J. J., Feiwel, M., Thorne, N., & Vickers, C. F. (1974). "Timodine" cream in the treatment of flexural dermatoses and napkin rash. *Practitioner*, 213, 864-867.
- Alteras, I. & Cojocar, I. (1969). [Antifungal activity of pimaricin]. *Mycoses*, 12, 139-149.
- Amerighi, F. & Spagnoli, U. (1984). Experiments in treatment using ketoconazole in new 2% dermatological powder. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*, 119, XIII-XXVI.
- Anonymous (1989). Estudo da associação de fluprednilideno, sulfato de gentamicina e 5-cloro-8-hidroxiquinolina no tratamento de lesões infectadas/ Association of flupredniliden, gentamicin sulphate and 5-chloro-8-hydroxiquinolin in the treatment of infectal lesions. *Folha Med*, 99, 45-48.
- Arndt, K. & Bowers, K. (2002). *Manual of dermatologic therapeutics*. (6th ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Atterhem, H., Holmner, S., & Janson, P. E. (1998). Reduction mammoplasty: symptoms, complications, and late results. A retrospective study on 242 patients. *Scand.J Plast Reconstr.Surg Hand Surg*, 32, 281-286.
- Aussems, J. (1972). [Clinical study of a bufexamac-nystatin-neomycin combination in dermatology]. *Bruxelles Medical*, 52, 797-799.
- Baran, R., Beurey, J., & Civatte, J. (1979). Multicentric clinical trial of a new combination of a broad spectrum antimycotic in a dermocorticoid. *Semaine des Hopitaux*, 55, 269-272.
- Becker, S. W. (1973). An eight investigator analysis of a newly formulated low dosage corticosteroid. *Cutis*, 12, 283-285.
- Belaiche, P. (1985). Traitement des infections cutanees par l'huile essentielle de melaleuca alternifolia.cheel. *Phytotherapy*, 15-17.
- Bergson, V. S. & Franklin, W. H. (1977). Temetex in the treatment of steroid-responsive dermatoses. *Journal of International Medical Research*, 5, 33-36.
- Bonnefoy, M., Doss, N., Noura, R., & Boge, T. (2008). Comparative study of Cicalfate Lotion(registered trademark) versus eosine for large skin folds intertrigo treatment. *Nouvelles Dermatologiques*, 27, 257.
- Brown, A. P., Hill, C., & Khan, K. (2000). Outcome of reduction mammoplasty--a patients' perspective. *British Journal of Plastic Surgery*, 53, 584-587.
- Chapman, M. & Brown, J. (2005). Tacrolimus 0.1% ointment for intertrigo. *J.Am.Acad.Dermatol.*, 52, 61.

- Chapman, M. S., Brown, J. M., & Linowski, G. J. (2005). 0.1% tacrolimus ointment for the treatment of intertrigo. *Arch.Dermatol.*, 141, 787.
- Cullen, S. I., Rex, I. H., & Thorne, E. G. (1984). A comparison of a new antifungal agent, 1 percent econazole nitrate (Spectazole(registered trademark)) cream versus 1 percent clotrimazole cream in the treatment of intertriginous candidosis. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*, 35, 606-609.
- Davis, G. M., Ringler, S. L., Short, K., Sherrick, D., & Bengtson, B. P. (1995). Reduction mammoplasty: long-term efficacy, morbidity, and patient satisfaction. *Plast Reconstr.Surg*, 96, 1106-1110.
- Durand, J. R. (1975). Clinical trial of a mixture of neomycin, bacitracin, natamycin and dexamethasone. *Mediterranee Medicale*, 3, 71-74.
- Engel, M. F. (1965). Amphotericin B lotion in monilial intertrigo: a double-blind paired comparison study. *Arch.Dermatol.*, 92, 687.
- Franks, A. G., Taschdjian, C. L., & Thorpe, G. A. (1954). Effect of candicidin in intertriginous and paronychia moniliasis. *J.Invest Dermatol.*, 23, 75-76.
- Gatti, J. C., Cardama, J. E., & Balina, L. M. (1963). [Our observations with the topical use of Fluocinolone acetonide]. *Dia.Med.*, 35, 1509.
- Gip, L. (1966). [Clinical testing of Fungiplex ointment on a geriatric material with intertriginous Candida mycosis]. *Dermatologische Wochenschrift*, 152, 482-484.
- Gisslen, H., Hersle, K., & Mobacken, H. (1974). Topical treatment of cutaneous candidiasis with 5 fluorocytosine compared with nystatin. *Dermatologica*, 148, 362-365.
- Glatt, B. S., Sarwer, D. B., O'Hara, D. E., Hamori, C., Bucky, L. P., & LaRossa, D. (1999). A retrospective study of changes in physical symptoms and body image after reduction mammoplasty. *Plast.Reconstr.Surg.*, 103, 76-82.
- Gonzalez, F., Walton, R. L., Shafer, B., Matory, J., & Borah, G. L. (1993). Reduction mammoplasty improves symptoms of macromastia. *Plast.Reconstr.Surg.*, 91, 1270-1276.
- Grigoriu, A. & Grigoriu, D. (1982). Superficial mycoses: Ketoconazole treatment. *Mykosen*, 25, 258-262.
- Grupper, C. (1954). [Treatment of some dermatoses caused by yeast fungi (moniliasis of the pyodermitis vegetans type, intertrigo, onychia and perionyxis) with the new fungicide: mycostatin or nystatin.]. *Bulletin de la Societe Francaise de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 61, 495-498.
- Guha, D. K., Behera, F. C., & Patro, S. C. (1974). Topical therapy with Jadit (Buclosamide) in dermatomycoses. *Indian Journal of Dermatology*, 19, 61-63.

