



Preventie en Zorg
Wassenaarseweg 56
Postbus 2215
2301 CE Leiden

www.tno.nl

T 071 518 18 18
F 071 518 19 10
info-zorg@tno.nl

TNO-rapport

Het BET-project

*Primaire preventie van bedplassen: hoe effectief zijn drie
veel door ouders toegepaste methoden bij het 's nachts
droog krijgen van hun kind*

Datum	April 2007
Auteur(s)	Drs. A.E. Campagne
	Eindverslag voor opleiding Epidemiologie
Begeleider	Dr. P.H. Verkerk Dr. M. Kamphuis Drs. P. van Dommelen
Aantal pagina's	21

Alle rechten voorbehouden. Niets uit dit rapport mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van TNO.

Indien dit rapport in opdracht werd uitgebracht, wordt voor de rechten en verplichtingen van opdrachtgever en opdrachtnemer verwezen naar de Algemene Voorwaarden voor onderzoeksopdrachten aan TNO, dan wel de betreffende terzake tussen de partijen gesloten overeenkomst.

Het ter inzage geven van het TNO-rapport aan direct belanghebbenden is toegestaan.

Samenvatting

Doel: In deze gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) is de effectiviteit onderzocht van drie interventies die vaak door de ouders worden toegepast om kinderen 's nachts zindelijk te krijgen, zodat ze niet meer in hun bed plassen.

Methode: Het ging hierbij om kinderen van 4 en 5 jaar oud en het gebruik van de volgende interventies:

1. Opnemen zonder wachtwoord: kind wordt 's avonds, anderhalf tot twee uur nadat het in slaap is gevallen wakker gemaakt en opgenomen door de ouders om te plassen op de wc.
2. Opnemen met wachtwoord: kind wordt 's avonds anderhalf tot twee uur nadat het in slaap is gevallen wakker gemaakt en opgenomen door de ouders om te plassen op de wc. Hierbij wordt het kind om een, van te voren afgesproken, wachtwoord gevraagd.
3. Belonen: kind mag 's ochtends zonnetje van kalender openkrassen wanneer het 's nachts droog was gebleven. Ouders konden ook een andere beloning toepassen (ook wel kalendermethode genoemd).

Bovenstaande interventies werden afgezet tegen een controlegroep.

Inclusie en randomisatie: Kinderen werden geworven via de schoolartsen tijdens het Periodiek Geneeskundig Onderzoek (PGO). Daarnaast konden ouders reageren op een oproep op internet of in tijdschriften. De geïncludeerde kinderen waren op het moment van inclusie tussen de 4 jaar en 0 maanden en 5 jaar en 12 maanden oud. Wanneer er een verdenking was van onderliggende pathologie, werd een kind niet geïncludeerd in de studie. Na randomisatie werd het kind ingedeeld in één van de bovenstaande interventies of in de controlegroep. Aan de ouders werd gevraagd de interventie toe te passen gedurende maximaal 6 maanden of totdat het kind 14 dagen achter elkaar droog was. Tijdens het onderzoek vulden de ouders dagboekjes in, waarin gevraagd werd of het kind 's nachts droog was gebleven en of de interventie toegepast was. Daarnaast werd nog gevraagd naar eventuele andere interventies die de ouders toegepast hadden en eventuele bijzonderheden.

Resultaten: In de analyse zijn gegevens gebruikt van 570 kinderen die meegedaan hebben aan het onderzoek. Van deze groep was 60% een jongen. Het grootste gedeelte van de groep was 5 jaar oud (73%), kwam uit een tweouder gezin (97%) met twee kinderen (61%) en was van Nederlandse afkomst (93%). In alle groepen viel een relevant percentage van de kinderen uit tijdens het onderzoek. Dit was vooral het geval in de opnamegroepen, zowel met als zonder gebruik van een wachtwoord. Hiervoor werd ondermeer gecorrigeerd met behulp van imputatie. Analyses met deze methode toonden aan dat 20% van de kinderen uit de controlegroep 's nachts spontaan droog werd binnen 6 maanden. De percentages zindelijkheid van de interventiegroepen waren als volgt: opnemen met wachtwoord 29%, opnemen zonder wachtwoord 36%, kalendermethode 31%. Uit de analyses blijkt dat kinderen die worden opgenomen zonder wachtwoord significant vaker 's nachts droog worden dan kinderen in de controlegroep ($p=0,04$).

Conclusie: Deze RCT toont aan dat bij kinderen van 4 en 5 jaar oud advisering van de methode “opnemen zonder wachtwoord” de kans op zindelijkheid 's nachts significant verhoogt van 20% naar 36%.

Inhoudsopgave

	Samenvatting	2
1	Inleiding.....	5
2	Methode.....	7
3	Resultaten.....	11
4	Discussie	18
5	Literatuuroverzicht.....	21

1 Inleiding

Er zijn verschillende definities van enuresis nocturna (nachtelijke onzindelijkheid, bedplassen) in omloop. De DSM-IV (Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders) hanteert de volgende definitie: onwillekeurig verlies van urine gedurende de slaap, in een frequentie van tenminste twee keer per week gedurende de afgelopen vier weken voor tenminste drie maanden in een leeftijd boven de vijf jaar^{1,7}. Wanneer kinderen tussen de drie en vijf jaar meer dan twee natte nachten hebben per week spreekt men van vertraagde zindelijkheidsontwikkeling.

Enuresis nocturna is een algemeen voorkomend verschijnsel bij kinderen. De prevalentie varieert in verschillende subgroepen. Jongens plassen vaker in hun bed dan meisjes (3:2) en de prevalentie daalt met de leeftijd.^{1,5} Bedplassen komt bij 5 jarigen ongeveer bij 20% van de kinderen voor en neemt geleidelijk af naar 10% bij 10 jarigen, en gaat gepaard met een spontane remissie van 15% per jaar⁵. Van de 13-16 jarigen plast nog maar 1-2% 's nachts in bed⁷. Ook bij 0,5% tot 1% van de volwassenen komt bedplassen nog voor (www.bedplassen.org). Het natuurlijk beloop van bedplassen bij kinderen is gunstig. Het grootste deel van de kinderen zal ook zonder behandeling op den duur zindelijk worden⁸.

