

# Welke behandelingen effectief voor molluscum contagiosum?

## Referentie

van der Wouden JC, van der Sande R, Kruithof EJ, et al. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. Cochrane Database Syst Rev 2017, Issue 5. DOI: 10.1002/14651858.CD004767.pub4

## Duiding

Marie-Anne Morren, Dienst huidziekten, Afdeling Kinderdermatologie, UZ Leuven, en Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

## Klinische vraag

Wat is het effect van verschillende behandelingen en beleidsstrategieën voor niet-genitale mollusca contagiosa bij personen zonder immuundeficiëntie?

## Achtergrond

Molluscum contagiosum of parelwratjes is een vaak voorkomende virale huidaandoening. De prevalentie bij kinderen van 0 tot 16 jaar wordt geschat op 3% (1). De aandoening geneest meestal spontaan bij personen zonder immuundeficiëntie. Zo zijn bij kinderen tussen 4 en 15 jaar de letsels na gemiddeld 13,3 maanden verdwenen (2). Behandeling is vaak wenselijk om cosmetische of sociale redenen of om lokale uitbreiding en overdracht van de ziekte tegen te gaan. Curettage en cryotherapie worden momenteel als eerstekeusbehandeling aanbevolen (3).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Skin Group Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, Embase, LILACS; tot 21 juli 2016
- ISRCTN register, ClinicalTrials.gov, Australian New Zealand Clinical Trials Registry, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, EU Clinical Trials Register, Netherlands Trial Register; tot 4 augustus 2016
- Google (met combinatie 'molluscum' en namen van auteurs van relevante studies)
- literatuurlijsten van geïncludeerde studies en overzichtsartikels
- raadplegen van farmaceutische firma's en experts
- geen restrictie in taal of publicatiestatus.

### Geselecteerde studies

- 22 gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) die het effect van een behandeling (zowel fysiek, topisch, systemisch, afwachtende houding) voor molluscum contagiosum onderzochten met een follow-up van 3 tot 28 weken (bij 5 studies >3 maanden); de meeste studies vonden plaats in ziekenhuizen in Noord-Amerika (N=8), Verenigd Koninkrijk (N=5) en Azië (N=8); gemiddeld waren de studies 10 jaar oud.

### Bestudeerde populatie

- 650 patiënten, voornamelijk kinderen en adolescenten (20 tot 379 per studie) met een klinische diagnose van molluscum contagiosum
- exclusie van personen met immuundeficiëntie en seksueel overgedragen molluscum contagiosum.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: klinische genezing (volledige of >90% verdwijning van huidletsels, beoordeeld door een arts) op korte termijn (tot drie maanden na de start van de behandeling)
- secundaire uitkomstmaten: klinische genezing op middellange (3 tot 6 maanden) en lange (>6 maanden) termijn, verbetering (inclusief genezing) op korte, middellange en lange termijn, tijd tot genezing, recidief na 3, 6 en 12 maanden, ongewenste effecten (zoals pijn, blaarvorming, overgevoeligheid, littekens, erosies, pigmentveranderingen), overzetting op andere personen, ziekte-gerelateerde levenskwaliteit.

## Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
  - er was meer klinische genezing op korte termijn met mirte/citroen/essentiële olie dan met vehikel (olijfolie) (RR 17,88 met 95% BI van 1,13 tot 282,72; N=1; n=31); met benzoylperoxide 10%-crème dan met tretinoïne 0,05%-crème (RR 2,20 met 95% BI van 1,01 tot 4,79; N=1; n=30); met natriumnitriet 5% + salicylzuur 5%-crème dan met salicylzuur 5%-crème onder occlusie (RR 3,50 met 95% BI van 1,23 tot 9,92; N=1; n=30)
  - er was minder klinische genezing op korte termijn met imiquimod 5%-crème dan met cryotherapie (RR 0,60 met 95% BI van 0,46 tot 0,78; N=1; n=74) en KOH 10%-oplossing (RR 0,65 met 95% BI van 0,46 tot 0,93; N=2; n=67; I<sup>2</sup>=0%) en met jodiumolie of theeboomolie alleen dan met de combinatie jodiumolie + theeboomolie (resp. RR 0,07 met 95% BI van 0,01 tot 0,50; N=1; n=35 en RR 0,20 met 95% BI van 0,07 tot 0,57; N=1; n=37)
  - er was geen verschil in klinische genezing op korte termijn met imiquimod 5%-crème versus vehikel (N=4; n=850; I<sup>2</sup>=0%), met KOH 5%-oplossing versus NaCl 0,9%-oplossing (N=1; n=20), met KOH 2,5%-oplossing versus KOH 5%-oplossing (N=1; n=25), met KOH 10%-oplossing versus salicylzuur 14% + melkzuur 14%-collodium (N=1; n=33), met KOH 10%-oplossing versus curettage (N=1; n=34) en versus cryotherapie (N=1; n=30), met povidon-jood 10%-oplossing versus salicylzuur 50%-pleister (N=1; n=15), met povidon-jood 10%-oplossing versus povidon-jood 10%-oplossing + salicylzuur 50%-pleister (N=1; n=25), met salicylzuur 50%-pleister versus povidon-jood 10%-oplossing + salicylzuur 50%-pleister (N=1; n=30), met cantharidine 0,7%-crème versus vehikel (N=1; n=29), met salicylzuur 14% + melkzuur 14%-collodium versus curettage (N=1; n=34), met jodiumolie versus theeboomolie (N=1; n=34), met oraal calcarea carbonica versus placebo (N=1; n=20)
- secundaire uitkomstmaten:
  - meer ernstige lokale reacties met imiquimod 5%-crème versus vehikel (N=3; n=27; RR 4,33 met 95% BI van 1,16 tot 1,19, NNH >40).

