Adaptatie Duodecim richtlijn naar de Belgische zorgcontext:

Verruca Vulgaris

Occlusietherapie, immuunmodulerende therapie en lasertherapie

Charlotte Thysen, Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: dr. Mieke Vermandere, Katholieke Universiteit Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Academiejaar 2015-2017

Abstract

Context: Het betreft een adaptatie van de Finse Duodecim richtlijn 'Verruca Vulgaris'. EBM*Practice*Net voorziet in een elektronisch platform voor EBM richtlijnen en oordeelde dat de Finse richtlijn diende aangepast te worden aan de Belgische zorgcontext.

Onderzoeksvragen: De klinische vragen omtrent de behandeling van verrucae vulgares werden opgesteld door twee onderzoekers. De volgende klinische vragen worden in deze thesis besproken: *"Wat is het effect van occlusietherapie als behandeling bij verrucae vulgares?", "Wat is het effect van immuunmodulerende therapie als behandeling bij verrucae vulgares?"* en *"Wat is het effect van lasertherapie als behandeling bij verrucae vulgares?"*. De klinische vragen *"Wat is de eerste keuze behandeling voor patiënten met verrucae vulgares in de huisartsenpraktijk?", "Wat is het effect van cryotherapie als behandeling bij verrucae vulgares?", "Wat is het effect van bleomycine als behandeling bij verrucae vulgares?"* en *"Wat is het effect van salicylzuur als behandeling bij verrucae vulgares?"* worden behandeld in de thesis van mijn collega Adriaan Verelst.

Methode: Voor de herziening van de Duodecim richtlijn werd de procedure opgesteld door EBM*Practice*Net strikt gevolgd, gebruik makend van de "Adapte Manual and Resource Kit". Er gebeurde een systematische zoektocht naar bestaande richtlijnen in verschillende databanken. Vervolgens werden de gevonden richtlijnen, door elke onderzoeker afzonderlijk, gewaardeerd gebruik makend van het AGREE II-instrument. De weerhouden richtlijn werd nadien beoordeeld op basis van inhoud, courantheid, samenhang en toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext. In de adaptatiefase werd een eerste versie van de geadapteerde aanbeveling opgesteld en goedgekeurd door de leescommissie van EBM*Practice*Net. De laatste fase betrof de implementatiefase waarbij een peer review gebeurde door huisartsen en HAIO's in LOK- en seminariegroepen. Vooraf werd een enquête ingevuld waarbij gepeild werd naar de kennis, de behandelmethoden en het gebruik van EBM richtlijnen. Om meer inzicht te krijgen in de beleving en kennis van de patiënt werd ook een enquête afgenomen bij patiënten. Finaal werd een praktijkconsensus geformuleerd in de eigen opleidingspraktijk.

Resultaten: De uitgebreide literatuurzoektocht leverde na kritische selectie slechts één richtlijn op. Aan de hand van de richtlijn van de British Association of Dermatologists werden de aanbevelingen van de oorspronkelijke Duodecim richtlijn geadapteerd. De geadapteerde richtlijn zal na goedkeuring door de leescommissie integraal beschikbaar zijn via EBM*Practice*Net.

Conclusies: Occlusietherapie wordt niet gesuggereerd als therapie voor verrucae vulgares (GRADE 2B). Lokale applicatie van een imiquimod 5% crème kan gebruikt worden (GRADE 2C). Indien lasertherapie overwogen wordt, suggereert men om een pulsed dye laser te gebruiken (GRADE 2C). Gezien de lage graad van aanbeveling en het lage niveau van bewijskracht is meer gerandomiseerd onderzoek noodzakelijk.

Trefwoorden

ICPC-code: SO3 Wratten
ICD 10: B07.9 Verruca Vulgaris

Contact

charlottethysen@gmail.com

Inhoudstafel

Abstract 2
Inleiding 5
Methodologie 7
Fase 1: Screeningsfase 7
Stap 1: Definiëren van de klinische vragen 7
Stap 2: Zoektocht naar relevante richtlijnen 8
Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen 8
Stap 4: waarderen van de geselecteerde richtlijnen 8
Stap 4.1 Evaluatie van richtlijnen met AGREE II 8
Stap 4.2: Inventariseren van de inhoud van de aanbevelingen 9
Stap 4.3: Waarderen van de aanbevelingen op courantheid 10
Stap 4.4: Waarderen van de aanbevelingen op samenhang 10
Stap 4.5: Waarderen van de aanbevelingen op toepasbaarheid 10
Stap 5: Selectie van de aanbevelingen voor verdere adaptatie 10
Stap 6: Nazicht door de leescommissie 10
Fase 2: Adaptatiefase 11
Stap 7: Eerste versie opmaken 11
Fase 3: Implementatiefase 11
Stap 8: Peer review 11
Stap 9: Formuleren van praktijkconsensus 11
Stap 10: Finaal nazicht door leescommissie 12
Resultaten 13
Fase 1 Screeningsfase 13
Stap 1: Definiëren van klinische vragen 13
Stap 2: Zoektocht naar relevante richtlijnen 14
Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen 14
Stap 4: Waarderen van de geselecteerde richtlijnen 14
Stap 4.1: Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II 14
Stap 4.2 Inventariseren van de inhoud van de aanbevelingen 14
Stap 4.3 Waarderen van de aanbevelingen op courantheid 15
Stap 4.4 Waarderen van de aanbevelingen op samenhang 16
Stap 4.5: Waarderen van de aanbevelingen op toepasbaarheid 20
Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 21
Stap 6: Nazicht door leescommissie 21

Fase 2: Adaptatiefase 21
Stap 7: Eerste versie opmaken 21
Fase 3: Implementatiefase 22
Stap 8: Peer Review 22
Stap 9: Formuleren van praktijkconsensus 27
Stap 10: Finaal nazicht door leescommissie 28
Discussie 29
Conclusie 32
Referenties 33
Bijlagen 35

Inleiding

Wratten zijn goedaardige tumoren van de huid met een grootte die varieert tussen enkele millimeters en centimeters. Ze hebben een bloemkoolachtig aspect en komen meestal voor op de handen en voeten. Wratten ontstaan door een infectie van keratinocyten door het humaan papilloma virus (HPV). Na infectie van de basale laag en klonale proliferatie ontstaat een verdikking van het epidermis en hyperkeratinisatie, die uiteindelijk resulteert in een zichtbare wrat weken of maanden later. Er zijn meer dan 150 verschillende genotypen van HPV beschreven met een classificatie gebaseerd op variatie van het virale DNA. Er bestaan verschillende soorten wratten, ingedeeld naar klinische presentatie en morfologie. De meerderheid van de verrucae vulgares (gewone wratten) worden veroorzaakt door infectie met het HPV type 1, 2, 4, 27 en 57. Verrucae planae (platte wratten) worden veroorzaakt door HPV type 3 of 10. De verrucae plantares zijn wratten die voorkomen op de voetzool. Condylomata accuminata of anogenitale wratten zijn het laatste type wratten dat veroorzaakt wordt door infectie met HPV. In deze thesis zal enkel de gewone wrat of verruca vulgaris besproken worden. (1) (2)

De incidentie van wratten (ICPC-code SO3) in 2013 bedroeg 5,813 per 1000 patiënten in de Belgische huisartsenpraktijk. Wratten komen het meeste voor tijdens de schoolgaande leeftijd. In de leeftijdsgroep tussen 5 en 9 jaar werd dan ook de hoogste incidentie beschreven van 35,424 per 1000 patiënten. Deze cijfers werden verkregen via de INTEGO-databank. (3)

De prognose van wratten is gunstig waarbij ongeveer 60% van de wratten spontaan verdwijnt binnen 2 jaar. (2) Wanneer er toch geopteerd wordt voor behandeling, meestal om esthetische redenen, heeft men een ruime keuze aan mogelijke behandelingen. Er is echter weinig duidelijkheid welke behandeling het meest wetenschappelijk onderbouwd is en het best toegepast wordt. In deze thesis en die van mijn collega Adriaan Verelst zal getracht worden om op deze vraag een antwoord te formuleren.

Deze thesis maakt deel uit van een groter geheel, namelijk de adaptatie van de Finse Duodecim richtlijnen aan de Belgische zorgcontext. Ons eigen EBM*Practice*Net voorziet in een elektronisch platform waarop de deelnemende organisaties hun EBM materiaal beschikbaar kunnen maken voor de Belgische (huis)arts, verpleegkundige of kinesitherapeut. In aanvulling op dit platform is er ook toegang tot de internationale databank met de door de Finse artsenvereniging Duodecim ontwikkelde “EBM guidelines”. De Duodecim richtlijnen werden internationaal geaccrediteerd, maar zijn heden niet allemaal aangepast aan de Belgische zorgcontext. Vanaf 2012 werd er gestart met het stapsgewijs aanpassen van deze richtlijnen aan de Belgische situatie. De Duodecim richtlijn ‘Verruca Vulgaris’ kreeg van de redactie van EBM*Practice*Net een negatieve beoordeling waardoor deze werd doorverwezen voor herziening. Aan de hand van de “Adapte Manual and Resource Kit” adapteerden wij, Charlotte Thysen en Adriaan Verelst, de richtlijn naar onze Belgische zorgcontext. (4) Het uiteindelijke doel van deze thesis is het schrijven van een wetenschappelijk onderbouwde, praktische aanbeveling voor de eerstelijnszorg. Na goedkeuring door de leescommissie van

EBM*Practice*Net zal deze richtlijn dan ook beschikbaar zijn voor alle zorgverleners met toegang tot EBM*Practice*Net. (5)

Methodologie

Voor de adaptatie van de Duodecim richtlijn 'Verruca Vulgaris' werd het handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim richtlijnen op EBM*Practice*Net nauwgezet gevolgd. (5) Dit handboek werd samengesteld aan de hand van de "Adapte Manual Resource Kit". (4) Het adaptatieproces bestaat uit drie verschillende fases, verdeeld in verschillende stappen. De eerste fase, de screeningsfase, werd doorlopen van september 2015 tot april 2016. De adaptatiefase gebeurde in de daaropvolgende periode van april 2016 tot augustus 2016. De laatste fase, de implementatiefase, werd uitgevoerd in de periode van september 2016 tot april 2017. Alle stappen werden zorgvuldig gedocumenteerd in de daarvoor bestemde matrix (zie bijgevoegde USB stick). De aanvraag en goedkeuring van het onderzoeksprotocol door de Ethische Commissie is terug te vinden in bijlage 1 en 2.

Fase 1: Screeningsfase

De Duodecim richtlijn 'Verruca Vulgaris' werd na screening door EBM*Practice*Net weerhouden op basis van inhoudelijke of contextuele afwijkingen met gelijkaardige relevante richtlijnen. De oorspronkelijke richtlijn is terug te vinden in bijlage 3. Het doel van deze eerste fase is het opstellen van praktische en wetenschappelijk correcte aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering toepasbaar in de Belgische zorgcontext. De screeningsfase bestaat uit 5 verschillende stappen waarbij men eerst de scope bepaalt en de PIPOH-elementen opstelt om vervolgens een systematische zoektocht uit te voeren naar relevante nationale en internationale richtlijnen. De gevonden richtlijnen worden gescreend en gewaardeerd waarna beslist wordt of de gevonden richtlijnen gebruikt kunnen worden om de aanbeveling te adapteren.

Stap 1: Definiëren van de klinische vragen

Gezien in de oorspronkelijke richtlijn vooral het thema behandeling aan adaptatie toe was, werden er zeven klinische vragen geformuleerd die verband houden met dit thema. Voor elk van deze klinische vragen werd een PIPOH opgesteld. PIPOH is een acroniem en staat voor:

P: patient population/disease characteristics

I: intervention(s) of interest

P: professionals targeted by the guideline

O: outcomes and endpoints to be taken into consideration

H: healthcare setting and context

De klinische vragen die behandeld werden in dit adaptatieproces zijn:

1) Wat is de eerste keuze behandeling voor patiënten met verrucae vulgares in de huisartsenpraktijk?
2) Wat is het effect van cryotherapie als behandeling bij verrucae vulgares?
3) Wat is het effect van bleomycine als behandeling bij verrucae vulgares?
4) Wat is het effect van salicylzuur als behandeling bij verrucae vulgares?
5) Wat is het effect van occlusietherapie als behandeling bij verrucae vulgares?

6) Wat is het effect van immuunmodulerende therapie als behandeling bij verrucae vulgares?
7) Wat is het effect van lasertherapie als behandeling bij verrucae vulgares?

De laatste 3 klinische vragen zullen besproken worden in deze thesis. Voor de bespreking van de eerste 4 klinische vragen en bijhorende PIPOH-elementen verwijs ik naar de thesis van mijn collega Adriaan Verelst.

Stap 2: Zoektocht naar relevante richtlijnen

Na het formuleren van de PIPOH-elementen en bijhorende klinische vragen werd een zoekstrategie bepaald op basis van de gedefinieerde klinische vragen. De gebruikte MeSH termen zijn: wart(s), verruca (vulgaris), wrat en wratten. Er werd enkel gezocht naar Nederlandstalige en Engelstalige literatuur. Patiënten van alle leeftijden werden geïncludeerd. Er werd gezocht naar richtlijnen verschenen van 1 januari 2000 tot 5 januari 2016. De eindgebruiker betreft een arts in de eerste lijn. Richtlijnen over andere wratten dan verruca vulgaris zoals condylomata accuminata en seborroïsche keratose werden niet geïncludeerd.

Allereerst werd de GIN-databank geraadpleegd op zoek naar al bestaande richtlijnen. Deze databank bevat richtlijnen van 93 organisaties verspreid over 46 landen. Nadien werden de NGC database, de NHS guideline finder en de Tripdatabase geraadpleegd. Aanvullend werd er gezocht op Belgische sites naar EBM publicaties. De doorzochte databases zijn: Minerva, Farmaka, Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV), Belgisch Centrum voor Therapeutische Informatie (BCFI) en Federale Overheidsdienst (FOD) Gezondheidszorg. Ook via de website van NHG (Nederlands Huisartsen Genootschap) en Domus Medica werd gezocht naar al bestaande richtlijnen.

Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen

Elke gevonden richtlijn werd door beide onderzoekers onderworpen aan een snelle screening aan de hand van de titel en het abstract. Indien de richtlijn een mogelijk antwoord bood op één van de klinische vragen werd deze weerhouden. Er werden 6 publicaties geselecteerd waarvan er meteen 3 uitgesloten werden en uiteindelijk 3 richtlijnen voor verdere evaluatie werden weerhouden.

1) Folmer H. Wratten farmacotherapeutische richtlijn. Nederlands Huisartsen Genootschap 2003.
2) Sterling J.C. ; Gibbs S.; Haque Hussain S.S.; Mohd Mustapa M.F.; Handfield-Jones S.E. British Association of Dermatologists' Guidelines for the Management of Cutaneous Warts 2014. The British Journal of Dermatology. 2014;171(4):696-712.
3) Warts Clinical Guidance. Primary Care Dermatology Society.2012. Beschikbaar via: http://www.pcds.org.uk/clinical-guidance/warts. Geraadpleegd 2016 januari 5.