- Guilhou, E. (1979). Miconazole plus hydrocortisone in dermatology. *Mediterranee Medicale*, 7, 22-23.
- Halfens, R., Janssen, M., & Meijers, J. (2006). *Landelijke prevalentie meting zorgproblemen: rapportage resultaten 2006*. Maastricht: Universiteit Maastricht.
- Halfens, R., Meijers, J., Neyens, J., & Offermans, M. (2007). *Landelijke prevalentie meting zorgproblemen: rapportage resultaten 2007*. Maastricht: Universiteit Maastricht.
- Halfens, R., Meijers, J., Neyens, J. C. L., & Offermans, M. P. W. (2008). *Rapportage resultaten Landelijke Prevalentie meting Zorgproblemen*. Maastricht: Maastricht University.
- Halfens, R., Meijers, J., Neyens, J. C. L., & Schols, J. M. G. A. (2009). *Rapportage resultaten Landelijke Prevalentie meting Zorgproblemen*. Maastricht: Maastricht University.
- Halfens, R. & Wansink, S. (2004). *Landelijke prevalentie meting decubitus en andere zorgproblemen: resultaten zevende jaarlijkse meting 2004*. Maastricht: Universiteit Maastricht.
- Heddens, C. J. (1993). Postoperative survey of reduction mammoplasty patients. *Plast Surg Nurs.*, 13, 148-155.
- Hedley, K., Tooley, P., & Williams, H. (1990). Problems with clinical trials in general practice--a double-blind comparison of cream containing miconazole and hydrocortisone with hydrocortisone alone in the treatment of intertrigo. *Br.J.Clin.Pract.*, 44, 131-135.
- Hempel, M. (1975). [Clinical experiences in the local treatment of dermatomycoses with Econazole lotion]. *Mykosen*, 18, 213-219.
- Hofer, P. (1974). Treatment of skin diseases with an antiinfective and antiinflammatory gel (Exosterol) containing phenylmercuric borate and dexamethasone pivalate. *Praxis*, 63, 1550-1553.
- Huyke, C., Reuter, J., Maunz, H., Muller, M. L., & Schempp, M. (2008). Betulin-based ointment for the topical treatment of exudative skin conditions. *Merkurstab*, 61, 370-376.
- Itin, P. (1989). [Intertrigo--a therapeutic problem circle]. *Ther.Umsch.*, 46, 98-101.
- Janniger, C. K., Schwartz, R. A., Szepietowski, J. C., & Reich, A. (2005). Intertrigo and common secondary skin infections. *Am.Fam.Physician*, 72, 833-838.
- Kakagia, D., Harkiolakis, G., & Sgouras, N. (1998). Symptomatic macromastia: A quality of life evaluation after reduction mammoplasty. *Breast Journal*, 4, 152-155.
- LEVV, NVDVV, & NIVEL (2004). *Smetten (intertrigo): preventie en behandeling. landelijke richtlijn verpleging en verzorging*. Utrecht: LEVV.
- Makki, A. S. & Ghanem, A. A. (1998). Long-term results and patient satisfaction with reduction mammoplasty. *Ann.Plast Surg*, 41, 370-377.
- Marton, K. & Traore, N. (1977). Clinical observations on the use of fluorocort ointment in tropical areas. *Therapia Hungarica*, 25, 29-31.