Hoewel enuresis nocturna een algemeen verschijnsel is, wordt het zowel door de ouders als de kinderen als groot probleem beschouwd. Door de kinderen wordt het gezien als een van de meest dramatische gebeurtenissen in hun leven, na ruzie tussen ouders en echtscheiding.^{3,6} Zij blijken hun bedplassen erger te vinden dan hoe kinderen met een lichamelijk handicap hun eigen handicap ervaren³. Ook ouders zien vertraagde zindelijkheid als een groot (opvoedings)probleem en het kan voor onnodige irritaties zorgen in de ouder-kindrelatie¹. Het eerder en sneller 's nachts droog krijgen van kinderen kan dan ook leiden tot een forse verbetering in eigenwaarde van de kinderen en het voorkomen van de bijkomende (psycho)sociale problematiek.

Er bestaan verschillende therapieën voor bedplassen. Deze zijn onder te verdelen in niet-medicamenteuze behandelingen en medicamenteuze behandelingen. Onder de niet medicamenteuze behandelingen vallen de methode opnemen, de kalendermethode / motivatiemethode, blaastraining, de plaswekker, wektraining en droogbedtraining. De keuze van de methode hangt samen met de intensiteit van de methode en de leeftijd van het kind. De plaswekker, de wektraining en de droogbedtraining zijn vooral geschikt voor oudere kinderen, adolescenten en volwassenen.⁸ Recente studies met de plaswekker hebben echter aangetoond dat deze ook al op jongere leeftijd, vanaf 5 jaar, gebruikt kan worden.^{1,4}

Farmacologische therapie is mogelijk wanneer andere behandelingen geen resultaat geven, in combinatie met de plaswekker of wanneer een kind snel droog moet zijn voor een aantal nachten (bijvoorbeeld logeerpartij). Deze vorm van behandeling is echter geen eerste keus. Het is ook niet zo dat medicamenteuze behandeling het enuresisprobleem snel kan oplossen. Uit onderzoek blijkt dat het aantal natte nachten afneemt, maar dat kinderen niet geheel droog worden. Wanneer er gestopt wordt met de behandeling, treedt meestal weer een terugval op. Als medicamenteuze therapie kan amitryptiline, imipramine of desmopressine gebruikt worden. Hierbij heeft desmopressine de voorkeur, aangezien hierbij minder bijwerkingen optreden.^{1,7,8}

Hoewel er volgens de definitie pas sprake is van bedplassen op een leeftijd van vijf jaar, kan het van groot belang zijn om te voorkomen dat kinderen deze leeftijd bereiken en

nog in bed plassen. Vooral bij kinderen met een jongere leeftijd (vanaf 3 jaar) zijn de methoden die onderzocht zijn in deze studie (opnemen en belonen) algemeen gebruikelijk in Nederland.

Doel van het onderzoek was om in een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) de effectiviteit te onderzoeken van twee interventies die vaak door ouders worden toegepast bij het 's nachts zindelijk maken van hun kinderen, zodat ze niet meer in hun bed plassen. Het ging hierbij om kinderen van 4 en 5 jaar oud en de volgende interventies: 1. 's Avonds het kind opnemen om te laten plassen (met of zonder wachtwoord) en 2. kalendermethode (zonnetjes zetten met beloningssysteem).

De groep opnemen is tevens onderverdeeld in 2 subgroepen, namelijk opnemen zonder wachtwoord en opnemen met wachtwoord. Het idee achter opnemen met wachtwoord is dat een kind ook daadwerkelijk wakker wordt als het plast, dit in tegenstelling tot opnemen zonder wachtwoord. Theoretisch zou je een kind, wanneer je het opneemt zonder wachtwoord, leren te plassen tijdens zijn slaap.

Bovenstaand doel leidt tot de volgende vraagstelling:

Hoe effectief zijn deze veelgebruikte interventies in relatie tot een controlegroep waarbij de ouders geen extra acties ondernemen bij kinderen van 4 en 5 jaar oud? De hypothese is dat de methoden effectiever zijn dan niets doen (controlegroep).

De methoden die in deze RCT onderzocht zijn, kunnen worden toegepast door de ouders zelf. De hulpverlener geeft vooraf instructies aan de ouders, maar ouders kunnen de methoden makkelijk toepassen wanneer er schriftelijke informatie wordt verschaft. De ouders kunnen zelf besluiten, zonder tussenkomst van een hulpverlener, of en wanneer ze de methode starten.

De effectiviteit en doelmatigheid van de bovengenoemde methoden is niet goed bekend. In eerdere studies werden significant minder natte nachten geobserveerd en een kleiner aantal terugvallen, maar dit was gebaseerd op weinig evidence. Wetenschappelijke argumenten voor de interventies zijn echter onduidelijk. Een meta-analyse was niet mogelijk vanwege de verschillen in studieopzet. Het ontbreken van wetenschappelijk bewijs en de bovengenoemde redenen zijn de aanleiding geweest voor het uitvoeren van deze studie bij kinderen van 4 en 5 jaar oud.

2 Methode

In deze gerandomiseerd gecontroleerde trial (RCT) is gekeken naar de effectiviteit van drie interventies die vaak door ouders toegepast worden bij kinderen met nachtelijke onzindelijkheid voor urine. In dit verslag zal steeds gesproken worden van bedplassen.

Werving:

De werving heeft plaats gevonden van januari 2004 tot en met december 2005. De werving verliep aanvankelijk via de schoolartsen tijdens het periodiek geneeskundig onderzoek (PGO) in groep 2. Dit verliep echter minder snel dan gepland. Om die reden zijn andere methoden voor werving ingezet: diverse oproepen verschenen op internet (zoals op de website van het Kenniscentrum bedplassen en verschillende websites voor ouders) en er verschenen oproepen in een tijdschrift en een krant. Vooral de oproep in het tijdschrift "Groter groeien" (in juni 2005) was zeer succesvol en leverde veel deelnemers op.