Stap 4: waarderen van de geselecteerde richtlijnen

Stap 4.1 Evaluatie van richtlijnen met AGREE II

Elke geselecteerde richtlijn werd door beide onderzoekers afzonderlijk gewaardeerd aan de hand van het AGREE II-instrument. Het AGREE II-instrument werd ontwikkeld om de kwaliteit van richtlijnen te

bevorderen. Het is een hulpmiddel om de transparantie en de methodologie van de richtlijnontwikkeling te beoordelen. Het AGREE II-instrument bestaat uit 23 items verdeeld over 6 domeinen. Deze domeinen zijn: onderwerp en doel, de betrokkenheid van de belanghebbenden, methodologie, helderheid en presentatie, toepassing en onafhankelijkheid van de opstellers. Elk van de 23 items kreeg afzonderlijk een score op een schaal van 1 tot 7 (1: zeer oneens en 7: zeer eens). (6) Deze scores werden nadien per richtlijn bekeken en vergeleken waarna bij afwijkende scores tussen beide onderzoekers de score door consensus werd aangepast. Uiteindelijk werd enkel de richtlijn van de British Association of Dermatologists weerhouden om te gebruiken in het verdere adaptatieproces. (4)

Stap 4.2: Inventariseren van de inhoud van de aanbevelingen

Voor elke klinische vraag werden de aanbevelingen uit de geselecteerde richtlijn neergeschreven in de matrix. Om het niveau van bewijskracht en de graad van aanbeveling toe te lichten werd er gebruikt gemaakt van GRADE (figuur 1) . Zowel de aanbevelingen als de bijhorende onderliggende evidentie als de gegeven graad van aanbeveling werden op overzichtelijke wijze gedocumenteerd in de matrix.

Graden van aanbeveling		**Voordelen vs nadelen en risico's**	**Methodologische kwaliteit van de studies**	**Implicaties**
1 A	Sterke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan toegepast worden bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
1 B	Sterke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies	
1 C	Sterke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht		Observationele studies of case studies	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere bewijskracht beschikbaar komt *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
2 A	Zwakke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen afhankelijk van omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*
2 B	Zwakke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie van observationele studies	
2 C	Zwakke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht	Onzekerheid over voor- of nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk	Observationele studies of case studies	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*

Figuur 1: GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Bron: (5)

Stap 4.3: Waarderen van de aanbevelingen op courantheid

Om de aanbevelingen te waarderen op courantheid werd er gekeken naar de publicatiedatum van de gebruikte literatuur. Er werd gezocht naar een update van de gevonden richtlijn. Gezien deze een recente publicatiedatum betrof, was er geen update beschikbaar. Nadien werd er gezocht naar andere artikels (systematic reviews, meta-analyses, RCT's, non-RCT's) verschenen na de publicatiedatum van de weerhouden richtlijn. Deze zoektocht gebeurde in december 2015 met als uiterlijke datum 5 januari 2016 en verliep op de wijze zoals beschreven in het handboek voor adaptatie van Duodecim richtlijnen waarbij gezocht werd via de watervalprocedure. (5) De Cochrane database werd als eerste doorzocht waarna gezocht werd via MEDLINE. Voor de start van de zoektocht werden de PICO-elementen bepaald (Patient, Intervention, Comparison, Outcome).

Stap 4.4: Waarderen van de aanbevelingen op samenhang

Om de aanbevelingen te waarderen op samenhang werd de zoekstrategie en focus van de klinische vraag bekeken. Ook de samenhang tussen de geselecteerde evidentie en de samenvatting en interpretatie van de auteurs werd geëvalueerd. Als laatste werd de samenhang tussen de interpretatie van de evidentie en de geformuleerde aanbeveling aan een evaluatie onderworpen.

Stap 4.5: Waarderen van de aanbevelingen op toepasbaarheid

Als laatste stap in het waarderen van de aanbevelingen werd elke aanbeveling afzonderlijk beoordeeld op de toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext. De factoren die werden besproken zijn de doel- en patiëntengroep, alsook de verwachtingen en voorkeuren van de patiënten, de organisatie van de Belgische praktijk en eventuele culturele conflicten die de implementatie zouden kunnen bemoeilijken.

Stap 5: Selectie van de aanbevelingen voor verdere adaptatie

In deze stap werden de gevonden aanbevelingen bekeken en vergeleken met de meer recente literatuur. Er werd beslist of de aanbeveling al dan niet geadapteerd diende te worden. Alle informatie werd nauwkeurig genoteerd in de matrix.

Stap 6: Nazicht door de leescommissie

Als tussentijdse controle werd de matrix na het doorlopen van voorgaande stappen op 30 juni 2016 verstuurd ter nazicht door de leescommissie van EBM*Practice*Net . Op 2 september 2016 ontvingen we de goedkeuring voor verdere adaptatie. De feedback van de leescommissie is terug te vinden in bijlage 4.

Fase 2: Adaptatiefase

Stap 7: Eerste versie opmaken

De aanbevelingen geformuleerd in de oorspronkelijke Duodecim richtlijn werden vergeleken met de weerhouden aanbevelingen. Indien de aanbevelingen van de weerhouden richtlijn sterk verschilden met die van de oorspronkelijke richtlijn werd de tekst in de Duodecim richtlijn herschreven.

Fase 3: Implementatiefase

Stap 8: Peer review

De richtlijn werd voorgelegd in twee verschillende LOK-groepen en twee verschillende seminariegroepen. Ik stelde de richtlijn voor in zowel de LOK-groep waaraan mijn praktijkopleider dr. Eva De Meyer is verbonden als in mijn eigen seminariegroep te Berlaar met dr. Annemie Dom als stagecoördinator. De voorstelling in de LOK-groep gebeurde op 14 december 2016 en de voorstelling in de seminariegroep gebeurde op 10 januari 2017. Mijn collega Adriaan Verelst stelde de richtlijn voor op 8 maart 2017 in de LOK-groep te Mechelen en op 7 maart 2017 in zijn seminariegroep te Mechelen met dr. Stijn Festraets als stagecoördinator. Vooraleer de richtlijn door de onderzoekers werd voorgesteld door middel van een korte presentatie werd aan de aanwezige artsen en HAIO's een enquête voorgelegd. Deze enquête peilde zowel naar hun huidige kennis over de behandeling van verrucae vulgares als naar de door hen toegepaste behandelmethoden en beschikbare behandelopties. De enquête is terug te vinden in bijlage 5. De ingevulde antwoordformulieren en de powerpointpresentatie zijn voor inzage beschikbaar bij de onderzoekers.

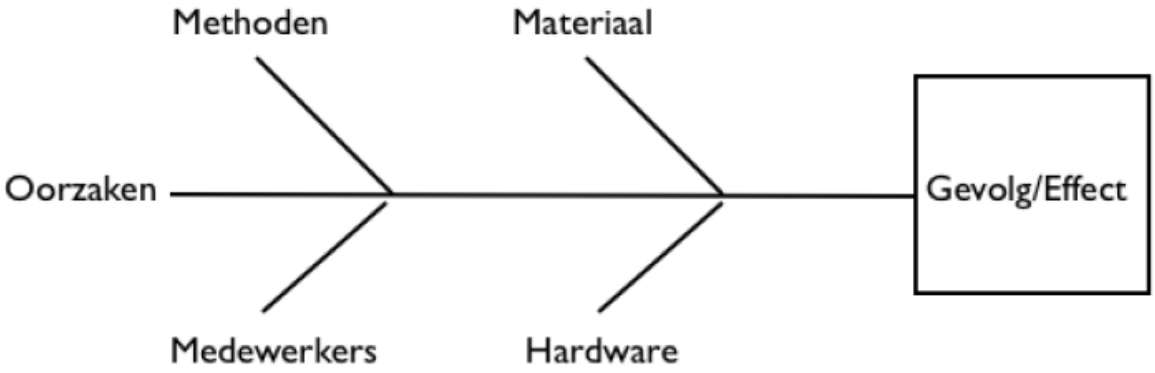
Gezien in de gevonden publicaties de beleving van de patiënten weinig aan bod kwam, werd er nog een bijkomende enquête uitgevoerd. De enquête gebeurde zowel in de solopraktijk[1] waar Adriaan Verelst werkzaam is als in de groepspraktijk[2] waar Charlotte Thysen werkt. Gedurende de periode van 1 januari 2017 tot 31 maart 2017 werd aan alle patiënten die op consultatie kwamen omwille van een verruca vulgaris gevraagd om de enquête in te vullen. In het geval van een minderjarige patiënt werd aan de ouder gevraagd om de enquête in te vullen. Elke persoon die deelnam aan het onderzoek ondertekende een informed consent formulier. De enquête en het informed consent formulier zijn terug te vinden in bijlage 6 en 7. De ingevulde antwoordformulieren zijn beschikbaar voor inzage bij de onderzoekers.

Stap 9: Formuleren van praktijkconsensus

In de laatste stap van de implementatiefase werd getracht een consensus te formuleren binnen de eigen praktijk voor de behandeling van verrucae vulgares. Aan de hand van een casus werd gepeild naar de huidige aanpak van de vier artsen van de opleidingspraktijk waar ik werkzaam ben. Nadien werd de richtlijn

[1] Dr. Weymans, Damstraat 51, 1982 Zemst
[2] Dr. Van Paemel, Dr. Winkelmans, Dr. Hofmans, Dr. De Meyer, Sint-Katelijnestraat 75, 2800 Mechelen

voorgelegd en bekeken waar er werd afgeweken van de richtlijn. Er werd gezocht naar eventuele barrières voor het correct uitvoeren van de richtlijn. Tijdens deze laatste toetsing werd gebruik gemaakt van het visgraat- of ishikawadiagram zoals hieronder in figuur 2 afgebeeld.



Figuur 2: Visgraatdiagram

Stap 10: Finaal nazicht door leescommissie

Na het verwerken van de resultaten van de enquêtes en de praktijkconsensus werd het voorstel tot adaptatie van de oorspronkelijke aanbeveling een laatste maal voorgelegd aan de leescommissie van EBM*Practice*Net.

Resultaten

Fase 1 Screeningsfase

Stap 1: Definiëren van klinische vragen

In samenspraak met Nicolas Delvaux formuleerden we 7 klinische vragen die verband hielden met het thema behandeling. Voor elk van deze klinische vragen werd een PIPOH opgesteld met bijhorende inclusie- en exclusiecriteria. Hieronder worden de klinische vragen en PIPOH-elementen beschreven die behandeld worden in deze thesis.

Klinische vraag 5: Wat is het effect van occlusietherapie als behandeling bij verrucae vulgares?

PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Patiënten met verrucae vulgares in de huisartsenpraktijk	Patiënten met andere types wratten
Interventions	Occlusietherapie	
Professionals	Huisarts	Specialist
Outcomes	Het verdwijnen van verrucae	
Healtcare Setting	Huisartsenpraktijk	2de en 3de lijn

Klinische vraag 6: Wat is het effect van immuunmodulerende therapie als behandeling bij verrucae vulgares?

PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Patiënten met verrucae vulgares in de huisartsenpraktijk	Patiënten met andere types wratten
Interventions	Immuunmodulerende therapie	
Professionals	Huisarts	Specialist
Outcomes	Het verdwijnen van verrucae	
Healtcare Setting	Huisartsenpraktijk	2de en 3de lijn

Klinische vraag 7: Wat is het effect van lasertherapie als behandeling bij verrucae vulgares?

PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Patiënten met verrucae vulgares in de huisartsenpraktijk	Patiënten met andere types wratten
Interventions	Laser	
Professionals	Huisarts	Specialist
Outcomes	Het verdwijnen van verrucae	
Healtcare Setting	Huisartsenpraktijk	2de en 3de lijn

Voor de bespreking van de overige 4 klinische vragen en bijhorende PIPOH-elementen verwijs ik naar de thesis van mijn collega Adriaan Verelst.

Stap 2: Zoektocht naar relevante richtlijnen

De zoektocht zoals hoger beschreven in het onderdeel methodologie gebeurde in december 2015 en uiterlijk op 5 januari 2016. De gebruikte MeSH-termen zijn: wart, warts, verruca, verruca vulgaris, wrat en wratten. De MeSH-term warts leverde meer dan 4000 hits op. Voor de gedetailleerde informatie betreffende de geconsulteerde databanken, het bijhorende aantal opgeleverde hits en de exacte datum van zoektocht per databank verwijs ik naar de matrix.

Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen

Na een ruwe selectie op basis van titel en abstract werden 6 artikels weerhouden waarvan er 3 werden geëxcludeerd gezien het in twee gevallen om een clinical guideline ging en één artikel geen richtlijn betrof maar een systematic review. De weerhouden richtlijnen voor verder gebruik in het adaptatieproces zijn:

1) Folmer H. Wratten farmacotherapeutische richtlijn. Nederlands Huisartsen Genootschap 2003.
2) Sterling J.C. ; Gibbs S.; Haque Hussain S.S.; Mohd Mustapa M.F.; Handfield-Jones S.E. British Association of Dermatologists' Guidelines for the Management of Cutaneous Warts 2014. The British Journal of Dermatology. 2014;171(4):696-712.
3) Warts Clinical Guidance. Primary Care Dermatology Society.2012. Beschikbaar via: http://www.pcds.org.uk/clinical-guidance/warts. 2012 Geraadpleegd 2016 januari 5.

Stap 4: Waarderen van de geselecteerde richtlijnen

Stap 4.1: Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II

Elk van de drie weerhouden richtlijnen werd gewaardeerd aan de hand van het AGREE II-instrument. De volledige score en bijhorende opmerkingen van de drie richtlijnen zijn terug te vinden in bijlage 8. Beide onderzoekers kenden een lage score toe aan de farmacotherapeutische richtlijn van NHG. Voornamelijk de zoekstrategie en toepasbaarheid kregen een lage score. Deze richtlijn werd dan ook niet weerhouden voor verder gebruik in het adaptatieproces. De richtlijn die ontwikkeld werd door de British Association of Dermatologists (BAD) kreeg van beide onderzoekers een hoge score en werd dan ook geselecteerd voor verdere adaptatie. De Clinical Guidance Warts van de Primary Care Dermatology Society (PCDS) werd als laatste beoordeeld. Het betrof hier na bespreking geen bruikbare richtlijn en kreeg bijgevolg ook een zeer lage score waardoor enkel de richtlijn van de BAD werd gebruikt in het verdere adaptatieproces.

Stap 4.2 Inventariseren van de inhoud van de aanbevelingen

<u>Klinische vraag 5: occlusietherapie</u>

De aanbeveling zoals beschreven in de richtlijn van de BAD luidt als volgt: "*Although occlusion therapy may be used in practice, further study is needed before these can be recommended*". Er werd geen graad van aanbeveling toegekend omwille van onvoldoende evidentie. (2) De verklaring van de letter- en cijfercode

voor de graad van aanbeveling en het niveau van bewijskracht zoals gebruikt in de BAD richtlijn is terug te vinden in bijlage 9. Deze methode verschilt van het GRADE-systeem.

Klinische vraag 6: immuunmodulerende therapie

De aanbeveling over het gebruik van imiquimod zoals beschreven in de richtlijn van de BAD luidt als volgt: "*a 5% cream twice daily for up to 6 months*". Er werd een graad van aanbeveling D en een niveau van bewijskracht 3 toegekend. (2)

De aanbeveling over het gebruik van contact immunotherapie zoals beschreven in de richtlijn van de BAD luidt als volgt: *"After initial sensitization, DPC or SADBE at strenght appropriate for patient, applied drom twice weekly to every 3 weeks for 3-6 months*". Er werd een graad van aanbeveling C en een niveau van bewijskracht 2+ toegekend. (2)

Er werd geen aanbeveling geformuleerd over het gebruik van intralesionale immunotherapie, H2-receptor antagonisten, zink oxide en zink sulfaat omwille van onvoldoende evidentie.