- Masse, R., Nedelec, J., & Dorval, J. C. (1980). Therapeutic trial of an econazole-triamcinolone combination. *Ouest Medical*, 33, 157-159.
- McMahan, J. D., Wolfe, J. A., Cromer, B. A., & Ruberg, R. L. (1995). Lasting success in teenage reduction mammoplasty. *Ann.Plast.Surg.*, 35, 227-231.
- McMahon, R. (1991). The prevalence of skin problems beneath the breasts of in-patients. *Nurs.Times*, 87, 48-51.
- McMahon, R. (1994). An evaluation of topical nursing interventions in the treatment of submammary lesions. *Journal of Wound Care*, 3, 365-366.
- Mistiaen, P. & Poortvliet, M. (2005). Smetten. In R.Halfens, M. Janssen, J. Meijers, & P. Mistiaen (Eds.), *Landelijke prevalentie meting zorgproblemen: Rapportage resultaten 2005* (pp. 77-86). Maastricht: Universiteit Maastricht.
- Mistiaen, P., Poot, E., Hickox, S., Jochems, C., & Wagner, C. (2004). Preventing and treating intertrigo in the large skin folds of adults: a literature overview. *Dermatol.Nurs.*, 16, 43-57.
- Mistiaen, P., Wagner, C., Bours, G., & Halfens, R. (2003). *Prevalentiemeting van smetten in Nederlandse intramurale zorginstellingen*. Utrecht: NIVEL.
- Miura, Y., Onuki, M., Takahashi, S., Seiji, M., Akihiko, S. A. T. O., Kagawa, S. et al. (1979). A Double-Blind Study on Utility of Econazole Cream in Dermatomycoosis. *Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*, 7, 83-108.
- Moskovitz, M. J., Muskin, E., & Baxt, S. A. (2004). Outcome study in liposuction breast reduction. *Plast.Reconstr.Surg.*, 114, 55-60.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2009). *The guidelines manual*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.
- Nozickova, M., Koudelkova, V., Kulikova, Z., Malina, L., Urbanowski, S., & Silny, W. (1998). A comparison of the efficacy of oral fluconazole, 150 mg/week versus 50 mg/day, in the treatment of tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, and cutaneous candidosis. *Int.J.Dermatol.*, 37, 703-705.
- Otcenasek, M., Pec, J., & Moravcik, P. (1993). [Naftifin--laboratory and clinical experience with a new antimycotic from the allylamine group]. *Casopis Lekaru Ceskych*, 132, 406-409.
- Profirov, D. & Nikiforov, N. (1974). On the antimycotic effect of the Mericleri salt. *Folia Med.(Plovdiv.)*, 16, 143-145.
- Puiatti, P., Cervetti, O., Forte, M., & Zina, G. (1986). Ketoconazole treatment in superficial mycoses. *Drugs Under Experimental and Clinical Research*, 12, 405-407.
- Radovic-Kovacevic, V., Ratkovic, R., & Milenkovic, A. (1990). [Obytin in the treatment of superficial skin mycoses]. *Medicinski Pregled*, 43, 329-331.