Inclusiecriteria:

Voor deze RCT zijn de volgende inclusiecriteria gehanteerd:

- Kinderen in de leeftijd van 4 jaar en 0 maanden tot en met 5 jaar en 12 maanden (op het moment van inclusie) kwamen in aanmerking om mee te doen met het onderzoek.
- Het kind was de afgelopen drie maanden twee of meer nachten per week nat.
- De ouders kunnen de Nederlandse instructie goed lezen en begrijpen.
- Het kind is nooit voor onzindelijkheid behandeld met plaswekker of medicijnen.
- Er is (vermoedelijk) geen onderliggende pathologie voor het bedplassen.

Randomisatie

Alvorens het kind werd gerandomiseerd naar een interventie of de controlegroep, hebben de ouders 2 weken lang de beginsituatie bijgehouden op een speciaal formulier (baselineformulier). Dit is een voormeting waarbij de uitgangspositie is vastgesteld door bij te houden of het kind eventueel nachten droog was en zo ja, hoeveel nachten. Aan de ouders werd een informed consent gevraagd. Tevens ontvingen ze een vragenlijst waarin verschillende determinanten van bedplassen, zoals bekend uit de literatuur, gevraagd werden: onder andere erfelijkheid, gezinsstructuur, opleiding ouders en gebeurtenissen in de afgelopen 12 maanden.

Als de kinderen voldeden aan de gestelde inclusiecriteria en informed consent was verkregen van de ouders, werden de kinderen at random verdeeld in één van de volgende groepen.

1. Opnamegroep: kind wordt 's avonds, anderhalf tot twee uur nadat het in slaap is gevallen wakker gemaakt en opgenomen door de ouders om te plassen op de wc.
2. Opnemen met wachtwoord: kind wordt 's avonds anderhalf tot twee uur nadat het in slaap is gevallen wakker gemaakt en opgenomen door de ouders om te plassen op de wc. Hierbij wordt het kind om een, van te voren afgesproken, wachtwoord gevraagd
3. Kalendergroep: kind mag 's ochtends zonnetje van kalender openkrassen wanneer het 's nachts droog was gebleven. Ouders konden ook een andere beloning toepassen.
4. Controlegroep: geen extra acties

De randomisatie vond plaats in volgorde van binnenkomst van de informed consent en het deelnameformulier. In de randomisatie is het geslacht als factor meegenomen, zodat de verdeling van de beide geslachten over de verschillende onderzoeksgroepen gelijk is. Wanneer de ouders toestemming hadden gegeven, werden de persoonsgegevens van het kind opgeslagen in een speciaal hiervoor ontworpen computerprogramma. Dit programma kende aan ieder kind één van de volgende interventies toe:

1. opnemen zonder wachtwoord
2. opnemen met wachtwoord
3. kalendermethode
4. controlegroep

Het kon dus zijn dat kinderen ingedeeld werden in de controlegroep. Om ouders daar toch voor te motiveren werd ze verteld dat na maximaal een half jaar van geen interventie toepassen, zij alsnog de onderzochte technieken aangeboden kregen, wanneer hun kind niet zindelijk was geworden. Tevens werd hen de mogelijkheid geboden om het kind met een luier te laten slapen.

Na de randomisatie ontvingen de ouders informatie betreffende de indeling in de groep. Ze kregen hierbij uitleg over de te volgen interventie of regels voor de controlegroep. Aan de ouders werd verzocht om in de periode van het onderzoek geen andere dan de te onderzoeken interventie toe te passen of juist niets te doen indien het kind ingedeeld was in de controlegroep. Ouders werd zo weinig mogelijk verteld over de andere interventies om zo min mogelijk verstoring te krijgen van het randomized controlled trial design.

Gegevensverzameling

Aan de ouders werd gevraagd in de periode van het onderzoek dagboekjes bij te houden. De eerste twee dagboekjes beslaan 4 weken. Dagboekjes nummer 3 t/m 5 omvatten ieder 6 weken. Twee weken voordat een dagboekje vol zou zijn (berekend aan de hand van de startdatum) werd het volgende dagboekje verstuurd naar de deelnemer. In de dagboekjes werden dagelijks de volgende zaken bijgehouden: is het kind droog gebleven of niet en werd de interventie toegepast. Daarnaast werd gevraagd of toch ook een andere interventie(s) toegepast werd en of er bijzonderheden te vermelden waren. Als het dagboekje vol was, werd dit terug gestuurd naar TNO Kwaliteit van Leven. Zo kon bijgehouden worden of het kind inmiddels zindelijk was. Wanneer een kind 14 dagen achter elkaar elke nacht droog was, werd het kind als zindelijk beschouwd.

De totale onderzoeksperiode duurde per kind maximaal 6 maanden. Ook als een kind in die periode niet zindelijk was geworden, werd het onderzoek gestopt. Er werd dan een stopbrief verstuurd met daarbij een attentie voor het kind.

Verwerking gegevens

Alle gegevens van de deelname met de informatie uit de dagboekjes werden direct in een database ingevoerd. De gegevens van de vragenlijst van de voormeting naar bedplassen werden later ingevoerd.

De verkregen gegevens werden geanalyseerd met behulp van SPSS versie 14 en S-plus versie 6.1. Voor de effectiviteit van de verschillende interventies is gebruik gemaakt van 3 verschillende methoden om te corrigeren voor de uitval van kinderen in de verschillende groepen. Er wordt gecorrigeerd voor uitval, omdat dit van invloed is op de analyses voor de mate van succes van de interventie. Kinderen die uitvallen, zullen niet

at random uitvallen en er zal dan bias optreden van de gegevens wanneer hier geen rekening mee gehouden wordt.