Klinische vraag 7: lasertherapie

De aanbeveling zoals beschreven in de richtlijn van de BAD luidt als volgt: "*Cohort studies have reported patient clearance rates with PDL of 32–75%. Pulsed-dye laser after paring and/or SA pretreatment. Two to four treatments at 7-10 J cm -2 are usualy needed*". Er werd een graad van aanbeveling C en een niveau van bewijskracht 2+ toegekend. (2)

Stap 4.3 Waarderen van de aanbevelingen op courantheid

Er werd geen update gevonden van de richtlijn geschreven door de BAD. De update van de richtlijn is gepland voor 2019. (2) Er werd naar andere bijkomende relevante artikels gezocht aan de hand van de watervalprocedure zoals hierboven beschreven. Voor de start van de systematische zoektocht werd voor elke klinische vraag een PICO opgesteld, die hieronder wordt weergegeven.

Klinische vraag 5: occlusietherapie

P: Patiënten met verruca vulgaris
I: Occlusietherapie
C: Geen behandeling, spontaan verloop
O: Verdwijnen van de verruca

Eén systematic review werd weerhouden voor gebruik in het verdere adaptatieproces. Het betreft een artikel verschenen in British Medical Journal (BMJ) met als klinische vraag: 'wat zijn de effecten van de behandelingen voor (niet-genitale) wratten?'. (7) Bij verder nazicht werden 2 RCT's besproken die reeds werden beschreven in de richtlijn van de BAD.

Klinische vraag 6: immuunmodulerende therapie

P: Patiënten met verruca vulgaris
I: Immunotherapie
C: Geen behandeling, spontaan verloop
O: Verdwijnen van de verruca

Klinische vraag 7: lasertherapie

P: Patiënten met verruca vulgaris
I: Lasertherapie
C: Geen behandeling, spontaan verloop
O: Verdwijnen van de verruca

Er werd één systematic review (8) weerhouden die 35 studies (5 RCT's, 25 cohortstudies, 3 case series en 2 case reports) vergeleek en een clearance rate beschrijft van 47%-100% met lasertherapie. De auteurs concludeerden dat van alle besproken lasers de pulsed dye laser het minste neveneffecten had. Ze halen ook aan dat er meer onderzoek nodig is naar het gebruik lasertherapie in de behandeling van verrucae vulgares.

Stap 4.4 Waarderen van de aanbevelingen op samenhang

Klinische vraag 5: occlusietherapie

Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?

Ja, de auteurs beschrijven uitvoerig hun zoekstrategie in een bijlage. Via Pubmed werd gezocht met de volgende termen: "occlusion therapy OR duct tape OR zinc oxide [MeSH Terms] OR zinc oxide". De combinaties zijn te raadplegen in de bijlage. Er werd gezocht naar literatuur tussen januari 1999 en maart 2014. Enkel Engelstalige literatuur werd weerhouden. Er werd gezocht naar meta-analyses, randomized controlled trials (RCT's) en non-RCT's, case series, case reports en open studies. De volgende databases werden gebruikt: Pubmed, Embase, Medline .

Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?
De geselecteerde evidentie komt uit 4 artikels.

De evidentie wordt beschreven in de richtlijn doch bij de geselecteerde evidentie van de prospectieve RCT van Focht et al is de beschrijving anders te interpreteren. (9) De auteurs vermelden '*a single wart in each of 61 children was treated with either light cryotherapy or common silver duct tape …*' . Het betreft echter 51 patiënten met een leeftijd tussen 3 en 22 jaar die deelnamen aan de volledige studie. De gemiddelde leeftijd bedraagt weliswaar 8,7 (SD 4,2) jaar bij de groep die behandeld werd met cryotherapie en 9,1 (SD 4,4) jaar bij de groep die behandeld werd met duct tape. Een effect van 60% bij cryotherapie en 85% bij duct tape werd beschreven met een statisch significant voordeel (P=0,054) ten opzichte van duct tape. Patiënten werden maximum 2 maanden gevolgd. Een belangrijke beperking van de studie is dat de patiënten eens de wrat verdwenen was minder makkelijk op controle kwamen. Vooral in de groep die behandeld werd met

duct tape verliep de opvolging minder goed. De onderzoekers baseerden zich op de informatie over het verdwijnen van de wrat verkregen na telefonisch contact met de ouders.

Ook in het artikel van De Haen et al blijkt het om een RCT met 103 Nederlandse schoolkinderen te gaan in plaats van 100 kinderen zoals beschreven in de samenvatting van de evidentie in de richtlijn. (10) In deze placebo RCT verdween na 6 weken 16% van de wratten in de duct tape groep en 6% in de placebogroep (likdoorn pleister). Occlusietherapie had in deze studie een discreet doch statisch niet-significant effect op het verdwijnen of verkleinen van de diameter van de wrat.

In het artikel van Wenner R. et al wordt er geen significant verschil beschreven tussen duct tape en placebo (moleskin). (11) Het betrof een double-blind controlled clinical intervention trial bij 90 volwassenen. 21% in de behandelgroep en 22% in de placebogroep. Dit komt overeen met de beschrijving in de richtlijn: *"…clearance rates were approximately 20% in both groups."*

De auteurs vatten de evidentie als volgt samen: "*Although these studies have not confirmed a definite effect of occlusion on warts, there is the possibility that an effect may occur in children. Many other topical treatments for warts may include some form of occlusion, and the role of this part of treatment is yet to be clarified.*" Voor het vermoedelijk positieve effect bij gebruik van duct tape bij kinderen baseren zij zich dus op het artikel van Focht et al. Er werd echter geen significant verschil beschreven in het artikel van De Haen et al bij 100 kinderen (placebo vs duct tape).

Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling? Er wordt geen aanbeveling geformuleerd betreffende het gebruik van occlusietherapie gezien er onvoldoende bewijs is. Dit ligt in de lijn met de samenvatting van de evidence dat de geciteerde studies geen duidelijk effect kunnen aantonen.

<u>Klinische vraag 6: immuunmodulerende therapie</u>

Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?

Ja, de auteurs beschrijven uitvoerig hun zoekstrategie in een bijlage. Via Pubmed werd gezocht met de volgende termen " Immunotherapy [MeSH Terms] OR Immunotherapy [EMB Terms] OR immunotherapy" "(intralesional pre/0 candida) OR dinitrochlorobenzene OR diphencyprone OR(diphenyl pre/0 cyclopropanol)". De combinaties zijn te raadplegen in de bijlage. Er werd gezocht naar literatuur tussen januari 1999 en maart 2014. Enkel Engelstalige literatuur werd weerhouden. Er werd gezocht naar meta-analyses, randomized controlled trials (RCT's) en non-RCT's, case series, case reports en open studies. De volgende databases werden gebruikt: Pubmed, Embase en Medline.

Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?

Imiquimod

Imiquimod wordt gebruikt voor de behandeling van genitale en peri-anale wratten. Er worden geen RCT's beschreven, enkel 2 open label studies en 2 case reports. In de richtlijn wordt vermeld: "*However, two open-label studies have shown >50% clearance of warts, firstly in 76% of patients when imiquimod was applied twice daily for a maximum of 24 weeks,...".* Er wordt verwezen naar het artikel van Grussendorf-Conen et al. (12) Het is belangrijk op te merken dat bij slechts 27% van de onderzochte personen de wrat volledig verdween. Bij 49% van de onderzochte populatie verkleinde de wrat met meer dan 50% van zijn oorspronkelijke grootte. In de open label studie van Hengge UR et al werd een clearance beschreven van 56%. Van de 50 geïncludeerde patiënten vertoonden 15 patiënten een volledige verdwijning van de wrat. 13 patiënten vertoonden een reductie van meer dan 50% en dit na 9,5 weken behandeling. (13) In de richtlijn wordt beschreven dat imiquimod onder occlusie geen bijkomend positief effect lijkt te hebben. Er wordt verwezen naar een open label studie van 40 patiënten (imiquimod + duct tape vs petrolatum + duct tape) waarbij een clearance van 40% wordt gezien in de imiquimod+duct tape groep ($P<0,05$). (14) Er wordt geen vergelijking gemaakt tussen imiquimod+duct tape en imiquimod zonder duct tape. De auteurs nemen aan dat er geen bijkomend positief effect is. Verdere RCT's hieromtrent zijn noodzakelijk. Daarnaast worden er ook twee case reports vermeld die het effect van imiquimod in zowel immuuncompetente als immuungecompromiteerde patiënten beschrijven. (15) (16) Imiquimod heeft een aanvaardbaar neveneffecten profiel met als meest frequent beschreven nevenwerking matige tot milde lokale pijn. (2)

Contactimmunotherapie

Een 8-jaar retrospectieve review van 48 patiënten met palmoplantaire wratten behandeld met DPC (diphenylcyclopropenone/diphencyprone) beschrijft een 88% clearance van alle wratten. De gemiddelde duur van behandeling was 5 maanden. Er werd geen herval gezien in een follow up periode van gemiddeld 2 jaar bij 25 patiënten. In de samenvatting wordt niet vermeld dat 56% van de patiënten nevenwerkingen rapporteerden. (17) Een gelijkaardige review over 7 jaar toonde een clearance van 87,7%. Patiënten werden gemiddeld 5 keer behandeld over een periode van 6 maanden. Ook hier wordt in de samenvatting niet vermeld dat meer dan 30% van de patiënten nevenwerkingen (jeuk, blaarvorming, eczemateuze reactie) vertoonden. (18)

Opvallend is dat de richtlijn een studie vermeldt met 443 volwassenen en kinderen die gedurende maximaal 10 weken werden behandeld met SADBE (squaric acid dibutyl ester). Het artikel waar in de referentie naar wordt verwezen betreft echter een studie van 188 kinderen (2jaar-16 jaar oud) die 2 keer per week met een maximum van 10 weken werden behandeld. 84% van de 148 kinderen die aan de hele studie deelnamen, toonde een complete resolutie en 16% toonde geen respons. (19)

Een retrospectieve review beschreef dat topisch trichloorazijnzuur 50% in combinatie met SADBE immunotherapie de clearance rate zou kunnen verbeteren. (20) Dit artikel is helaas niet beschikbaar voor verder nazicht.

De neveneffecten van SADBE en DPC die beschreven worden in de richtlijn zijn onder andere erytheem, desquamatie, oedeem, jeuk, milde brandwonden en urticaria. Andere allergenen zoals de producten die gebruikt worden voor immunisatie waaronder Bacillus Calmette-Guérin (topisch) of het mazelenvaccin (intralesionaal) zijn voorgesteld als nieuwe mogelijke therapieën. Een studie van 80 kinderen (BCG versus placebo: fysiologische zoutoplossing) toonde een significant verschil met een clearance rate van 65% in de BCG-groep. (21)

Intralesionale immunotherapie, H2-receptor antagonisten, zink oxide, zink sulfaat en andere systemische immunotherapie (IFN, Immunoglobulin, valaciclovir) worden ook beschreven als mogelijke behandelopties. Er worden meerdere artikels geciteerd doch zijn er vaak geen RCT's die het effect bewijzen waardoor er ook geen aanbeveling wordt geformuleerd. De bewijskracht is laag en er is nood aan nieuwe studies om het effect van deze behandelingen te bewijzen.

Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?

De aanbeveling voor imiquimod krijgt een strength of recommendation D en luidt als volgt: *" A 5% cream twice daily for up to 6 months."* Gezien er geen RCT's werden gevonden en enkel open label studies en case reports (met een positief effect op het verdwijnen van de wratten) is de strength of recommendation laag.

De aanbeveling voor contact immunotherapie krijgt een strength of recommendation C en luidt als volgt: *" After initial sensitization, DPC or SADBE at strength appropriate for patient, applied from twice weekly to every 3 weeks for 3-6 months."* De auteurs formuleren deze aanbeveling aan de hand van de eerste 2 beschreven retrospectieve reviews. (17) (18) Er wordt in de aanbeveling enkel verwezen naar 2 retrospectieve reviews over DPC en niet over SADBE. Ondanks het significant effect van BCG zoals beschreven in de samenvatting wordt hier in de aanbeveling geen melding van gemaakt.

<u>Klinische vraag 7: lasertherapie</u>

Is er consistentie tussen de zoekstrategie en de klinische vraag?

In het bijgevoegde document is geen zoekstrategie beschreven specifiek voor pulsed dye laser of andere lasertherapie.

Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?

De geselecteerde evidentie komt uit 11 artikels.

Pulsed dye lasertherapie (PDL) wordt beschreven als de meest gebruikte lasertherapie. Het behandelprotocol (pulsduur, fluentie, spot size, aantal trillingen en duur van de behandeling) verschilt echter tussen de verschillende studies wat het moeilijk maakt om de effectiviteit te beoordelen. Eén RCT vond geen significant verschil in de behandeling met PDL, cryotherapie of cantharidine. (22) Deze RCT is niet volledig beschikbaar via Pubmed voor nazicht. Drie cohort studies met zowel volwassenen als kinderen hebben een clearance aangetoond met PDL tussen 32 en 75%. (23) (24) (25) Case series van 142 patiënten met meer dan 700 wratten hebben een clearance van 93% aangetoond na gemiddeld 2,5 behandelingen. (26) Dit artikel is helaas niet beschikbaar en kon bijgevolg niet nagekeken worden.

Een Turkse studie wordt beschreven in de BAD richtlijn waarbij 19 patiënten met in totaal 66 wratten behandeld worden met ofwel PDL en salicylzuur of enkel PDL. Een voorbehandeling door middel van applicatie van salicylzuur 30% gedurende 5 dagen gevolgd door PDL gaf een snellere clearance (2,2 sessies in de salicylzuur-PDL groep en 3,1 in de PDL-groep met $P< 0,05$) met een gelijkaardige proportie van patiënten die beantwoorden aan de behandeling. Wat niet vermeld wordt in de BAD richtlijn is dat het verschil tussen de 2 groepen aan het einde van de vijfde behandeling niet statisch significant was. (27)

Twee studies die PDL gebruikten gevolgd door intralesionale bleomycine toonden een clearance van 60-89%. Het betreft kleine case series met 10 en 20 patiënten. (28) (29)

Het verdwijnen van de wratten is afhankelijk van verschillende factoren waaronder de locatie van de wrat en de duur. Palmaire en periunguale wratten verdwijnen makkelijker dan plantaire wratten. (24) (25) (30)

De meest voorkomende neveneffecten van een PDL-therapie zijn lokale pijn, hemorragische bullae, pigmentverandering en verlittekening. De richtlijn van BAD stelt dat PDL goed wordt verdragen door kinderen, waarbij wordt verwezen naar 2 cohortstudies met enkel kinderen. (25) (31)

CO2 laser, neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd:YAG), Er:YAG, infrared and potassium titanyl phosphate laser werden ook gebruikt in een klein aantal cohort studies. De grootste cohortstudie toonde een 96% clearance van recalcitrante gewone, palmoplantaire en perinunguale wratten in 369 patiënten behandeld met Nd:YAG laser. De auteurs van de BAD vermelden niet dat 82% lokale pijn rapporteert tijdens de behandeling. (32)

Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling? De aanbeveling luidt als volgt: "*Pulsed-dye laser after paring and/or SA pretreatment. Two to four treatments at 7-10J Cm^{-2} are usually needed.*" (23) (24) (25) Er wordt verwezen naar 3 cohortstudies bij volwassenen en kinderen. Ondanks de hoge clearance rate wordt het gebruik van een Nd:YAG laser niet aanbevolen.