- Reiffers, J. (1981). [Clinical report of triclosan, a new topical with antifungicidal and antimicrobial activity (CGP 433--Logamel) (author's transl)]. *Schweizerische Rundschau fur Medizin/Praxis*, 70, 1050-1053.
- Rioja Torrejón, L. F., Pedreño Guerao, F., Deza Rodríguez, P., Benítez Gumá, J., Redondo Camacho, A., & Haro Padilla, J. M. (2006). [Breast hypertrophy. Aesthetic deformity or it must be included in the national health service]. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*, 32, 99-106.
- Rosanove, R. (1967). "Kenacomb" cream in the treatment of intertrigo. *Medical Journal of Australia*, 2, 676-678.
- Scherwitz, C. (1977). [Clinical testing of Econazole skin lotion and cream in dermatomycoses]. *Zeitschrift fur Hautkrankheiten*, 52, 117-125.
- Schindera, I. (1999). Current intertrigo therapy - Treatment results with Hamamelis virginiana. *Forsch.Komplementarmed.Klass.Naturheilkd.*, 6, 31-32.
- Schmidt, P. (1975). Therapeutic experience with CG 3225 polyvalent ointment (Topsym). *Clinical Trials Journal*, 12, 53-59.
- Schnur, P. L., Schnur, D. P., Petty, P. M., Hanson, T. J., & Weaver, A. L. (1997). Reduction mammoplasty: an outcome study. *Plast.Reconstr.Surg.*, 100, 875-883.
- Schwarz, K. J., Much, T., & Konzelmann, M. (1975). [Evaluation of econazol in 594 cases of skin mycosis (author's transl)]. *Dtsch.Med.Wochenschr.*, 100, 1497-1500.
- Shakespeare, V. & Cole, R. P. (1997). Measuring patient-based outcomes in a plastic surgery service: breast reduction surgical patients. *Br.J Plast Surg*, 50, 242-248.
- Siboulet, A. (1976). [Econazole spray-powder in dermo-venereology (authors transl)]. *Schweizerische Rundschau fur Medizin/Praxis*, 65, 977-981.
- Somorin, A. O. (1985). Clinical evaluation of tioconazole in dermatophyte infections. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*, 37, 1058-1061.
- Spector, J. A. & Karp, N. S. (2007). Reduction mammoplasty: A improvement at any size. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 120, 845-850.
- Spector, J. A., Singh, S. P., & Karp, N. S. (2008). Outcomes after breast reduction - Does size really matter? *Annals of Plastic Surgery*, 60, 505-509.
- Szepes, E. & Schneider, I. (1986). Ciclopiroxolamine in the treatment of dermatomycoses. *Mykosen*, 29, 382-386.
- Taube, K. M., Duhr, M., Koepke, M., & Haustein, U. F. (1995). Treatment of fungal infections of the skin with tioconazole. *Zeitschrift fur Dermatologie*, 181, 125-128.
- Thomas, J., Saint-Andre, P., & Cornudet, B. (1971). [Local use of thiabendazole in the treatment of certain superficial mycoses]. *Bull.Soc.Pathol.Exot.Filiales.*, 64, 316-322.

- Vallette, P., Bonerandi, & Sayag, J. (1968). [Stapolidex in dermatology]. *Bulletin de la Societe Francaise de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 75, 490-494.
- Van Duijn, H. J. (2005). Intertrigo. In J.Eekhof, A. Knuistingh Neven, & T. Verheij (Eds.), *Minor ailments in primary care - An evidence based approach* (pp. 63-65). Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg.
- Van Duijn, H. J. & Mulder, J. (1988). Kleine kwalen in de huisartsgeneeskunde: smetten onder de borsten. *Ned Tijdschr Geneeskd JID - 0400770*, 132, 1842-1843.
- Varma, R., Cantrell, W., Werlinger, K., & Elewski, B. E. (2007). A new gel formulation of miconazole nitrate 2% for the treatment of chronic intertrigo. *Cosmetic dermatology*, 20, 43-44.
- Venier, A., Carnevali, P., Alessandrini, A., & Urbani, S. (1982). Controlled clinical trial of a topical formulation of fluocortolone (as privalate and caproate esters) plus chlorquinaldol. *Clinica Europea*, 21, 932-939.
- Vogt, G. (1985). Intertriginous mycosis and its treatment. *Arztliche Kosmetologie*, 15, 178-183.
- Wagner, D. S. & Alfonso, D. R. (2005). The influence of obesity and volume of resection on success in reduction mammoplasty: an outcomes study. *Plast.Reconstr.Surg.*, 115, 1034-1038.
- Wanic, A. (1967). [Therapeutic trials of various skin diseases using chinoline and chinaldine derivatives]. *Zeitschrift fur Haut- und Geschlechtskrankheiten*, 42, 27-32.
- Wurster, J. (1993). Treatment of intertriginous dermatosis and diaper dermatitis with a combination of econazole and zinc oxide. *Ars Medici*, 83, 792-795.

Bijlage 4 CBO methodiek indeling methodologisch bewijs en niveau van conclusies

Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Niveau van conclusie

	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