De volgende 3 methoden zijn gebruikt:

- A. Listwise deletion: wanneer er ontbrekende gegevens zijn van een kind, wordt deze kinderen geëxcludeerd uit de studie. Dit betekent dat kinderen die vroegtijdig uitvallen niet worden meegenomen in de analyses.
- B. Kinderen die vroegtijdig uitvallen worden gerekend bij de groep die niet zindelijk worden gedurende de studie.
- C. Multivariate Imputation by Chained Equation (MICE)⁹. Van een kind dat vroegtijdig uitvalt wordt voorspelt of het op een later tijdstip zindelijk had kunnen worden. Met behulp van deze imputaties kan de status voor de kinderen die voortijdig uitvielen, worden ingevuld, alsof ze de volledige duur van de studie meededen. Met het imputatieprogramma wordt standaard vijf keer een voorspelling gemaakt. De resultaten die in deze studie worden weergegeven zijn de gepoolde resultaten van deze vijf voorspellingen. De voorspelling wordt gebaseerd op het moment van stoppen, het gemiddeld aantal dagen nat tot aan het moment van stoppen, de gegevens van de overige kinderen en determinanten die een (significante) rol spelen bij het zindelijk worden. Deze determinanten zijn:
 - Als uit de voormeting blijkt dat een kind minder vaak in zijn bed plast, is de kans groter dat hij zindelijk wordt ($p < 0,001$).
 - Als een kind overdag ook nat is heeft het een kleinere kans om zindelijk te worden ($p = 0,02$).
 - Als een kind overdag urine verliest bij intensief spelen heeft het een kleinere kans om zindelijk te worden ($p = 0,002$).

De eerste manier van analyseren (manier A) is de meest simpele, maar zal een overschatting geven van het percentage kinderen dat aan het eind van de studie zindelijk is. De tweede manier van analyseren (manier B) zal een onderschatting geven van het percentage kinderen dat zindelijk is aan het eind van de studie. Multiple imputation (manier C) zal meer recht doen aan de werkelijkheid, omdat het van elk kind voorspelt of het op een later moment in de studie zindelijk had kunnen worden.^{10,11} Conclusies zullen dan ook worden gebaseerd op de uitkomsten die gevonden worden met behulp van multiple imputation.

Alle kinderen die vroegtijdig uitvielen in de studie zijn bij methode B en C meegenomen in de analyses. Bij de analyse van het aantal dagen totdat een kind uitgevallen is per interventiegroep is hierop een uitzondering gemaakt voor de kinderen die één dag na de start van het onderzoek uitvielen. Doel van deze analyse was om te kijken of er significante verschillen waren in uitval per interventie. Aangezien deze kinderen waarschijnlijk ook waren gestopt wanneer ze in een andere groep ingedeeld waren, is besloten ze niet mee te nemen in deze analyse. Ze zouden de gemiddelden van alle groepen naar beneden trekken en het beeld te veel vertekenen. Dit zou geen juiste weergave geven van de resultaten. Wanneer de uitgevallen kinderen niet zijn meegenomen in een analyse is dat expliciet aangegeven.

Bij alle drie de methoden is er gebruik gemaakt van het "intention to treat" principe. Er werd vanuit gegaan dat de kinderen die interventie toepasten, die hen ook toebedeeld was en dat ouders naast de toegewezen interventie geen andere interventie(s) hebben toegepast.

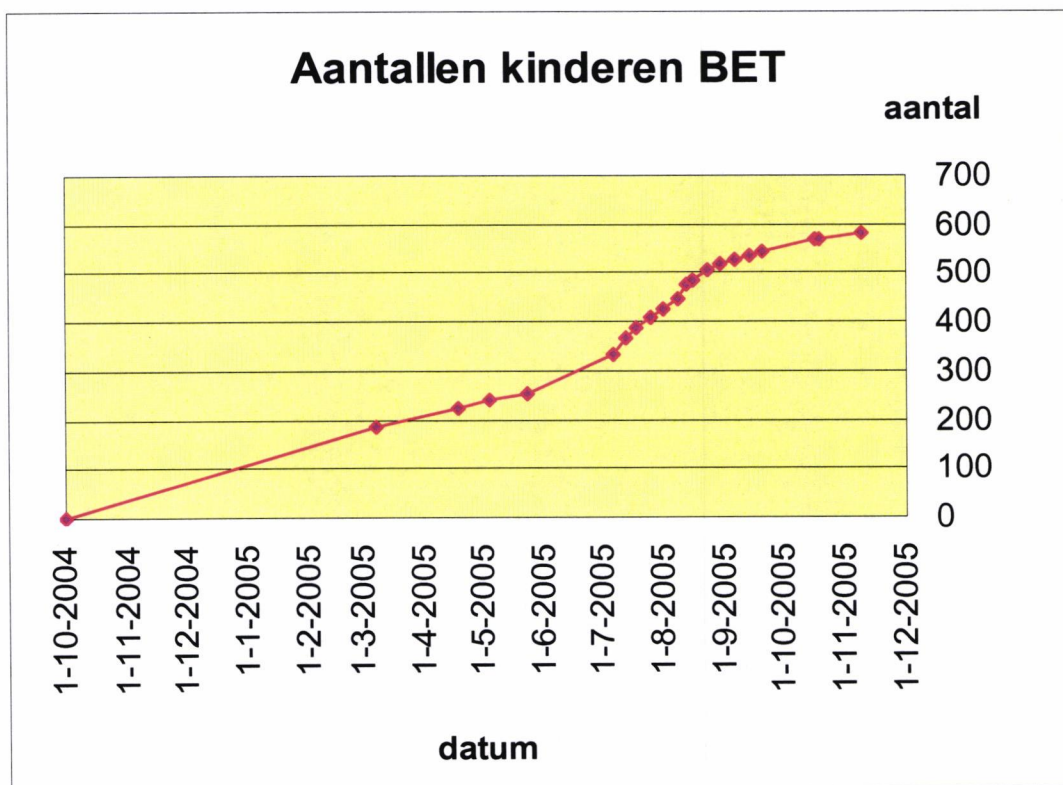
De kinderen zijn verdeeld in twee leeftijdscategorieën, de 4-jarigen en de 5-jarigen. Deze groepen zijn zowel gezamenlijk als apart geanalyseerd om te bekijken of leeftijd een effectmodifier is voor het 's nachts zindelijk worden.

3 Resultaten

Werving

In de periode januari 2004 tot en met december 2005 zijn 580 kinderen aangemeld voor het onderzoek. Tien kinderen zijn uit de studie verwijderd, aangezien 4 kinderen al zindelijk waren voor de start van het onderzoek, 1 kind een te hoge leeftijd had (ouder dan 6 jaar bij inclusie) en van 5 kinderen (waarvan 2 met medische problemen) geen of onvolledige baseline gegevens en geen dagboekjes beschikbaar zijn. De resultaten die worden weergegeven zijn dus gebaseerd op 570 kinderen.