Stap 4.5: Waarderen van de aanbevelingen op toepasbaarheid

Klinische vraag 5: Wat is het effect van occlusietherapie als behandeling voor verrucae vulgares?

Occlusietherapie kan toegepast worden binnen de Belgische zorgcontext. Het materiaal is beschikbaar in ons land en het nevenwerkingsprofiel is laag. Er is echter nog verder onderzoek nodig naar het effect van occlusietherapie gezien de lage graad van evidentie.

Klinische vraag 6: Wat is het effect van immuunmodulerende therapie als behandeling voor verrucae vulgares?

Niet alle immuunmodulerende therapie is voorhanden in België. Imiquimod (Aldara®) is beschikbaar in België. De kostprijs bedraagt 63,39 euro voor 12 zakjes van 250mg. Milde tot matige pijn wordt beschreven bij het gebruik van imiquimod. Slechts één studie includeerde 3 pediatrische patiënten. (15) Imiquimod wordt in de richtlijn van de BAD niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen. Het gebruik van contactimmunotherapie (DPC en SADBE) is eerder voorbehouden voor gebruik in de tweede lijn dan in de huisartsenpraktijk. Ook omwille van het hoge nevenwerkingsprofiel en de inconsistentie tussen de samenvatting van de evidentie en de formulering van de aanbeveling, zal de aanbeveling uit de richtlijn van de BAD niet overgenomen worden. Er zal geen nieuwe aanbeveling omtrent contactimmunotherapie geformuleerd worden.

Klinische vraag 7: Wat is het effect van lasertherapie als behandeling van verrucae vulgares?

Lasertherapie kan toegepast worden binnen de Belgische zorgcontext. De arts dient echter te beschikken over de noodzakelijke dure apparatuur en dit is in de meeste huisartsenpraktijken niet het geval. Het nevenwerkingsprofiel is minder gunstig met het ontstaan van hemorragische bullae, verlittekening, lokale pijn en pigmentverandering.

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Er werd geen Belgische EBM-informatie gevonden om te gebruiken tijdens het verdere adaptatieproces. Er werd beslist om voor elke klinische vraag de aanbeveling te adapteren. Voor de adaptatie van de aanbeveling per klinische vraag verwijs ik naar stap 5 in de bijgevoegde matrix.

Stap 6: Nazicht door leescommissie

De leescommissie van EBM*Practice*Net keurde de matrix integraal goed voor verdere adaptatie (bijlage 3).

Fase 2: Adaptatiefase

Stap 7: Eerste versie opmaken

Voor het opmaken van de eerste versie van de richtlijn werd alle informatie die werd vergaard in de eerste 6 stappen gebruikt. De aanbevelingen van de Duodecim richtlijn werden vergeleken met de aanbevelingen uit de geselecteerde richtlijn. Waar nodig werd de tekst van de oorspronkelijke richtlijn herschreven. De oorspronkelijke opmaak van de Duodecim richtlijn werd behouden. Elke nieuwe aanbeveling werd voorzien van een score aan de hand van het GRADE systeem (figuur 1).

Klinische vraag 5: Wat is het effect van occlusietherapie?

Oorspronkelijke aanbeveling: *Occlusietherapie wordt besproken als onderdeel van de behandeling met imiquimod.* Nadat de crème lichtjes is opgedroogd kan de wrat worden afgedekt met een stukje tape, een hydrocolloïdaal verband (Duoderm©) of Compeed©-pleister.

Nieuwe aanbeveling: Omwille van beperkte evidentie suggereren we om occlusietherapie niet toe te passen. **GRADE 2B**

Klinische vraag 6: Wat is het effect van immuunmodulerende therapie?

Oorspronkelijke aanbeveling: Imiquimod is ook mogelijk effectief tegen gewone wratten. Het preparaat wordt aangebracht op wratten die 3 dagen per week worden behandeld met curettage gedurende 4-12 weken tot ze duidelijk een ontstoken aspect hebben (de immuunrespons wordt gestimuleerd). Regelmatige (eenmaal per dag, bijvoorbeeld voor bedtijd) en langdurige (2-3 maanden) behandeling is de sleutel voor een succesvol resultaat. **Geen GRADE**

Nieuwe aanbeveling: We suggereren om lokaal een applicatie van imiquimod toe te passen. De behandeling bestaat uit het aanbrengen van een imiquimod 5% crème tweemaal daags gedurende 6 maanden. Het tweewekelijks afschrapen van de wrat vermindert de keratinisatie en zou de opname van imiquimod bevorderen. Imiquimod 5% crème is in België beschikbaar onder de merknaam Aldara©. Eén verpakking bevat 12 zakjes van 12,5mg/250mg crème en kost 63,39 euro. Milde tot matige lokale pijn wordt soms beschreven. **GRADE 2C**

Klinische vraag 7: Wat is het effect van lasertherapie?

Oorspronkelijke aanbeveling: Ablatieve laserbehandeling (bv. met een kooldioxidelaser) kan een alternatief zijn bij refractaire wratten. **Geen GRADE**

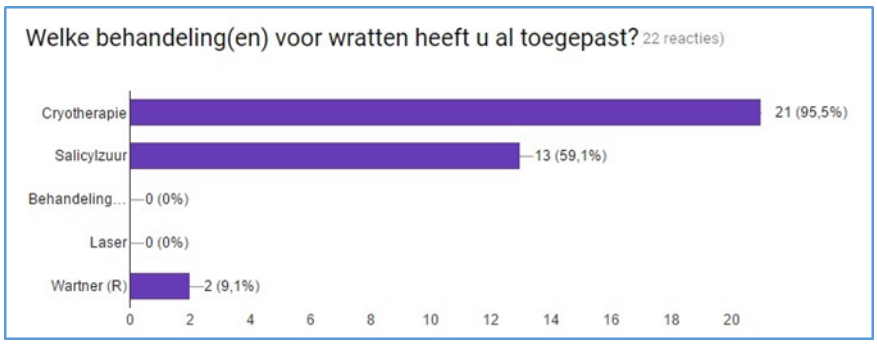
Nieuwe aanbeveling: Lasertherapie kan gebruikt worden voor de behandeling van gewone en refractaire wratten. We suggereren om een pulsed dye laser te gebruiken. Pulsed dye laser wordt het best gebruikt na het afschrapen van de wrat en/of een voorbehandeling met salicylzuur tweemaal daags gedurende 5 dagen. 2 tot 4 behandelingen (7-10J cm^{-2}) zijn meestal nodig. Mogelijke nevenwerkingen zijn: hemorragische bullae, pigmentverandering, verlittekening en lokale pijn. **GRADE 2C**

Fase 3: Implementatiefase

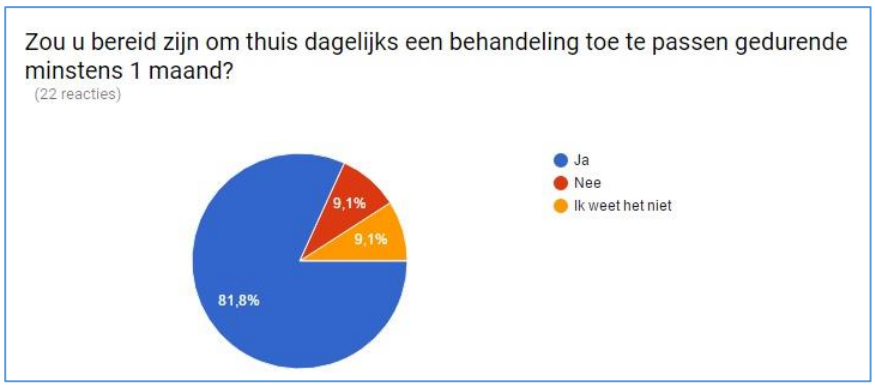
Stap 8: Peer Review

Tijdens het eerste deel van de implementatiefase werd enerzijds de mening en kennis van patiënten bevraagd en anderzijds die van de huisartsen en HAIO's aanwezig in de LOK- en seminariegroepen. Gezien in de richtlijnen en artikels die we raadpleegden de mening van patiënten weinig werd bevraagd, kozen we ervoor om een enquête uit te voeren in onze opleidingspraktijken. 22 patiënten namen deel aan de enquête

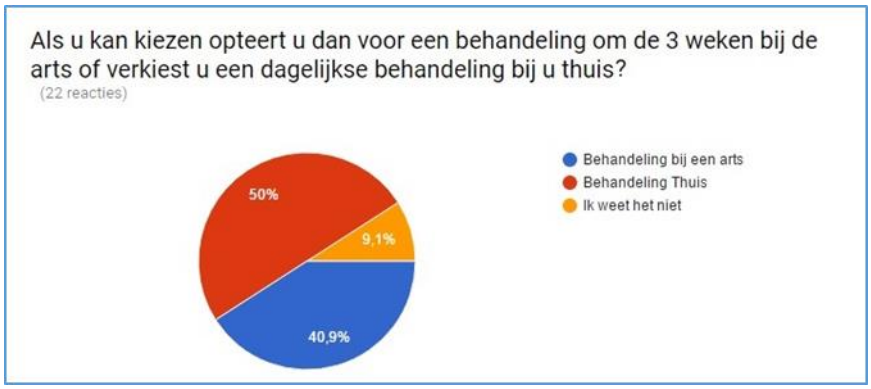
die werd uitgevoerd tussen 1 januari 2017 en 31 maart 2017. Aan de hand van 5 meerkeuzevragen werd kort gepeild naar de reeds gebruikte behandeling(en), de bereidheid van de patiënt tot thuisbehandeling en de kennis van zaken. De resultaten worden hieronder schematisch weergegeven.



Figuur 3: resultaat vragenlijst patiënten vraag 1



Figuur 4: resultaat vragenlijst patiënten vraag 2



Figuur 5: resultaat vragenlijst patiënten vraag 3



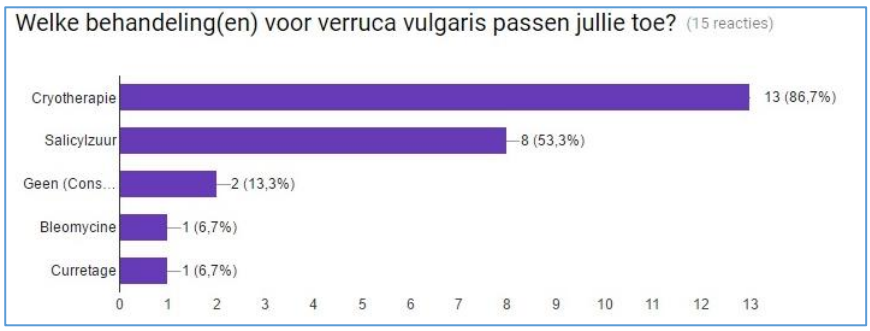
Figuur 6: resultaat vragenlijst patiënten vraag 4



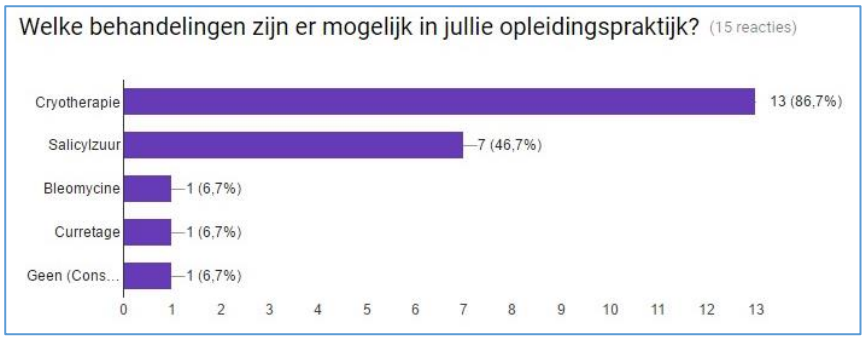
Figuur 7: resultaat vragenlijst patiënten vraag 5

Opvallend aan deze resultaten is dat 81,8% van de patiënten wel bereid is om thuis een behandeling toe te passen, maar slechts 40,9% denkt een thuisbehandeling te kunnen volhouden. Bovendien verkiest 50% van de patiënten een thuisbehandeling boven een behandeling bij een arts. Cryotherapie wordt door de meeste patiënten aanzien als de beste behandeling. Geen enkele patiënt denkt dat salicylzuur de beste behandeling is.

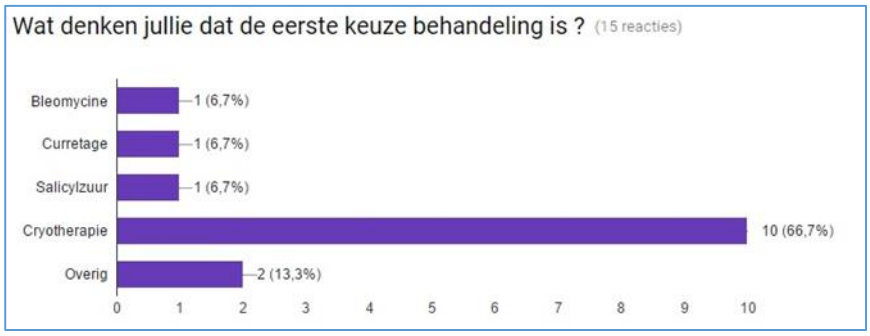
Ook in de twee seminariegroepen waar beide onderzoekers deel van uitmaken werd aan de aanwezige HAIO's gevraagd om een vragenlijst in te vullen. In totaal namen 15 HAIO's deel en vulden 5 open vragen in. De resultaten worden hieronder schematisch weergegeven.