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat voor geen enkele interventie overtuigend is aangetoond dat ze effectief is voor de behandeling van molluscum contagiosum. Ze vonden bewijs van matige kwaliteit dat topisch imiquimod 5% niet effectiever is dan vehikel voor klinische genezing maar wel leidt tot meer ongewenste reacties op de plaats van aanbrengen. Ze vonden tevens bewijs van hoge kwaliteit dat er geen verschil is tussen de behandelingen op vlak van verbetering op korte termijn en dat er geen verschil is in het aantal algemene ongewenste effecten. Aangezien er geen bewijs is voor het voordeel van één behandeling, blijft het natuurlijke verloop afwachten sterk verdedigbaar om deze aandoening te behandelen.

## Financiering van de studie

National Institute for Health Research, Cochrane Infrastructure funding to the Cochrane Skin Group.

## Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten vermeld.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

De auteurs van deze systematische review raadpleegden zeer veel verschillende databanken. Zelfs Google werd gebruikt. Ze gingen ook op zoek naar (nog) niet gepubliceerde studies en dat leverde 3 extra studies met imiquimod op. Om de klinische homogeniteit te verhogen excludeerde men studies bij patiënten met immuundeficiëntie (zoals HIV-patiënten) en genitale mollusca. Daardoor zijn het vooral kinderen en adolescenten die in de systematische review opgenomen zijn. De selectie van studies, de data-extractie en de beoordeling van het risico van bias gebeurde door twee onafhankelijke auteurs, eventueel aangevuld met een derde auteur wanneer er geen overeenstemming was. Slechts 5 studies hadden een laag risico van bias. Voor de meeste studies kon het risico van bias niet ingeschat worden door onduidelijkheid over concealment of allocation en door selectieve rapportering. In slechts 8 studies werd de toewijzing aan de studiegroepen nauwkeurig beschreven. 11 studies waren dubbelblind. Voor studies die een behandeling met cryotherapie of curettage vergelijken was blinding uiteraard niet mogelijk. De meeste studies waren zeer klein (slechts 5 studies includeerden meer dan 100 patiënten) en hadden een grote **studie-uitval** (tot 50% in 1 studie). Voor de meeste vergelijkingen was er bovendien slechts 1 studie beschikbaar. De meeste resultaten van de meta-analyse zijn dus niet nauwkeurig. Positief is dat de reviewers bij de secundaire uitkomstmaat “verbetering” ook patiënten met volledige genezing optelden om misleidende resultaten te vermijden.

### Interpretatie van de resultaten

Deze update van de review van de Cochrane Collaboration leverde slechts 11 nieuwe studies op. Door de kleinschaligheid van de meeste studies en de methodologische tekortkomingen zijn de conclusies nauwelijks verschillend van die van de vorige review van de Cochrane Collaboration (4). De toevoeging van 3 niet-gepubliceerde studies met een totaal van meer dan 800 deelnemers resulteerde wel in evidentie van matige kwaliteit dat imiquimod 5%-crème niet effectiever is dan placebo maar wel leidt tot meer lokale (ernstige) ongewenste effecten.