In onderstaande grafiek is zichtbaar hoe de werving is verlopen waarin het aantal geïncludeerde kinderen uitgezet is tegen de tijd. Hierin is duidelijk te zien dat de werving in het begin langzaam verliep. Nadat er halverwege 2005 diverse oproepen geplaatst waren op internet en in een tijdschrift en kranten waren er beduidend meer aanmeldingen.



Grafiek 1: geïncludeerde kinderen uitgezet tegen de tijd

Vroegtijdige uitval

Tijdens het onderzoek zijn 140 kinderen vroegtijdig gestopt met het onderzoek, terwijl ze nog niet zindelijk waren. Dit betekent dat een kwart van de kinderen (24,6%) tijdens de studie is uitgevallen (tabel 1). Kinderen in de controlegroep vielen het minst vaak vroegtijdig uit tijdens de studie (14%). Kinderen in de groep opnemen (30%) en opnemen met wachtwoord (36%) blijken het frequentst vroegtijdig uit te vallen. Ouders gaven frequent als reden aan dat zij het moeilijk vonden om hun kind 's nachts wakker te maken en dat dit vaak tot onmogelijke situaties leidde. Dit is een belangrijk nadeel van deze interventies.

Tabel 1: Procentuele uitval per interventiegroep

	Aantal deelnemers	Percentage uitval
Controle	144	14%
Kalender	143	19%
Opnemen	143	30%
Opnemen met wachtwoord	140	36%

Het percentage jongens dat uitviel was ongeveer even groot als het percentage meisjes dat uitviel (25,4% versus 23,2%). De uitval in de leeftijdsgroep van 5 jarigen was hoger (25,9%) dan de uitval in de leeftijdsgroep van de 4-jarigen (19,5%). Dit verschil was niet significant.

Er werden significante verschillen gevonden in het aantal dagen tot uitval tussen de controle groep en de groep opnemen met wachtwoord ($p=0,03$, tabel 2). De 30 kinderen die binnen 1 dag na de start van het onderzoek zijn uitgevallen zijn in tabel 2 niet meegenomen (zie Methode).

Tabel 2 Aantal dagen totdat een kind uitgevallen is per interventiegroep

Interventie	Gem.	SD	Min.	Max.	N	% t.o.v. gehele interventiegroep
Controle	94	48	29	155	13	9%
Kalender	89	43	29	169	22	16%
Opnemen	78	46	5	141	33	24%
Opnemen met wachtwoord~	66	37	8	148	42	30%

~Kinderen in de groep met interventie opnemen met wachtwoord vielen significant eerder uit dan de controlegroep (variantie-analyse, $p=0,03$)

Deelnemers

Van de deelnemende kinderen was 60% een jongen en 40% een meisje. Het merendeel was 5 jaar (73%), komt uit een tweeouder gezin (97%) met twee kinderen (61%) en is van Nederlandse afkomst (93%). Doordat schoolartsen kinderen wierven tijdens het Periodiek Geneeskundig Onderzoek in groep 2 van de basisschool, is de groep van 5-jarigen relatief groot ten opzichte van de 4-jarigen. Uit de literatuur blijkt dat bedplassen vaker voorkomt bij jongens dan bij meisjes. Het is dan ook naar verwachting dat er in onze onderzoeksgroep meer jongens vertegenwoordigd zijn dan meisjes.

In tabel 3 is te zien dat in elke interventiegroep vrijwel hetzelfde aantal kinderen is geïncludeerd. In de groep van 4 jaar zien we dat er bijna twee keer zoveel meisjes in de controle groep deelnemen ten opzichte van de opnemen groep met wachtwoord. Ook zien we dat bijna twee keer zoveel jongens in de interventie opnemen zijn ingedeeld ten opzichte van opnemen met wachtwoord. Daarnaast zien we dat de kinderen in de leeftijdsgroep van 5 jaar goed over de interventies zijn verdeeld. Na toetsing blijkt dat zowel geslacht als leeftijd geen invloed heeft gehad op de indeling. We kunnen dus concluderen dat de randomisatie over de interventies goed is verlopen.

Tabel 3 Resultaten van de randomisatie (in aantallen (%))

		Controle	Kalender	Opnemen	Opnemen met wachtwoord	Totaal
4 jaar	Jongen	17 (24%)	18 (26%)	23 (33%)	12 (17%)	70
	Meisje	17 (35%)	10 (21%)	12 (25%)	9 (19%)	48
5 jaar	Jongen	70 (26%)	68 (25%)	62 (23%)	72 (26%)	272
	Meisje	40 (22%)	47 (26%)	46 (26%)	47 (26%)	180
Totaal		144	143	143	140	570

Uitkomsten / resultaten*Eindstatus*

In tabel 4 worden de ruwe resultaten weergegeven, zoals deze gevonden zijn aan het eind van de uitvoerfase (periode van maximaal 6 maanden per kind, ongeacht geslacht). In de controlegroep wordt 19% van de kinderen 's nachts spontaan zindelijk binnen 6 maanden. Van de kinderen in de interventiegroep opnemen met wachtwoord werd 23% 's nachts zindelijk, gevolgd door de kalendergroep waar 27% 's nachts zindelijk werd. In de interventiegroep opnemen zonder wachtwoord werd 30% 's nachts zindelijk. Voor analyses van deze resultaten zie tabellen 8, 9 en 10.

Tabel 4 Eindstatus per interventiegroep

Interventie	Niet zindelijk	Zindelijk	Uitval	Aantal
Controle	67%	19%	14%	144
Kalender	54%	27%	19%	143
Opnemen	40%	30%	30%	143
Opnemen met wachtwoord	41%	23%	36%	140

Invloed geslacht op eindstatus

Het geslacht had geen invloed op het wel of niet zindelijk worden of uitvallen tijdens de onderzoeksperiode ($\chi^2=0,93$, $df=2$, $p=0,63$). In tabel 5 is zichtbaar welk deel van de jongens (23%) en welk deel van meisjes (27%) zindelijk is geworden.