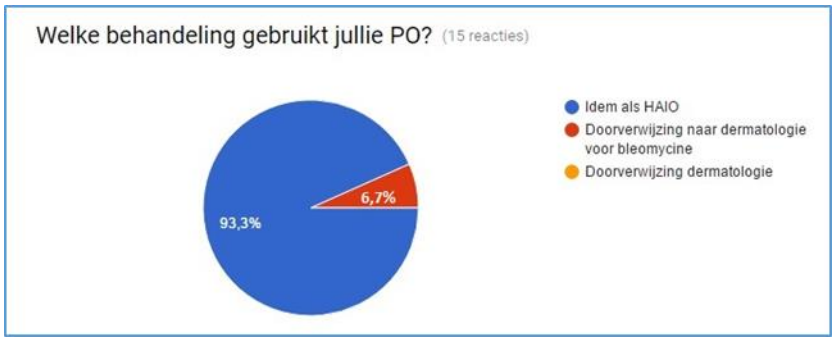
Figuur 8: resultaat vragenlijst seminariegroepen vraag 1



Figuur 9: resultaat vragenlijst seminariegroepen vraag 2



Figuur 10: resultaat vragenlijst seminariegroepen vraag 3

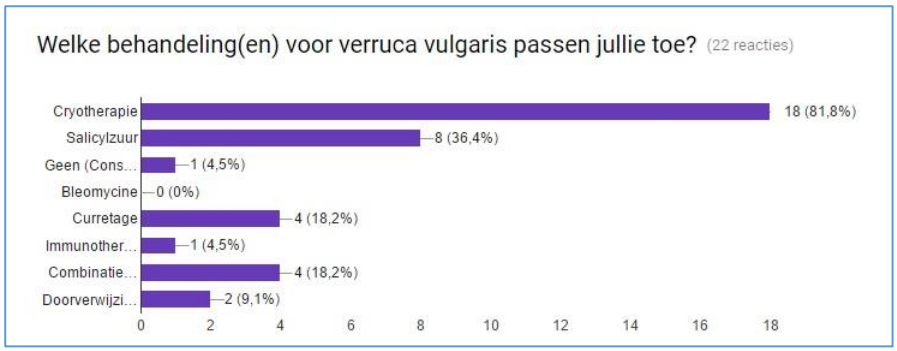


Figuur 11: resultaat vragenlijst seminariegroepen vraag 4

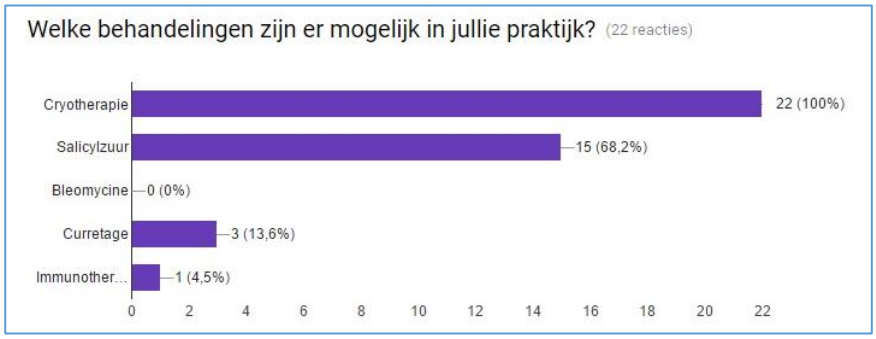


Figuur 12: resultaat vragenlijst seminariegroepen vraag 5

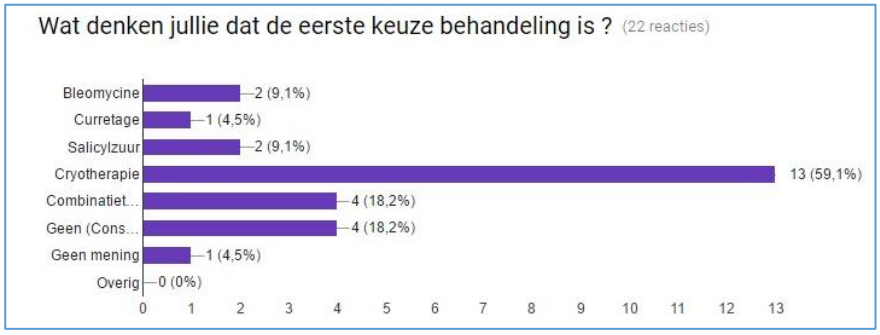
Tot slot werd er, alvorens de geadapteerde richtlijn voor te stellen, in de LOK-groepen gevraagd aan de aanwezige huisartsen om een vragenlijst in te vullen. In totaal namen 22 huisartsen deel aan het onderzoek. De antwoorden op de 4 open vragen worden hieronder schematisch weergegeven.



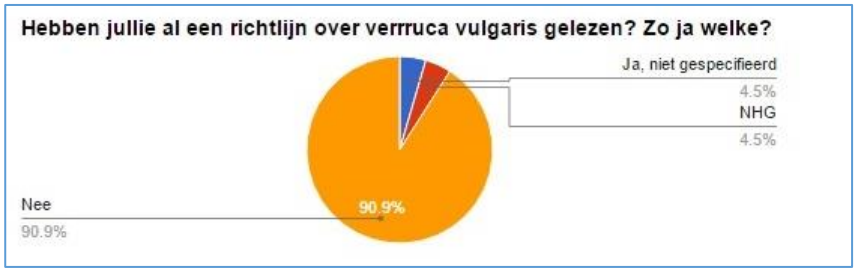
Figuur 13: resultaat vragenlijst LOK vraag 1



Figuur 14: resultaat vragenlijst LOK vraag 2



Figuur 15: resultaat vragenlijst LOK vraag 3



Figuur 16: resultaat vragenlijst LOK vraag 4

Opvallend aan de resultaten van de artsen en HAIO's is dat cryotherapie aanzien wordt als eerste keuze therapie en salicylzuur eerder weinig wordt gebruikt. Ook lazen slechts 10% van de aanwezige artsen in de LOK-groep en 20% van de aanwezige HAIO's ooit een richtlijn over wratten.

De tweede fase bestond uit de eigenlijke peer review waarbij de geadapteerde richtlijn werd voorgelegd aan de HAIO's aanwezig in de seminariegroepen en de huisartsen aanwezig in de LOK-groepen. Aan de hand van

de vooraf ingevulde vragenlijsten werd gepeild naar de huidige aanpak van de artsen. Nadien werden de geadapteerde aanbevelingen aan de hand van een korte presentatie voorgesteld en volgde een korte reflectie en discussie. De belangrijkste punten van kritiek worden hieronder per klinische vraag kort weergegeven.

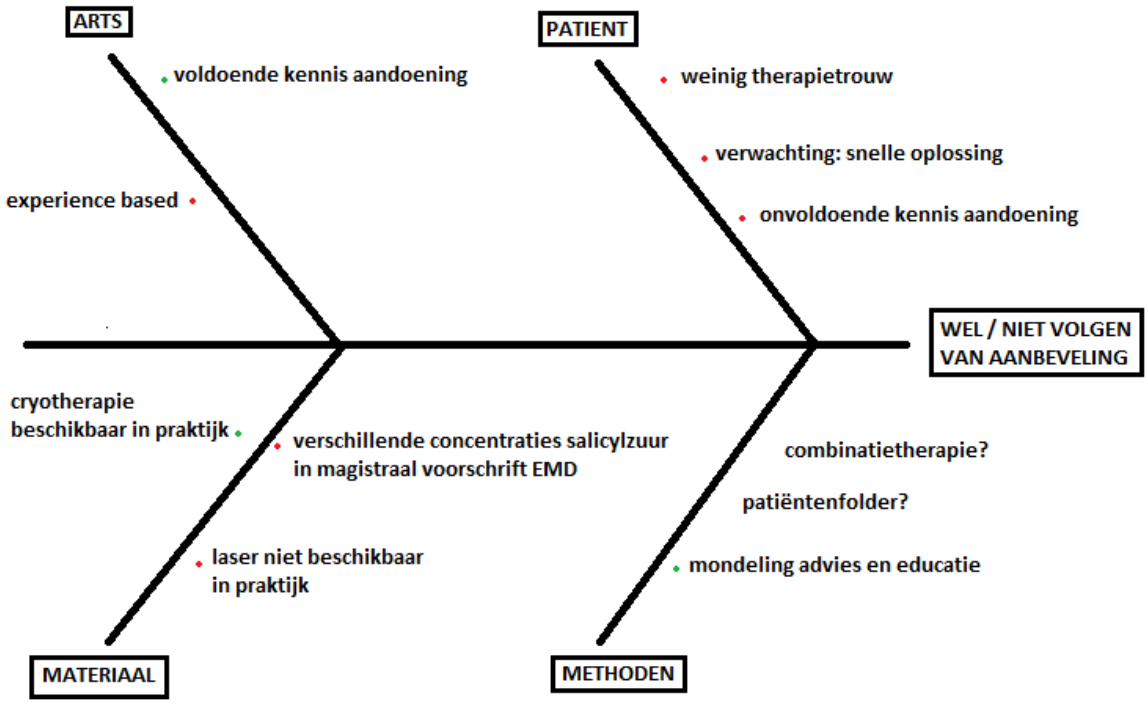
Klinische vraag 5: **Occlusietherapie** wordt door de oudere artsen nog beschreven als een therapie die vroeger werd toegepast. HAIO's wisten niet dat dit een mogelijke therapie was die gebruikt werd voor de behandeling van verrucae vulgares.

Klinische vraag 6: **Immuunmodulerende therapie** wordt algemeen beschouwd als iets wat gebruikt wordt in de tweede lijn. Slechts één arts gebruikt imiquimod in de praktijk. De aanwezige artsen vinden een uitgebreide aanbeveling hierover weinig relevant voor de huisarts. Voor hen is het enkel nuttig om te weten dat deze optie bestaat.

Klinische vraag 7: **Laserapparatuur** zijn erg duur om aan te kopen als huisarts. Een laser kan slechts beperkt gebruikt worden in de huisartsenpraktijk en vergt ook een zekere ervaring wat de aankoop ervan weinig nuttig maakt. Niemand van de aanwezige artsen heeft in zijn praktijk een laser ter beschikking.

Stap 9: Formuleren van praktijkconsensus

De tweede stap van de implementatiefase betrof het voorstellen van de geadapteerde richtlijn aan de collega's van de opleidingspraktijk en het formuleren van een praktijkconsensus. Aan de hand van een casus werd gepeild naar de huidige aanpak van de artsen. Onderstaand visgraatdiagram geeft op schematische wijze de faciliterende factoren en de barrières weer die leiden tot het al dan niet volgen van de richtlijn.



Figuur 17 : Visgraatdiagram met faciliterende factoren (groen) en barrières (rood)

Het behandelen van wratten wordt vooral aanzien als iets wat berust op ervaring. Dit was ook merkbaar in de enquête die uitgevoerd werd bij de artsen in de LOK- en seminariegroepen waarbij slechts 10-20% van de artsen ooit een richtlijn over wratten las. Zowel cryotherapie, lokale applicatie van salicylzuur als een combinatie van beide therapieën wordt toegepast in de praktijk. Lokale applicatie van salicylzuur zal voortaan door de artsen vermeld worden als een evenwaardige behandeling aan cryotherapie mits de therapie thuis dagelijks wordt toegepast gecombineerd met het dagelijks afschrapen van de wrat. De patiënt zal uiteindelijk zelf de keuze maken tussen cryotherapie of een thuisbehandeling met salicylzuur. De artsen in de opleidingspraktijk kwamen overeen dat een patiëntenfolder weinig zou bedragen aan de therapietrouw. Aan de hand van mondelinge educatie en het consequent maken van vervolgafspraken om de 3 weken zal getracht worden de therapietrouw te verhogen. Ook zal een magistraal voorschrift met de correcte dosis salicylzuur in het EMD worden ingevoerd, dit om het gebruiksgemak te verhogen. De artsen in de praktijk beschikken niet over een laser. De aankoop ervan wordt ook niet overwogen gezien de lage graad van aanbeveling. Gezien de lage GRADE zal ook nu geen occlusietherapie, imiquimod of bleomycine toegepast worden.

Stap 10: Finaal nazicht door leescommissie

De geadapteerde richtlijn zal voor een laatste maal voorgelegd worden aan de leescommissie van EBM*Practice*Net alvorens gepubliceerd te worden. De geadapteerde Duodecim richtlijn is terug te vinden in bijlage 10.

Discussie

Het was voor beide onderzoekers de eerste keer dat zij een adaptatie van een richtlijn uitvoerden. De adaptatie van de Finse Duodecim richtlijn 'Verruca vulgaris' was een boeiende ervaring waarin we zo goed mogelijk het vooropgestelde stappenplan volgden dat beschreven staat in het handboek voor HAIO's. (5) Het hele adaptatieproces, opgesteld aan de hand van de "Adapte Manual and Resource Kit", werd strikt gevolgd en beoordeeld door dr. Nicolas Delvaux. (4) Het bleek een arbeidsintensief proces waarbij we als onervaren richtlijnontwikkelaars ondanks het strikte protocol toch stuitten op moeilijkheden en twijfel.

Het adaptatieproces startte met het opstellen van de klinische vragen aan de hand van de oorspronkelijke Duodecim richtlijn. We kozen in samenspraak met dr. Nicolas Delvaux ervoor om enkel klinische vragen te formuleren omtrent de behandeling van verrucae vulgares. Er werden geen klinische vragen opgesteld rond andere thema's zoals beschreven in het handboek. Bij een volgende adaptatie zou de bespreking van het thema verwijzing en het onderscheid tussen de behandeling van hand- en voetwratten overwogen kunnen worden.

Aan de hand van de opgestelde klinische vragen werd een zoektocht verricht naar relevante richtlijnen. We gebruikten algemene zoektermen waardoor onze zoektocht meer dan 4000 hits opleverde. Het betrof meestal richtlijnen over de behandeling van anogenitale wratten. Er werden enkel Engels- en Nederlandstalige publicaties weerhouden waardoor eventuele relevante informatie in een andere taal niet werd opgenomen in het adaptatieproces. Er werden initieel 6 publicaties weerhouden waarvan er 3 publicaties beoordeeld werden aan de hand van het AGREE II-instrument. Bij nader inzien betrof de publicatie van PCDS een 'clinical practice appraisal' en kon deze richtlijn dus eerder geschrapt worden. De richtlijn van NHG betrof een summiere farmacotherapeutische richtlijn die ook eerder geëxcludeerd kon worden.

Het beoordelen van de richtlijnen met het AGREE II-instrument bleek een moeilijke doch belangrijke stap in het adaptatieproces. Ondanks de oefening die we gezamenlijk deden tijdens een algemeen begeleidingsmoment en het correct opvolgen van de beschreven stappen blijft dit naar mijn mening toch een subjectief gebeuren. Dat vertaalt zich ook in het verschil tussen de scores die door beide onderzoekers werden gegeven. Uiteindelijk werd enkel de richtlijn van de BAD gebruikt in het verdere adaptatieproces. Ondanks het een richtlijn betreft van de Britse associatie van dermatologen biedt deze toch een antwoord op onze klinische vragen toepasbaar in de huisartsenpraktijk.

Voor het inventariseren van de inhoud van de richtlijn werden de aanbevelingen geselecteerd die beschreven stonden in de overzichtstabel van de richtlijn van de BAD. De auteurs kenden aan elke therapie een graad van aanbeveling en een niveau van bewijskracht toe. Dit gebeurde echter niet volgens de procedure van GRADE. De gebruikte methode werd door beide onderzoekers omgezet naar een GRADE. Gezien het de eerste keer was dat zij hiermee in contact kwamen, bleek dit toekennen van GRADE geen sinecure. Mogelijks zijn ook hier interpretatiefouten gebeurd.

De selectie van artikels gebeurde in een zoektocht tot uiterlijk 5 januari 2016. Richtlijnen en artikels verschenen na deze datum werden niet opgenomen in het adaptatieproces. Een belangrijke richtlijn die, na onze zoektocht, in april 2016 verscheen was de richtlijn over wratten van NHG. (33) Een update van de richtlijn van de BAD is gepland voor 2019. Eén publicatie werd tijdens de zoektocht naar relevante richtlijnen reeds weerhouden voor verder gebruik in het adaptatieproces. Het artikel Warts Clinical Evidence verschenen in BMJ was een uitermate handig artikel voor gebruik. (7) De klinische vraag betrof exact de onze en bovendien werd er aan elk gebruikt artikel een GRADE toegekend. De artikels werden echter vaak reeds geciteerd in de richtlijn van de BAD. Voor het beoordelen van de samenhang tussen de geselecteerde evidentie en de aanbeveling werd elk artikel waarnaar werd gerefereerd bekeken. Hoewel de auteurs de evidentie vaak goed samenvatten, bleek na gedetailleerd nazicht soms toch dat er een andere interpretatie mogelijk was.