Meer dan de helft van de studies vergeleken 2 actieve behandelingen waardoor we het voordeel versus placebo of afwachten onmogelijk kunnen inschatten. Gemiddeld duurt het 13,3 maanden voor mollusca spontaan in resolutie gaan, maar bij 30% van de kinderen is er na 18 maanden en bij 13% na 2 jaar nog geen genezing (2). Bij atopisch eczeem of immuunsuppressie treden soms jarenlang recidieven op, ook op volwassen leeftijd, en is genezing vaak helemaal uitgesloten. Sommige van deze kinderen hebben bovendien meerdere honderden mollusca (deels door auto-inoculatie) met een belangrijke weerslag op de levenskwaliteit (2). Vermits deze virale infectie door contact van persoon tot persoon wordt overgedragen of indirect via besmette kledij, handdoeken of knuffels, ... (5) en aangezien er in elke kleuterklas ook kinderen met atopisch eczeem of (steeds meer) met een immuundeficiëntie aanwezig zijn, is niets doen in veel gevallen niet verantwoord.

Opmerkelijk is dat slechts 2 studies curettage als interventie-arm hadden. Eén studie includeerde slechts 50 patiënten verdeeld over 3 onderzoeksgroepen (curettage, cryotherapie, salicylzuur 14% + melkzuur 14%-collodium) en kon geen verschil in effect aantonen. De resultaten van de andere studie konden niet gebruikt worden omdat de uitkomstmaat ‘het aantal vereiste bezoeken’ niet overeenkwam met de vooropgestelde uitkomstmaten van de reviewers (6). In deze studie zag men wel dat patiënten in de curettagegroep (in vergelijking met 3 topische behandelingen) statistisch significant minder bezoeken nodig hadden en dat er tevens minder ongewenste effecten voorkwamen en de ouders meer tevreden waren. Ook een retrospectieve observationele studie toonde een grote succesratio na een eerste bezoek voor curettage (7). Voor cryotherapie waren slechts 2 kleine studies van lage kwaliteit beschikbaar waaruit we geen conclusies kunnen trekken.

Tot slot, klinisch belangrijke parameters zoals herval, overdracht op andere personen en levenskwaliteit, werden in de meeste studies niet onderzocht.

## Besluit van Minerva

Deze systematische review van de Cochrane Collaboration toont aan dat er een sterk tekort aan bewijs bestaat over het gebruik van vaak voorkomende behandelingen voor molluscum contagiosum bij kinderen en adolescenten zonder immuundeficiëntie. Er bestaat wel voldoende bewijs tegen het gebruik van imiquimod-crème wegens afwezigheid van effect en het voorkomen van ernstige lokale huidreacties. Goed opgezette studies met curettage en cryotherapie zijn dringend nodig.

## Voor de praktijk

De Duodecim-richtlijn raadt aan om parelwrattjes te verwijderen met een speciale tang, een naald of een curette en om bij een angstig kind lokale lidocaïne/prilocaïne-crème 20 tot 30 minuten vóór de ingreep aan te brengen (3). Cryotherapie met vloeibare stikstof zou volgens dezelfde richtlijn een effectief alternatief zijn (3). De effectiviteit van diverse topische of systemische behandelingen voor de behandeling van molluscum contagiosum is onzeker (3). Deze systematische review van de Cochrane Collaboration kan alleen met hoge mate van zekerheid aantonen dat het gebruik van imiquimod afgeraden moet worden.

## Referenties

1. Olsen JR, Gallacher J, Piguët V, Francis NA. Epidemiology of molluscum contagiosum in children: a systematic review. *Fam Pract* 2014;31:130-6. DOI: 10.1093/fampra/cmt075
2. Olsen JR, Gallacher J, Finlay AY, et al. Time to resolution and effect on quality of life of molluscum contagiosum in children in the UK : a prospective community cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:190-5. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)71053-9
3. Molluscum contagiosum (parelwrattjes). Duodecim Medical Publications. Laatste update: 17/05/2009. Laatste review: 25/04/2013.
4. van der Wouden JC, van der Sande R, van Suijlekom-Smit LW, et al. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD004767.pub3
5. Brown J, Janniger CK, Schwartz RA, Silverberg NB. Childhood molluscum contagiosum. *Int J Dermatol* 2006;45:93-9. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2006.02737.x
6. Hanna D, Hatami A, Powell J, et al. A prospective randomized trial comparing the efficacy and adverse events of four recognized treatments of molluscum contagiosum in children. *Pediatr Dermatol* 2006;23:574-9. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2006.00313.x
7. Harel A, Kutz AM, Hadj-Rabia S, Mashiah J. To treat molluscum contagiosum or not-curettage: an effective, well-accepted treatment modality. *Pediatr Dermatol* 2016;33:640-5. DOI: 10.1111/pde.12968