Tabel 5 Invloed geslacht op eindstatus

Geslacht	Niet zindelijk	Zindelijk	Uitval	Aantal
Jongen	51%	23%	25%	342
Meisje	50%	27%	23%	228
Totaal	51%	25%	25%	507

Invloed leeftijd op eindstatus

Zoals in tabel 6 zichtbaar is, is er slechts een klein en niet significant verschil tussen de leeftijdsgroep van 4 jaar en 5 jaar in het 's nachts zindelijk worden en het uitvallen van kinderen (resp. 23% en 25%, $\chi^2=3,17$, $df=2$, $p=0,21$).

Tabel 6 Invloed leeftijd op eindstatus

Leeftijd	Niet zindelijk	Zindelijk	Uitval	Aantal
4 jaar	58%	23%	19%	118
5 jaar	49%	25%	26%	452
Totaal	51%	25%	25%	570

In tabel 7 is specifiek gekeken naar de kinderen in de interventiegroep opnemen en de controlegroep in de verschillende leeftijdscategorieën. Wanneer van beide leeftijdscategorieën de OR berekend wordt, blijkt de $OR_{4\text{-jarigen}} = 0.96$ en $OR_{5\text{-jarigen}} = 2,3$ te zijn. Hier zou sprake kunnen zijn van effectmodificatie. Wanneer dit met logistische regressie getoetst wordt, blijkt het echter niet significant te zijn.

Tabel 7 Invloed leeftijd op interventiegroep opnemen t.o.v. controlegroep*

	4 jarigen (jongeren)			5 jarigen (ouderen)		
	Zindelijk	Niet- zindelijk	Totaal	Zindelijk	Niet- zindelijk	Totaal
Opnemen	8	27	35	35	73	108
Controle	8	26	34	19	91	110
Totaal	16	53	69	54	164	218

* Kinderen die vroegtijdig uitgevallen zijn worden beschouwd als niet-zindelijk

Analyses voor effectiviteit van de interventies

Zoals uit tabel 1 blijkt, zijn vooral kinderen in de groep opnemen (met of zonder wachtwoord) vroegtijdig uitgevallen. Van de kinderen die zijn uitgevallen ten tijde van het onderzoek is niet bekend of ze na het uitvallen zindelijk zouden zijn geworden. Dit heeft invloed op de analyses voor de mate van het succes van een interventie. Om hier mee om te gaan zijn de data op drie manieren geanalyseerd.

A) In de eerste methode is er gebruik gemaakt van “listwise deletion”. Kinderen die vroegtijdig uitvielen zijn niet meegenomen in de analyse.

B) Met de tweede methode zijn we er vanuit gegaan dat de kinderen die vroegtijdig uitvallen ook helemaal niet zindelijk worden binnen de 6 maanden.

C) Met de derde methode voorspellen we door middel van imputatie of een kind dat vroegtijdig is uitgevallen op een later moment zindelijk had kunnen worden.

Effectiviteit van de interventies, analysemethode A

In onderstaande tabel zijn de resultaten te zien, wanneer we de resultaten analyseren met behulp van de methode “listwise deletion”. Hieruit blijkt dat kinderen die een interventie toepassen significant vaker zindelijk worden dan kinderen in de controlegroep ($\chi^2 = 11,91$, $df = 3$, $p = 0,008$). Alle interventies blijken significant te zijn ten opzichte van de controlegroep: controle – kalender ($\chi^2 = 4,22$, $df = 1$, $p = 0,04$), controle – opnemen ($\chi^2 = 11,61$, $df = 1$, $p = 0,001$), controle – opnemen met wachtwoord ($\chi^2 = 4,96$, $df = 1$, $p = 0,026$).

Tabel 8 Effectiviteit interventies, analysemethode A*

Interventie	niet zindelijk	Zindelijk	Aantal
Controle	78%	22%	124
Kalender~	66%	34%	116
Opnemen~	57%	43%	100
Opnemen met wachtwoord~	64%	36%	90

* Kinderen die vroegtijdig uitgevallen zijn, zijn niet meegenomen in de analyse

~ Kinderen met de interventie kalender, met de interventie opnemen en met de interventie opnemen met wachtwoord zijn significant vaker zindelijk dan kinderen in de controlegroep.

Effectiviteit van de interventies, analysemethode B

Met de tweede methode, wanneer we er vanuit gaan dat kinderen die vroegtijdig uitvallen ook helemaal niet zindelijk worden binnen de 6 maanden, blijkt dat alleen de resultaten van de interventie opnemen (zonder wachtwoord) significant verschillen van die van de controle groep ($\chi^2 = 4,99$, $df=1$, $p=0,03$).

Tabel 9 Effectiviteit interventies, analysemethode B*

Interventie	niet zindelijk	zindelijk	Aantal
Controle	81%	19%	144
Kalender	73%	27%	143
Opnemen~	70%	30%	143
Opnemen met wachtwoord	77%	23%	140

* Kinderen die zijn uitgevallen worden als niet zindelijk beschouwd

~ Kinderen in de opnemen groep zijn significant vaker zindelijk dan kinderen in de controle groep ($\chi^2 = 4,99$, $df=1$, $p=0,03$)

We zien dat de interventie opnemen een hoger percentage zindelijkheid geeft ten opzichte van de controlegroep (19% ten opzichte van 30%). Het verschil met de kalenderinterventie is geringer (27%), evenals het verschil met de interventie opnemen met wachtwoord (23%). Deze laatste zijn beiden dan ook niet significant.