Om de toepasbaarheid en haalbaarheid in de Belgische zorgcontext te beoordelen werd vertrokken vanuit de ideeën van beide onderzoekers. Daarnaast werd zowel een enquête bij patiënten als bij huisartsen en huisartsen in opleiding uitgevoerd. Aan de hand van de enquêtes werd gepeild naar de gebruikte behandeling(en), de bereidheid tot het toepassen van een thuistherapie en de kennis van zaken van patiënten. De korte enquête bestond uit 5 meerkeuzevragen die door sommige patiënten nog als moeilijk werd ervaren. De vragen werden voornamelijk opgesteld om te peilen naar de wens en bereidheid tot thuistherapie. Dit had tot gevolg dat de besproken behandelingen in deze thesis minder aan bod kwamen. Een belangrijke bemerking is dat 81,8% van de patiënten bereid is om thuisbehandeling toe te passen. De helft van de bevraagde patiënten kiest liever voor een thuisbehandeling dan een behandeling bij de arts hoewel maar 41,9 % denkt een thuisbehandeling dagelijks te kunnen volhouden. Alvorens de richtlijn voor te stellen aan de huisartsen en huisartsen in opleiding die deelnamen aan het onderzoek werd gevraagd een vragenlijst in te vullen. Deze vragenlijst bestond uit open vragen waar er werd gepeild naar de gebruikte behandeling, de behandelingsmogelijkheden in de praktijken en het gebruik van richtlijnen. Ook hier kwamen in de antwoorden vooral de meer courant gebruikte therapieën aan bod zoals cryotherapie en salicylzuur. Erg belangrijk om te bemerken is dat geen enkele arts beschikt over een laser. Ook het gebruik van imiquimod wordt slechts beschreven door één van de 37 bevraagde artsen. Occlusietherapie werd door geen enkele arts beschreven als een gebruikte behandelingsmethode. Slechts 20% van de HAIO's en 10 % van de huisartsen antwoordt ooit een richtlijn over wratten te hebben gelezen. Een belangrijke beperking is dat het hier om een klein aantal bevraagde patiënten (n=22) en artsen (n=37) gaat in respectievelijk 2 opleidingspraktijken en 2 LOK- en 2 seminariegroepen. Omwille van het beperkte tijdsbestek kon de bevraging bij patiënten slechts gedurende 3 maanden plaatsvinden.

De aanbevelingen beschreven in de Duodecim richtlijn werden uiteindelijk geadapteerd aan de hand van de richtlijn van de BAD. De oorspronkelijke richtlijn werd herschreven en de aanbevelingen werden nu wel voorzien van een GRADE. Het bepalen van die GRADE was een proces dat als onervaren richtlijnontwikkelaar

niet makkelijk was. Vaak werden voor de klinische vragen behandeld in deze thesis geen RCT's gevonden en werd de aanbeveling geformuleerd aan de hand van publicaties met een lagere bewijskracht zoals cohortstudies en case reports. Belangrijk is dus te bemerken dat er meer onderzoek dient te gebeuren naar de behandeling van verrucae vulgaris en dan liefst gerandomiseerd onderzoek met een controlegroep.

De aanbeveling over het gebruik van occlusietherapie werd sterk geadapteerd. Er werd beslist om occlusietherapie niet te suggereren als behandeling. De RCT die een significant effect ten voordele van duct tape beschreef bleek bij nazicht via telefonisch contact te informeren naar het verdwijnen van de wrat. Ook de aanbeveling over het gebruik van imiquimod werd geadapteerd waarbij de frequentie en duur van behandeling werd aangepast. Het betrof hier ook een lage GRADE 2C. Het gebruik bij pediatrische patiënten werd onvoldoende onderzocht in de besproken studies waardoor de aanbeveling enkel geldt voor volwassenen. De overige immuunmodulerende therapieën worden niet besproken in de oorspronkelijke richtlijn. Gezien er inconsistentie is tussen de evidentie en de aanbeveling over contactimmunotherapie, de bewijskracht van de studies laag is en de toepasbaarheid in de huisartsenpraktijk beperkt is, werd er enkel een aanbeveling omtrent imiquimod geformuleerd. Als laatste werd de aanbeveling omtrent lasertherapie sterk geadapteerd. Er wordt gesuggereerd om te opteren voor een pulsed dye laser in plaats van een ablatieve kooldioxide laser en dit voor de behandeling van zowel gewone als refractaire wratten. Ook hier werd een lage graad van aanbeveling en een laag niveau van bewijskracht toegekend.

Tijdens de implementatiefase werd de richtlijn voorgelegd aan 15 HAIO's en 22 huisartsen. De peer review gebeurde door een behoorlijk aantal artsen doch was geen van hen vertrouwd met het beoordelen van een geadapteerde richtlijn. De opmerkingen die aan bod kwamen tijdens discussie werden grotendeels reeds vooraf door beide onderzoekers geformuleerd. Vooral de bevraging voorafgaand aan de peer review leerde ons meer over de huidige aanpak van de artsen en hoe weinig EBM richtlijnen werden geconsulteerd over dit onderwerp.

Tijdens de laatste stap, namelijk het formuleren van de praktijkconsensus, bleek dat de artsen in mijn opleidingspraktijk wel veronderstelden dat ze ongeveer dezelfde therapie toepasten maar de praktische uitvoering toch verschillend was. Zo werd er uiteindelijk een concrete consensus geformuleerd waar vooral de nadruk werd gelegd op de correcte duur van de behandeling en de periode van interval tussen de behandelingen, dit om de therapietrouw te verbeteren. Cryotherapie en salicylzuur zullen voortaan aangeboden worden aan de patiënt als evenwaardige behandelopties.

Conclusie

De Duodecim richtlijn ‘Verruca Vulgaris’ werd aangepast aan de Belgische zorgcontext. Er gebeurden een aantal wijzigingen in de oorspronkelijke richtlijn. Er wordt nu gesuggereerd om occlusietherapie niet meer te gebruiken. Als mogelijke immuunmodulerende therapie wordt enkel imiquimod beschreven. Een lokale applicatie van imiquimod 5% crème kan overwogen worden waarbij milde tot matige lokale pijn als nevenwerking wordt beschreven. Lasertherapie kan gebruikt worden voor zowel gewone als refractaire wratten. We suggereren om een pulsed dye laser te gebruiken gezien het lagere nevenwerkingsprofiel ten opzichte van andere lasers. Lokale pijn, pigmentverandering, verlittekening en hemorragische bullae kunnen optreden tijdens en na lasertherapie. Het betreft telkens een zwakke aanbeveling met laag niveau van bewijskracht. Er zijn meer gerandomiseerde studies nodig om het effect van de verschillende behandelingen van verrucae vulgares te kunnen beoordelen .

Referenties

1. Eekhof J, Knuistingh Neven A, Opstelten W, redacteurs. Kleine kwalen in de huisartsenpraktijk. Amsterdam: Reed Business Education; 2013. p. 86-91.

2. Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS, Mohd Mustapa MF, Handfield-Jones SE. British Association of Dermatologists' Guidelines for the Management of Cutaneous Warts 2014. The British Journal of Dermatology. 2014;171(4):696-712.

3. https://intego.gbiomed.kuleuven.be/intego-apps/inc_prev_v0/.

4. The Adapte Collaboration (2009). The Adapte Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0.

5. Delvaux N, Van de Velde S, Philips H, Van Royen P, Vanschoenbeek J, Goossens M. Adaptatie Duodecim Richtlijnen. Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassingen van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be. 2015; versie 4.

6. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Cluzeau F, feder G, Fervers B, Hanna S, Makarski J on behalf of the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. Can Med Assoc J. 2010, 182: E839-842.

7. Loo SK, Tang WY Warts (non-genital). BMJ Clin Evid. 2014 Jun 12;2014.

8. Nguyen J, Korta DZ, Chapman L, Kelly KM. Laser Treatment of Nongenital Verrucae: A Systematic Review. JAMA Dermatolog. 2016 Apr 27. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.0826. [Epub ahead of print].

9. Focht DR, Spicer C, Fairchok MP. The efficacy of duct tape versus cryotherapy in the treatment of Verruca vulgaris (the common wart). Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156:971–4.

10. De Haen M, Spigt MG, van Uden CJ et al. Efficacy of duct tape versus placebo in the treatment of Verruca vulgaris (warts) in primary school children. Arch Pediatr Adolesc Med 2006; 160:1121–5.

11. Wenner R, Askari SK, Cham PM et al. Duct tape for the treatment of common warts in adults: a double-blind randomized controlled trial. Arch Dermatol 2007; 143:309–13.

12. Grussendorf-Conen EI, Jacobs S, Rübben A, Dethlefsen U. Topical 5% imiquimod long-term treatment of cutaneous warts resistant to standard therapy modalities. Dermatology 2002; 205: 139-45.

13. Hengge UR, Goos M, ARndt R. Topical treatment of warts and mollusca with imiquimod. Ann Intern Med 2000; 132: 95.

14. Kim SY, Jung SK, Lee SG et al. New lternative combination therapy for recalcitrant common warts; the efficacy of imiquimod 5% cream and duct tape combination therapy. Ann Dermatol 2013; 25: 261-3.

15. Kim MB, Ko HC, Jang HS et al. Treatment of flat warts with 5% imiquimod cream. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20: 1349-50.

16. Oster-Schmidt C. Imiquimod: a new possibility for treatmentresistant verrucae planae. Arch Dermatolo 2001; 137: 666-7.

17. Buckley DA, Keane FM, Munn SE et al. Recalcitrant viral warts treated by diphencyprone immunotherapy. Br J Dermatol 1999; 141: 292-6.

18. Upitis JA, Krol A. The use of dephenylcyclopropenone in the treatment of recalcitrant warts. J Cutan Med Surg 2002; 6: 214-217.

19. Micali G, Nasca MR, Tedeshi A et al. Use of squaric acid dibutylester (SADBE) for cutaneous warts in children. Pediatr Dermatol 2000; 17: 315-318.

20. Silverberg JI, Silverberg NB. Adjunctive trichloroacetic acid therapy enhances squaric acid response to verruca vulgaris. J Drugs Dermatol 2012;11: 1228-30.

21. Salem A, Nofal A, Hosny D. Treatment of common and plane warts in children with topical viable Bacillus Calmette-Guérin. Pediatr Dermatol 2013; 30: 60-3.

22. Robson KJ, Cunningham NM, Kruzan KL et al. Pulsed-dye laser versus conventional therapy in the treatment of warts: a prospective randomized trial. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 275 – 80.

23. Park HS, Choi WS. Pulsed-dye laser treatment for viral warts: a study of 120 patients. J Dermatol 2008; 35: 491-8.

24. Ross BS, Levine VJ, Nehal K et al. Pulsed dye laser treatment of warts: an update. Dermatol Surg 1999; 25: 377-80.

25. Sethuraman G, Richards KA, Hiremagalore RN, Wagner A. Effectiveness of puled dye laser in the treatment of recalcitrant warts in children. Dermatol Surg 2010; 36: 58-65.

26. Kauvar AN, Geronemus RG. Pulsed dye laser versus conventional therapy in the treatment of warts. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 151-2.

27. Akarsu S, Ilknur T, Demirtasoglu M, Ozkan S. Verruca vulgaris: pulsed dye laser therapy compared with salicylic acid + pulsed dye laser therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20: 936-40.

28. Pollock B, Sheehan-Dare R. Pulsed dye laser and intralesional bleomycin for treatment of resistant viol hand warts. Lasers Surg Med 2002; 30: 135-40.

29. Dobson JS, Harland CC. Pulsed dye laser and intralesional bleomycin for treatment of recalcitrant cutaneous warts. Lasers Surg Med 2014; 46: 112-16.

30. Kopera D. Verrucae vulgares: flashlamp-pumped pulsed dye laser treatment in 134 patients. Int J Dermatol 2003; 42:905-8.

31. Park HS, Kim JW, Jang SJ, Choi JC. Pulsed dye laser therapy for pediatric warts. Pediatr Dermatol 2007; 24: 177-81.

32. Han TY, Lee JH, Lee CK et al. Long-pulsed Nd: YAG laser treatment of warts: report on a series of 369 cases. J Korean Med Sci 2009; 24: 889-93.

33. Damen Z, Verduijn MM. NHG-Behandelrichtlijn Wratten (voet- en handwratten). 2016 Nederlands Huisartsen Genootschap. Beschikbaar via: https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/nhg-behandelrichtlijn_wratten_-_eindversie.pdf. Geraadpleegd 2017 april 1.

Bijlagen

Bijlage 1: Onderzoeksprotocol voor aanvraag Ethische Begeleidingscommissie

Faculteit: Geneeskunde
Opleiding: Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)
Het onderzoek is: multicentrisch
De opdrachtgever is: academisch (universiteit,...)
Het onderzoek is: praktijkverbeterend
Achtergrond:

Onze thesis is gebaseerd op de Engelstalige richtlijn: Warts (verruca vulgaris). Onze thesis maakt deel uit van het opzet om een groot aantal Duodecim richtlijnen te adapteren naar de Belgische zorgcontext. We merkten dat er een groot aantal behandelingen voor verruca vulgaris mogelijk zijn, doch weinig beschreven is in de huidige richtlijnen over de effecten daarvan.

Vraagstelling:
In samenspraak met onze promotor dr. Mieke Vermandere en de coördinator van het adaptatieproces van de Duodecim richtlijnen, dr. Nicolas Delvaux, stelden we 7 klinische vragen op. Deze houden allen verband met de behandeling van verruca vulgaris, gezien deze het meest relevant leken om te adapteren in de huisartsenpraktijk.
Op de volgende klinische vragen werd een antwoord gezocht:
1. Wat is de eerste keuze behandeling voor patiënten met verrucae vulgares in de huisartsenpraktijk?
2. Wat is het effect van cryotherapie als behandeling bij verrucae vulgares?
3. Wat is het effect van bleomycine als behandeling bij verrucae vulgares?
4. Wat is het effect van salicylzuur als behandeling bij verrucae vulgares?
5. Wat is het effect van occlusietherapie als behandeling bij verrucae vulgares?
6. Wat is het effect van immuunmodulerende therapie als behandeling bij verrucae vulgares?
7. Wat is het effect van lasertherapie als behandeling bij verrucae vulgares?

Methodologie:
Een gestructureerde literatuurzoektocht naar relevante richtlijnen en EBM publicaties gebeurde nadien. Er werden 6 richtlijnen weerhouden en gescreend waarvan er uiteindelijk 3 werden beoordeeld met de AGREE II tool. Eén richtlijn werd uiteindelijk geselecteerd om het verdere adaptatieproces te voltrekken. Samen met de recente literatuur die er verschenen is over ons onderwerp werd een antwoord geformuleerd op alle klinische vragen. Het formuleren van een
geadapteerde aanbeveling was dan ook onze laatste stap in de eerste fase van ons adaptatieproces van een Duodecim richtlijn. De matrix die gebruikt werd gedurende het hele proces werd gelezen en goedgekeurd door de leescommissie van EBMPracticenet. Wij ontvingen hiervan antwoord op
02/09/2016.
De tweede fase bestaat uit de implementatiefase, waarin we aan de hand van vragenlijsten in 2 seminariegroepen (de seminariegroepen van de 2 onderzoekers) peilen naar de kennis en de huidige toegepaste behandelingen van de aanwezige HAIO's. Deze vragenlijst is anoniem en de deelnemers kunnen weigeren om deel te nemen. Elke onderzoeker zal in zijn of haar seminariegroep tevens een presentatie geven waarin de aangepaste richtlijn wordt voorgesteld. De antwoorden van de HAIO's zullen worden vergeleken met de vernieuwde Duodecim richtlijn om zo een beeld te krijgen van hoe goed de richtlijn al werd toegepast. Eveneens zal de richtlijn worden voorgesteld aan ervaren artsen door dezelfde presentatie en vragenlijst te gebruiken in 2 LOK groepen. Gezien in de richtlijnen, die we gebruikt hebben in ons adaptatieproces, de stem van de patiënt weinig aan bod komt, lijkt het ons ook nuttig om de patiënten te bevragen. Aan de hand van een meerkeuze vragenlijst worden alle patiënten met verruca vulgaris die zich aanbieden in de praktijken van de beide onderzoekers gevraagd om deel te nemen. Zij vullen telkens een formulier in dat zij wensen deel te nemen aan ons onderzoek. Patiënten kunnen dus ook weigeren deel

te nemen aan het onderzoek. We zullen deze vragenlijsten toepassen in de praktijk van 1/12/2016 t.e.m. 31/03/2016. Concreet wordt de
vragenlijst voorgelegd aan elke patiënt (vertegenwoordiger bij minderjarigen), die zich aanmeldt voor een behandeling tegen verruca(e) vulgaris. Met deze vragenlijst willen we kijken hoe goed een patiënt op de hoogte is van de behandelingsmethodes, of een thuisbehandeling haalbaar is (therapietrouw) en wat in de perceptie van de patiënt de beste resultaten zal geven.
Aan de hand van het visgraatmodel zal elke onderzoeker trachten om tot een praktijkconsensus te komen. Adriaan Verelst werkt in een solopraktijk, Charlotte Thysen werkt in een groepspraktijk van 4 artsen.
Tot slot willen we onze richtlijn ook toetsen bij een expert. Hiervoor zal de richtlijn voorgelegd worden aan 1 of meerdere dermatologen en daarbij zal hun mening worden genoteerd. Na het verzamelen van deze peer-reviews, de mening van de patiënten en de expert opinions zullen deze worden geïntegreerd in onze definitieve richtlijn.