Effectiviteit van de interventies, analysemethode C

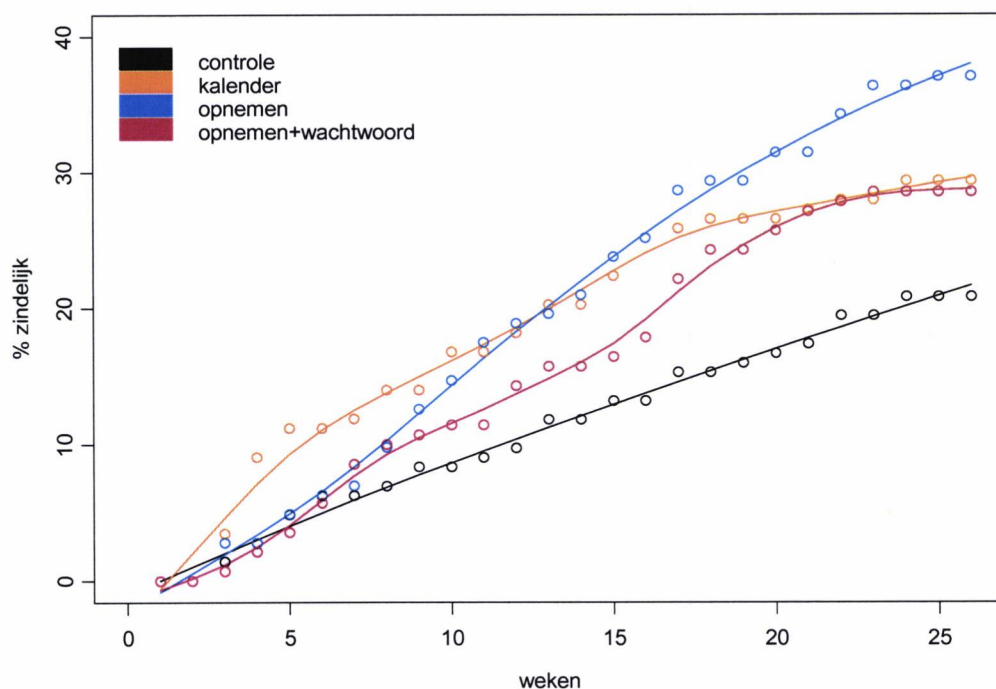
Met de derde methode, wanneer we met de imputatietechniek berekenen hoeveel kinderen er zindelijk zouden zijn geworden, komt de tabel er als volgt uit te zien:

Tabel 10 Effectiviteit interventies, analysemethode C*

Interventie	niet zindelijk	zindelijk	Aantal
Controle	80%	20%	144
Kalender	69%	31%	143
Opnemen~	64%	36%	143
Opnemen met wachtwoord	71%	29%	140

* Aan kinderen die zijn uitgevallen wordt de eindstatus met de imputatietechniek toegekend

~ Kinderen in de opnemen groep zijn significant vaker zindelijk dan kinderen in de controle groep ($p=0,04$ (gepooled))



Grafiek 2: percentage kinderen dat zindelijk wordt volgens analysemethode C

In deze analyses zijn feitelijk dezelfde resultaten zichtbaar als bij methode B, waarbij de percentages in de verwachte richting zijn veranderd: Voor alle groepen zijn de percentages zindelijkheid verhoogd in vergelijking met methode B. Het verschil tussen de controlegroep en de interventie opnemen is vergroot (van 11% naar 16%).

Kinderen konden maximaal 6 maanden (26 weken) geïnccludeerd worden in de studie. Aan de grafiek is te zien dat hoe langer er doorgegaan wordt met de interventie, hoe groter de kans is dat een kind uiteindelijk zindelijk wordt.

Het toepassen van een andere interventie

In de dagboekjes die de ouders bijhielden is actief gevraagd naar het toepassen van een eventuele andere interventie. Het blijkt dat een beperkt aantal ouders naast de toegewezen interventie inderdaad regelmatig een andere interventie tegelijkertijd toegepast (tabel 11). Dit bleek vooral te gebeuren in de controlegroep en bij de kalenderinterventie. Wanneer dit het geval was werd er voornamelijk gebruik gemaakt van de interventie opnemen.

Tabel 11 Gebruik van andere interventie voor kinderen die niet zijn uitgevallen

Interventie	Geen andere		Aantal
	interventie toegepast	Ook andere interventie toegepast	
Controle*	66%	34%	124
Kalender	60%	40%	115
Opnemen~+^	89%	11%	100
Opnemen met wachtwoord\$	76%	24%	90

* De kinderen in de controle groep die een andere interventie toepassen gebruiken grotendeels de interventie opnemen

~ Kinderen in de opnemen groep passen significant minder vaak een andere interventie toe dan kinderen in de controle groep ($\chi^2=16,0$, $df=1$, $p<0,001$)

+ Kinderen in de opnemen groep passen significant minder vaak een andere interventie toe dan kinderen in de kalender groep ($\chi^2=22,7$, $df=1$, $p<0,001$)

\$ Kinderen in de "opnemen met wachtwoord groep" passen significant minder vaak een andere interventie toe dan kinderen in de kalender groep ($\chi^2=5,30$, $df=1$, $p=0,03$)

^ Kinderen in de opnemen groep passen significant minder vaak een andere interventie toe dan kinderen in de "opnemen met wachtwoord groep" ($\chi^2=5,97$, $df=1$, $p=0,02$)

Wanneer de kinderen waarbij één of meerdere keren naast de toegewezen interventie ook een andere interventie is toegepast, weggelaten worden uit de analyse, blijft het aantal kinderen dat zindelijk wordt met de interventie opnemen nog steeds significant ten opzichte van de controlegroep ($\chi^2=12,53$, $df=1$, $p<0,05$).

Duur tot zindelijkheid

Ten slotte is gekeken naar het aantal dagen dat het duurt voordat een kind zindelijk werd met een bepaalde interventie. Geen van de interventies zorgt ervoor dat een kind significant sneller zindelijk werd dan in de controlegroep.

Tabel 12 Aantal dagen tot zindelijk per interventiegroep

Interventie	Gem.	SD	Min.	Max.	N	% t.o.v. gehele groep
Controle	86	52	16	175	27	19%
Kalender	74	50	14	181	39	27%
Opnemen	84	43	14	168	43	30%
Opnemen met wachtwoord	77	40	14	160	32	23%

Geen significante verschillen in het aantal dagen tot zindelijk tussen de controle groep en de overige interventies.

Opgesplitst naar leeftijd is er geen verschil in het gemiddelde aantal dagen tot zindelijk tussen de groep van 4 jaar en de groep van 5 jarigen ($p=0,24$). Ook de leeftijd in maanden heeft geen invloed op de snelheid van zindelijk worden ($p=0,37$).