Bijlage 2: E-mail betreffende de goedkeuring door de Ethische Begeleidingscommissie

De Opleidingspecifieke Ethische Begeleidingscommissie van de opleiding "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" heeft uw voorstel tot Masterproef "Adaptatie Duodecim richtlijn: Verruca Vulgaris " onderzocht en gunstig geadviseerd. Dit betekent dat de commissie van oordeel is dat de studie, zoals beschreven in het protocol, wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is. Dit gunstig advies van de commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor zelf verantwoordelijk. Indien u van plan bent uw masterproef te publiceren kan deze e-mail dienen als bewijs van goedkeuring.

Dear Mr/Ms

The Supervisory Committee on Medical ethics of the "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" programme has reviewed your master's thesis project proposal "Adaptatie Duodecim richtlijn: Verruca Vulgaris " and advises in its favour. This means that the committee has acknowledged that your project, as described in the protocol, is scientifically relevant and in line with prevailing ethical standards. This favourable advice does not entail the committee's responsibility for the planned project, however. You remain solely responsible. If you intend to publish your master's thesis, this e-mail may be used as proof of the committee's consent.

De commissie kan de aanvraag goedkeuren, maar vraagt aandacht voor volgende opmerkingen mbt de IC: - "door deel te nemen verklaar ik" komt raar over; beter "door te ondertekenen verklaar ik (...)" - niet alleen ingelicht, maar ook schrijven dat ze bereid zijn deel te nemen

Met vriendelijke groeten

Opleidingsspecifieke begeleidingscommissie van de opleiding Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)

Bijlage 3: Oorspronkelijke Duodecim richtlijn Verruca Vulgaris

Warts (verruca vulgaris)

EBM Guidelines
5.8.2013 • Completely updated
Alexander Salava

Essentials

- All wart treatments are based on stimulating the immune response against papilloma viruses and on the destruction of the visible wart tissue.
- Conservative treatment or waiting for spontaneous recovery gives the best cosmetic results.
- Warts are benign lesions and often disappear with no treatment; scar forming procedures, such as surgery, should therefore be avoided.

Epidemiology and prognosis

- Warts are benign lesions of the skin and mucosa caused by the human papillomavirus (HPV). They are common in all age groups.
- A callus (clavus) often develops around plantar warts, but calluses may also develop as a result of mechanical stress without wart infection.
- The mode of infection and incubation period are not known but are likely to show great variability.
- There is no evidence to suggest that wart infections can be prevented, and interaction with other people should not be restricted.
- Skin warts are not associated with malignant transformation (compare with HPV infection «Human papillomavirus (HPV) infection»).
- In healthy individuals warts usually heal spontaneously, within 2 years in 60% of cases.

Diagnosis

- Diagnosis is clinical.
- The surface of a wart is often rough (verrucous), and small black dots produced by blood vessels are frequently present.
    - Curettage or paring down is needed in some cases to expose the diagnostic blood vessels.
- A biopsy may be taken (for example a punch biopsy) if diagnosis is unclear.
- Location of warts
    - Filiform warts with a stalk occur on the face.
    - On the extremities the warts are flatter, slightly elevated from the skin and their surface is often broken by fissures (pictures «Subungual warts» «Viral warts on the fingers» «Warts in the nail wall» «Wart»).
    - In the nail cuticles and on pressure points, particularly on the balls of the feet and heels, warts present as flat plaques or mosaic warts (pictures «Mosaic wart in the ball of the foot» «Mosaic wart in the ball of the foot» «Plantar wart with typical papilli»)).
    - On the soles warts grow deep and may be painful. A callus often develops around a plantar wart (picture «Plantar viral warts»).
    - Particularly in the young, flat warts that occur in large numbers (verruca plana, picture «Flat warts on the hand») may be seen at the back of the hand and face.
- The most important differential diagnosis is a callus, which has a smooth surface and often a deep seated painful core (nucleation).
    - Very painful plantar lesions suspected to be warts often turn out to be calluses, the treatment of which is based on curettage, reduction of any mechanical friction and the correction of foot posture abnormalities.
    - Calluses can also be softened with keratolytic creams (e.g. salicylic acid preparations, white vaseline etc., usually once daily before bedtime); a hydrocolloid dressing can be used to improve efficacy.

Treatment

- Comprehensive and detailed instructions should be given to the patient and the basis of treatment explained.
- Treatment can be applied to all types of warts (verruca vulgaris, plana etc.)
- Curettage
    - Regular mechanical curettage (using a curette) or paring down is the cornerstone of wart treatment; often the patient may carry this out himself/herself (twice or thrice a week after a wash).
    - The outer thickened layer is removed so that a wartblood connection is achieved in order to induce an immune response.
    - A keratolytic salicylic acid/lactic acid preparation should then be applied to the treated wart once daily before bedtime. These preparations are available as gels, creams, solutions and patches A . It is important to continue the treatment without interruption for 2–3 months.
    - Various alternative remedies and overthecounter preparations may also be tried.
    - Tretinoin cream can be used instead of solutions.
- Imiquimod is also potentially effective against common warts [1]. The preparation is applied on warts treated with curettage on 3 days per week for 4–12 weeks until they become clearly inflamed (the immune response is stimulated).
    - After the cream has dried slightly the wart can be occluded with a piece of duct tape, hydrocolloid dressing (e.g. Duoderm®) or a Compeed® plaster. The effect is based on the irritation, maceration and softening of the wart [2].
    - Regular (once daily, for example before bedtime) and longterm (2–3 months) treatment is the key to a successful outcome.
- Cryotherapy (with liquid nitrogen) is an alternative to topical treatment C .
    - Usually several sessions are required, for example 3–6 sessions every 1–2 weeks.
    - Over-the-counter cryogenic systems (Wartner®) are available. They may be effective against warts in thin skin areas, but their effect is not sufficient for example against plantar warts.
- Ablative laser treatment (e.g. carbon dioxide laser) may be an alternative for refractory warts.

Indications for specialist consultation

- Large, treatmentresistant and troublesome warts in immunocompromised patients where response has not been achieved with appropriate selfcare.
- Warts refractory to treatment and also those that cause functional problems and pain, for example plantar warts that impede walking and have not responded to conservative treatment of sufficiently long duration.

References

1. Tyring S, Conant M, Marini M, Van Der Meijden W, Washenik K. Imiquimod; an international update on therapeutic uses in dermatology. Int J Dermatol 2002 Nov;41(11):8106. «PMID: 12453012»PubMed
2. Focht DR 3rd, Spicer C, Fairchok MP. The efficacy of duct tape vs cryotherapy in the treatment of verruca vulgaris (the common wart). Arch Pediatr Adolesc Med 2002 Oct;156(10):9714.«PMID: 12361440»PubMed

Previous authors:

Heli Majamaa, Pekka Autio and Raimo Suhonen

Last reviewed as uptodate

5.8.2013 • Latest change 5.8.2013

Article ID: ebm00276 (013.030)

© 2015 Duodecim Medical Publications Ltd

Bijlage 4: Feedback leescommissie EBM*Practice*Net

Controlelijst voor Pass/Fail MANAMA-thesis adaptatie Duodecim-aanbevelingen jaar 1		
Naam promotor: Mieke Vermandere		
Naam haio: Charlotte Thysen en Adriaan Verelst		
Titel Duodecim-richtlijn: verruca vulgaris		
Stap 1	**Ja/nee?**	**Feedback voor haio**
Heeft de haio duidelijke klinische vragen gesteld?	ja	
Stap 2	**Ja/nee?**	**Feedback voor haio**
Werd in alle relevante internationale en Belgische bronnen gezocht?	ja	
Stap 3	**Ja/nee?**	**Feedback voor haio**
Werden de meest relevante bronnen/referenties weerhouden voor de verdere stappen?	ja	
Stap 4.1	**Ja/nee?**	**Feedback voor haio**
Zijn de weerhouden richtlijnen door 2 haio's onafhankelijk van elkaar getoetst met AGREE, en werd er een consensusscore bereikt?	ja	
Stap 4.2-4.5		
4.2 inhoud van elke aanbeveling	**Ja/nee?**	**Feedback voor haio**
Heeft de haio de aanbevelingen van de verschillende weerhouden bronnen (richtlijnen en Belgische EBM-informatie) geïnventariseerd ?	ja	
4.3 courantheid	**Ja/nee?**	**Feedback voor haio**
Is de haio nagegaan of de weerhouden informatie voldoende actueel is?	ja	Prima uitgevoerd!
4.4 samenhang	**Ja/nee?**	**Feedback voor haio**
Is de haio nagegaan of de samenhang tussen de aanbeveling en de onderbouwing consistent is?	ja	Prachtig voorbeeld van beoordeling van consistentie!
4.5 toepasbaarheid	**Ja/nee?**	**Feedback voor haio**
Is de haio nagegaan of de gevonden internationale aanbevelingen toepasbaar zijn in de Belgische zorgcontext?	ja	
Stap 5	**Ja/nee?**	**Feedback voor haio**
Heeft de haio de Duodecim-aanbevelingen geïnventariseerd, en duidelijk aangegeven of deze moeten worden geadapteerd?	ja	
Heeft de haio aangegeven welke internationale en Belgische EBM-informatie in aanmerking moet genomen worden om de Duodecim-aanbeveling te adapteren naar de Belgische zorgcontext?	ja	
Eindoordeel	**Ja/nee?**	**Feedback voor haio**
De haio heeft stappen 1 tot en met 4.5. goed doorlopen en is geslaagd	ja	Super gewerkt! Ik kijk naar jullie voorstellen tot implementatiestrategieën!

Bijlage 5: Vragenlijst seminarie- en LOK-groep

1. Welke behandeling(en) voor verruca vulgaris past u toe?
2. Welke behandelingen zijn er mogelijk in uw (opleidings)praktijk?
3. Wat denkt u dat de eerste keuzebehandeling is?
4. Heeft u al een richtlijn over verruca vulgaris gelezen? Zo ja, welke?
5. Welke behandeling gebruikt u? Welke behandeling gebruikt uw PO?

Bijlage 6: Vragenlijst patiënten

1. Welke behandeling(en) voor wratten heeft u al toegepast?

O Cryotherapie (= bevriezen)
O Salicylzuur (Duofilm ©of Aporil©)
O Behandeling bij dermatoloog (Zo ja, welke?)
O Laser

2. Zou u bereid zijn om thuis dagelijks een behandeling toe te passen gedurende minstens 1 maand?
O Ja
O Nee
O Ik weet het niet

3. Als u kan kiezen opteert u dan voor een behandeling om de 3 weken bij de arts of verkiest een dagelijkse behandeling die u thuis zelf toepast.
O Behandeling bij arts
O Behandeling thuis
O Ik weet het niet

4. Lijkt het u moeilijk om elke dag consequent de behandeling toe te passen gedurende minstens 1 maand?
O Ja
O Nee
O Ik weet het niet

5. Wat is volgens u de beste en wetenschappelijk de meest onderbouwde behandeling voor wratten?
O Cryotherapie (= bevriezen)
O Salicylzuur (Duofilm ©of Aporil©)
O Behandeling bij dermatoloog
O Laser
(O ik weet het niet)

Bijlage 7: Informed Consent formulier patiëntenenquête

Titel onderzoek: Adaptatie Duodecim richtlijn: Verruca Vulgaris
Verantwoordelijke onderzoeker: Adriaan Verelst en Charlotte Thysen

Door te ondertekenen verklaar ik op een voor mij duidelijke wijze te zijn ingelicht over de aard, methode en doel van het onderzoek. Ik weet dat de gegevens en resultaten van het onderzoek alleen anoniem en vertrouwelijk aan derden bekend gemaakt zullen worden. Mijn vragen zijn naar tevredenheid beantwoord.

Naam: ……. Datum: …….

Handtekening: ……..

Bijlage 8: AGREE geselecteerde richtlijnen

RICHTLIJN TITEL: Wratten - Farmacotherapeutische richtlijn NHG

	Item	Evaluator 1 Adriaan	Evaluator 2 Charlotte	major remarks
Scope and purpose	1	1	2	In 'achtergronden' wordt korte beschrijving gegeven. Doch geen welomschreven patiëntenpopulatie.
	2	2	3	Interventies worden beschreven, melding gemaakt van Cochrane onderzoek dat er weinig onderzoeken zijn uitgevoerd naar effectiviteit van behandeling.
	3	1	1	Geen patiëntenpopulatie beschreven.
TOTAAL /21		4	6	
Stakeholder involvement	4	1	1	Enkel vermelding 1 auteur.
	5	1	1	Geen strategie beschreven.
	6	1	2	Geen beschrijving voor wie guideline is bedoeld. Doch uitgegeven door Nederlands Huisarts Genootschap.
TOTAAL /21		3	4	
Rigour of development	7	1	1	Geen zoekstrategie beschreven, doch evt in bijlage?
	8	1	1	Geen zoekstrategie beschreven, doch evt in bijlage?
	9	1	1	Niet beschreven.
	10	1	1	Geen beschrijving hoe er tot de aanbevelingen werd gekomen
	11	4	4	Bijwerkingen worden goed beschreven in richtlijn, doch niet meegenomen in uiteindelijke aanbeveling.
	12	3	3	Bij elke aanbeveling wordt verwezen naar bijhorende bron, doch geen verdere uitleg.
	13	1	1	Niet beschreven.
	14	1	1	Guideline dateert van 2003.
TOTAAL /56		13	13	
Clarity and presentation	15	5	4	Geen targetpopulatie,geen duidelijke beschrijving doel.
	16	6	5	Duidelijk overzicht verschillende behandelopties
	17	5	5	Duidelijk overzicht verschillende behandelopties, geen weergave in kader/tabel.
TOTAAL /21		16	14	
Applicability	18	1	1	Geen beschrijving facilitators en barriers.
	19	1	2	Geen beschrijving hoe te implementeren, wel mogelijke opties behandeling (duur, frequentie, ..)
	20	1	1	Geen beschrijving economische kost.
	21	1	2	Geen duidelijke omschrijving criteria, wel beschrijving mogelijke duur en frequentie behandeling.
TOTAAL /28		4	6	
Editorial independence	22	1	1	Geen beschrijving funding body.
	23	1	1	Geen beschrijving competing interests.
TOTAAL /14		2	2	

OVERALL ASSESSMENT	42	45	REMARKS
Strongly recommend			
Recommend (with provisos / alterations)			
Would not recommend	x	x	
Unsure			

RICHTLIJN TITEL: **Britisch Association of Dermatologists' guidelines for the managment of cutaneous warts**

	Item	Evaluator 1: Adriaan	Evaluator 2: Charlotte	major remarks
Scope and purpose	1	7	7	Duidelijk weergegeven in paragraaf scope and purpose
	2	6	6	Duidelijk weergegeven in paragraaf scope and purpose doch geen duidelijk afgelijnde target populatie.
	3	6	5	Duidelijke exclusiecriteria. Geen duidelijke inclusiecriteria betreft populatie, leeftijd en geslacht.
TOTAAL /21		19	18	
Stakeholder involvement	4	6	5	Geen individuele beschrijving van beroep en rol binnen de guideline development group. "The guideline development group consisted of consultant and specialty trainee dermatologists and an editor of the Cochrane Skin Group." Wel duidelijke beschrijving naam, institutie en geografische locatie.
	5	4	3	De guideline werd voor publicatie doorgegeven aan de BAD leden, Britisch dermatology nursing groep, primary care dermatological society, britisch kidney patients association en royal pharmaceutical society voor commentaren. Doch geen vermelding van strategie of methode om 'patients views/preferences' te vinden. Geen focus groepen.
	6	4	5	Geen specifieke beschrijving voor wie de guideline bedoeld is: 'For practical use in the clinic'. Doch duidelijke beschrijving hoe guideline gebruikt kan worden.
TOTAAL /21		14	13	
Rigour of development	7	7	7	Zoekstrategie in appendix. Duidelijke beschrijving gebruikte database, zoektermen, tijdsperiode en taal.
	8	6	5	Inclusie criteria: target populatie niet expliciet beschreven. Doch wel taal beschreven. (enkel Engels)
	9	5	4	Limitations zijn beschreven.
	10	7	6	In paragraaf methodologie beschrijven van methode hoe auteurs te werk gingen. Per twee review van abstracts, disagreement werden besproken tijdens discussies binnen de volledige development groep.
	11	7	7	Duidelijke beschrijven effecten/risico's doorheen de hele richtlijn.
	12	7	7	Per behandeling wordt uitvoerig beschreven wat de effecten zijn van verschillende studies en worden deze ook met elkaar vergeleken.
	13	5	5	In de paragraaf 'Stakeholder involvement and peer review' wordt beschreven dat de richtlijn voor zijn publicatie werd gelezen door de leden van BAD, Britisch Dermatological Nursing groep, Primary Care Dermatological Society, British Kidney Patients Association en Royal Pharmaceutical Society. Peer review door Clinical Standards Units van BAD. Geen beschrijving van methode/commentaren/resultaten na peer review.
	14	6	6	Guideline zal in 2019 update krijgen. Geen specifieke methodologie beschreven.
TOTAAL /56		50	47	

Clarity and presentation	15	7	6	Duidelijke omschrijving in tabellen: per behandeling en per type wrat (+ bij kinderpopulatie)
	16	7	7	Tabel met elk type behandeling en bijhorende strength of recommendation en aanbevolen gebruik.
	17	7	7	Tabel met elk type behandeling en bijhorende strength of recommendation en aanbevolen gebruik. Ook samenvattende paragraaf in tekst.
TOTAAL /21		21	20	

Applicability	18	4	5	Geen pilot testing gebeurd. Geen duideijke barriers geïdentificeerd.
	19	6	5	Beschrijving in tabel 2 welke behandeling per type wrat kan worden gebruikt, doch geen tools beschreven. Patient leaflet te vinden op website BAD
	20	7	6	In purpose and scope beschreven. Doch geen health economist die deel uitmaakt van guideline development panel.
	21	6	6	Beschrijving in paragraaf 11: Recommended audit points
TOTAAL /28		23	22	

Editorial independence	22	6	7	Expliciete vermelding: "Funding sources: none". Doch geen expliciete vermelding dat er geen invloed op ontwikkeling van de richtlijn is geweest.
	23	3	2	Paragraaf conflicts of interest beschrijft dat één auteur reis- en accomodatie vergoeding kreeg van farmaceutisch bedrijf en gastspreker is voor HES. Geen verdere beschrijving overige auteurs. Geen specifieke beschrijving dat er geen competing interests zijn.
TOTAAL /14		9	9	

OVERALL ASSESSMENT		136	129	**REMARKS**
Strongly recommend		**x**	**x**	**Goede richtlijn, beschrijving populatie, zoekstrategie, methodologie, duidelijke beschrijving behandelopties.**
Recommend (with provisos / alterations)				
Would not recommend				
Unsure				

RICHTLIJN TITEL: Warts - PCDS

	Item	Evaluator 1: Adriaan	Evaluator 2: Charlotte	major remarks
Scope and purpose	1	2	2	Beschrijving van etiologie, kliniek, beelden en behandelingen. Doch geen outcome, targetpopulatie of doel gespecifieerd.
	2	1	1	Idem
	3	1	1	Geen doelpopulatie beschreven
TOTAAL /21		4	4	
Stakeholder involvement	4	1	1	Geen beschrijving
	5	1	1	Geen vermelding van gemaakt
	6	1	2	Primary care, niet verder gespecifieerd
TOTAAL /21		3	3	
Rigour of development	7	1	1	Niet beschreven
	8	1	1	Niet beschreven
	9	1	1	Niet beschreven
	10	1	1	Niet beschreven
	11	2	2	Wel beschreven, geen onderbouwing
	12	1	1	Niet beschreven, geen bronvermelding of referenties
	13	1	1	Niet beschreven
	14	1	1	Niet beschreven
TOTAAL /56		9	9	
Clarity and presentation	15	4	4	Duidelijke aanbevelingen behandeling
	16	6	5	Duidelijk stappenplan beschreven per behandeling
	17	5	5	Duidelijk stappenplan beschreven per behandeling
TOTAAL /21		15	14	
Applicability	18	1	1	Niet beschreven
	19	1	1	Niet beschreven
	20	1	1	Niet beschreven
	21	1	1	Niet beschreven
TOTAAL /28		4	4	
Editorial independence	22	1	1	Niet beschreven
	23	2	1	Geen vermelding auteurs, wel dankwoord op website
TOTAAL /14		3	2	

OVERALL ASSESSMENT	38	36	REMARKS
Strongly recommend			
Recommend (with provisos / alterations)			
Would not recommend	x	x	**Oppervlakkige richtlijn zonder duidelijke vermelding bronnen, zoekstrategie, doelpopulatie**
Unsure			

Bijlage 9: Level of evidence en strength of recommendation BAD

Levels of evidence

Level of evidence[a]	Type of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1−	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case–control or cohort studies High-quality case–control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case–control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2−	Case–control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Nonanalytical studies (for example case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

RCT, randomized controlled trial. [a]Studies with a level of evidence '−' should not be used as a basis for making a recommendation.

Strength of recommendation

Class	Evidence
A	At least one meta-analysis, systematic review or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population, or A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results Evidence drawn from a NICE technology appraisal
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4, or Extrapolated evidence from studies rated as 2+, or Formal consensus
D (GPP)	A good practice point (GPP) is a recommendation for best practice based on the experience of the guideline development group

RCT, randomized controlled trial; NICE, National Institute for Health and Care Excellence.

Bron: Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS, Mohd Mustapa MF, Handfield-Jones SE. British Association of Dermatologists' Guidelines for the Management of Cutaneous Warts 2014. The British Journal of Dermatology. 2014;171(4):696-712.

Bijlage 10: Geadapteerde Duodecim richtlijn

Voor de bespreking van de aanbevelingen van de eerste 4 klinische vragen verwijs ik naar de thesis van mijn collega Adriaan Verelst.

1. Doelstelling

Het doel van deze richtlijn is om recente en wetenschappelijk onderbouwde informatie over verruca vulgaris en voornamelijk de behandeling ervan te verschaffen.

2. Doelgroep voor de richtlijn

Artsen werkzaam in de eerste lijn.

3. Patiëntenpopulatie

Patiënten, zowel mannen als vrouwen, van elke leeftijd met verruca vulgaris.

4. Klinische vragen

Klinische vraag 5: Wat is het effect van occlusietherapie als behandeling bij verrucae vulgares?

Klinische vraag 6: Wat is het effect van immuunmodulerende therapie als behandeling bij verrucae vulgares?

Klinische vraag 7: Wat is het effect van lasertherapie als behandeling bij verrucae vulgares?

5. Kernboodschap

Klinische vraag 5: Omwille van beperkte evidentie suggereren we om occlusietherapie niet toe te passen. **GRADE 2B**

Klinische vraag 6: Imiquimod is mogelijk effectief voor de behandeling van gewone wratten. We suggereren om lokaal een applicatie van imiquimod toe te passen. We suggereren niet om bijkomende occlusietherapie toe te passen. Milde tot matige lokale pijn wordt beschreven. **GRADE 2C**

Klinische vraag 7: Lasertherapie kan gebruikt worden voor de behandeling van gewone en therapieresistente wratten. We suggereren om een pulsed dye laser te gebruiken. Mogelijke nevenwerkingen zijn: hemorragische bullae, pigmentverandering, verlittekening en lokale pijn. **GRADE 2C**

6. Toelichting tot de aanbeveling

Klinische vraag 6:

- De behandeling bestaat uit het aanbrengen van een imiquimod 5% crème tweemaal daags gedurende 6 maanden. Imiquimod 5% crème is in België beschikbaar onder de merknaam Aldara ©. Eén verpakking bevat 12 zakjes van 12,5mg/250mg crème en kost 63,39 euro.
- Het tweewekelijks afschrapen van de wrat vermindert de keratinisatie en zou de opname van imiquimod bevorderen.
- Gezien het beperkt aantal studies bij pediatrische patiënten is de behandeling met imiquimod voorbehouden voor volwassenen.

Klinische vraag 7:

- Pulsed dye laser wordt het best gebruikt na het afschrapen van de wrat en/of een voorbehandeling met salicylzuur tweemaal daags gedurende 5 dagen.
- 2 tot 4 behandelingen (7-10 J cm^{-2}) zijn meestal nodig.
- Lasertherapie kan toegepast worden bij kinderen.

7. Basis voor de aanbeveling

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de aanbevelingen zoals beschreven in de oorspronkelijke Duodecim richtlijn. Zij werden aangepast aan de hand van de richtlijn van de BAD.

Klinische vraag 5

a. *Beschrijving van de evidentie die tot de aanbeveling heeft geleid*.
In de richtlijn van de BAD wordt geen aanbeveling gedaan omtrent **occlusietherapie** omwille van onvoldoende evidentie.
GRAAD VAN EVIDENTIE: RCT's doch met beperking (verspreide data; leeftijd; slechte beoordeling uitkomst) = B
GRAAD VAN AANBEVELING: voordelen = nadelen: goedkoop, doch irritatie. Nog nieuwe studies noodzakelijk = 2

Klinische vraag 6

a. *Beschrijving van de evidentie die tot de aanbeveling heeft geleid*.
In de huidige Duodecim richtlijn wordt **imiquimod** als mogelijk effectief beschreven als behandeling voor verrucae vulgares. De frequentie van de behandeling wordt aangepast en overgenomen uit de richtlijn van de BAD: *"imiquimod 5% cream twice daily up to 6 months".* Er wordt verwezen naar de open label studie van Grussendorf-Conen et al dewelke een clearance van 76% beschrijft (27% volledige verdwijning van de wrat; 49% reductie van de wrat van meer dan 50%).
De auteurs van de BAD nemen aan dat occlusietherapie geen bijkomend positief effect heeft.
GRAAD VAN EVIDENTIE: geen RCT, 2 open label studies en 2 case reports = C
GRAAD VAN AANBEVELING: voordelen: thuistherapie; nadelen: kostprijs, therapietrouw, lokale milde tot matige pijn =2
b. *Beschrijving van eventuele aanvullende informatie*.
Het tweewekelijks afschrapen van de wrat werd toegevoegd aan de praktische toelichting tot de kernboodschap. Het afschrapen van de wrat zou de keratinisatie verminderen en de opname van imiquimod mogelijks verbeteren. Dit wordt beschreven in de studie van Grussendorf-Conen et al.
In de oorspronkelijke Duodecim richtlijn wordt geen andere immuunmodulerende therapie beschreven. De richtlijn van de BAD beschrijft meerdere immuunmodulerende therapieën. Gezien de beperkte evidentie en het gebruik ervan voorbehouden is voor de tweede lijn zal geen aanbeveling over andere immuunmodulerende therapie worden geformuleerd.

Klinische vraag 7

a. *Beschrijving van de evidentie die tot de aanbeveling heeft geleid.*
In de oorspronkelijke Duodecim richtlijn wordt ablatieve laserbehandeling (bv kooldioxidelaser) beschreven als een mogelijk alternatief voor refractaire wratten. De aanbeveling wordt aangepast aan de hand van de BAD richtlijn en de systematic review van Nguyen et al. De aanbeveling van de BAD wordt overgenomen: *"PDL after paring and/or SA pretreatment. Two to four treatments at 7-10J cm $^{-2}$ are usually needed".* 3 cohortstudies beschrijven een clearance tussen 32% en 75%. In de systematic review van Nguyen et al worden 35 studies (waarvan 5RCT's) met elkaar vergeleken en wordt PDL beschouwd als het type lasertherapie met het minste nevenwerkingen. Zowel in de behandeling van gewone wratten als van therapieresistente wratten heeft lasertherapie een plaats.
GRAAD VAN EVIDENTIE: BAD: 1 RCT, cohortstudies, case series = C
GRAAD VAN AANBEVELING: nadelen: kostprijs, apparatuur, ervaring gebruik laser, hemorragische bullae, verlittekening, pigmentverandering= 2

8. Peer review proces

a. Weinig ervaring met immuunmodulerende behandeling in de huisartsenpraktijk.
b. Geen enkele van de 37 bevraagde huisartsen beschikt over een laser.

9. Planning voor update

Een update van de richtlijn dient vijfjaarlijks te gebeuren.

10. Referenties

Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS, Mohd Mustapa MF, Handfield-Jones SE. British Association of Dermatologists' Guidelines for the Management of Cutaneous Warts 2014. The British Journal of Dermatology. 2014;171(4):696-712.

Grussendorf-Conen EI, Jacobs S, Rübben A, Dethlefsen U. Topical 5% imiquimod long-term treatment of cutaneous warts resistant to standard therapy modalities. Dermatology 2002; 205: 139-45.

Nguyen J, Korta DZ, Chapman L, Kelly KM. Laser Treatment of Nongenital Verrucae: A Systematic Review. JAMA Dermatolog. 2016 Apr 27. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.0826. [Epub ahead of print].

11. **Lijst van auteurs en belangenvermenging**

De auteurs van deze richtlijn zijn dr. Charlotte Thysen en dr. Adriaan Verelst. Zij adapteerden deze richtlijn in het kader van hun master na master opleiding huisartsgeneeskunde. Er is geen sprake van belangenvermenging.