4 Discussie

De belangrijkste conclusies uit dit onderzoek zijn de volgende:

- Met de interventie “opnemen (zonder wachtwoord)” worden significant meer kinderen zindelijk dan in de controlegroep. Wanneer ouders hun kind willen trainen in het 's nachts zindelijk worden, dienen zij de interventie “opnemen (zonder wachtwoord)” toe te passen.
- Hoewel er meer kinderen zindelijk worden in de groep met de interventie “opnemen (zonder wachtwoord)” dan in de controlegroep worden ze niet sneller zindelijk.
- In de groep “opnemen” en “opnemen met wachtwoord” zijn relatief veel kinderen uitgevallen tijdens het onderzoek.

Door middel van een geslaagde randomisatie zijn drie verschillende interventies om kinderen 's nachts zindelijk te krijgen (opnemen, opnemen met wachtwoord en kalendermethode) vergeleken met een controlegroep. Het percentage dat zindelijk wordt in de controlegroep in deze studie (20%) is wat hoger dan het beschreven percentage kinderen dat spontaan zindelijk wordt in de internationale literatuur (14-15%)⁵. Hier is mogelijk sprake van een studie-effect: alleen al door deelname aan de studie wordt aandacht besteed aan het probleem wat resultaat oplevert.

Tevens blijkt dat hoe langer een interventie wordt volgehouden, hoe meer kinderen zindelijk worden. In dit onderzoek werd maximaal zes maanden een interventie toegepast. De tijdsduur van zes maanden is gekozen omdat bedplassende kinderen met de plaswekker in gemiddeld 56 dagen droog worden met een spreiding van 1 week tot 3 maanden.

Een kind werd in deze studie als zindelijk beschouwd, wanneer het twee weken achter elkaar droog was, met of zonder interventie. In de eerste opzet van de studie was gekozen voor een tijdsduur van 1 maand, omdat het 's nachts nat zijn volgens de definitie van de DSM-IV bekeken moet worden over de afgelopen 4 weken. Ouders pasten een interventie toe en wanneer het kind twee weken met de interventie droog was, dienden de ouders vervolgens te kijken of het kind ook twee weken zonder interventie droog bleef. Was dit het geval, dan werd het kind als zindelijk beschouwd. Was dit niet het geval, dan dienden de ouders de interventie opnieuw toe te passen, totdat het kind wederom 2 weken achter elkaar droog was met interventie. Vervolgens dienden de ouders te kijken of het kind zonder interventie droog bleef voor twee weken. Hierdoor zou een tijdsduur ontstaan dat een kind minimaal 1 maand 's nachts droog was. In de praktijk bleek echter dat ouders stopten met meedoen met het onderzoek, wanneer het kind twee weken 's nachts droog was met behulp van de interventie. Ouders beschouwden hun kind dan als zindelijk, ook al was dit met behulp van de interventie en niet zonder interventie. Ouders waren ook niet meer gemotiveerd om verder deel te nemen aan het onderzoek. Om deze reden worden kinderen in deze studie als zindelijk beschouwd wanneer ze minimaal twee weken 's nachts droog zijn, ook al is dit met behulp van de interventie.

De effecten op de lange termijn zijn niet onderzocht. Wanneer een kind twee weken droog was met een bepaalde interventie werd het als zindelijk beschouwd. Het is interessant om te kijken na een langere periode of het kind nog steeds zindelijk is, of dat het een terugval heeft gehad. Hierbij zou opnieuw onderscheid gemaakt moeten worden

in de verschillende interventies die zijn toegepast. De vraag die dan beantwoord kan worden is of de ene interventie op termijn effectiever dan de andere.

Het is bekend dat vertraagde zindelijkheid en bedplassen meer voorkomt bij jongens dan bij meisjes. In deze studie bleek dat het geslacht van het kind geen invloed had op het wel of niet zindelijk worden tijdens de onderzoeksperiode. Omdat in de randomisatie het geslacht als factor is meegenomen, is de verdeling van de beide geslachten over de verschillende onderzoeksgroepen gelijk. Het geslacht heeft dan ook geen versturende invloed op de uitkomsten.

In deze studie werd het moment van zindelijkheid niet beïnvloed door de leeftijd. Kinderen van 5 jaar werden niet sneller zindelijk dan kinderen van 4 jaar. Wellicht dat hier enige selectiebias opgetreden is, omdat een deel van de ouders van kinderen van 5 jaar oud die moeilijk zindelijk werden, al eerder overgestapt waren op de plaswekker en niet deelnamen aan het onderzoek.

Kinderen worden meestal rond hun tweede en derde jaar zindelijk. Nachtelijke onzindelijkheid heeft een grote impact op het kind en op zijn ouders. Het idee is dan ook dat het gunstig is om een kind zo vroeg mogelijk 's nachts zindelijk te maken en om kinderen zo vroeg mogelijk te gaan trainen. In de (significante) interventie opnemen hebben 5-jarigen echter 2,3 keer zoveel kans om zindelijk te worden vergeleken met de 5-jarigen in de controlegroep. Bij de 4-jarigen wordt dit verschil niet gevonden. Er zou hier sprake van kunnen zijn dat leeftijd een effectmodifier is. Dit is nagegaan met behulp van logistische regressie. Er was een groot verschil in aantallen tussen beide groepen. In de groep van de 5-jarigen zaten 3,8 maal zoveel kinderen (452 t.o.v. 118) als in de groep van de 4-jarigen. Deze testen hebben daarom een lage statistische power en significantie kon in deze studie niet aangetoond worden. Op basis van deze gegevens kan dus niet worden aanbevolen wat de beste leeftijd is om te beginnen met nachtelijke zindelijkheidstraining.

Tijdens deze studie zijn relatief veel kinderen uitgevallen in de groepen opnemen en opnemen met wachtwoord. Ouders gaven als reden van uitval aan, dat ze het moeilijk vonden om hun kind 's nachts wakker te maken. In een aantal gevallen leidde het zelfs tot onmogelijke situaties. De uitval in de groep opnemen met wachtwoord was hoger dan in de groep opnemen. Hierbij diende het kind ook daadwerkelijk wakker te zijn en het afgesproken wachtwoord te zeggen. Het feit dat met interventie opnemen (zonder wachtwoord) relatief veel kinderen uitvallen is opvallend, omdat met deze interventie significant meer kinderen zindelijk worden dan in de controlegroep.

De verwachting was dat er in de controlegroep veel uitval zou zijn. Deze verwachting was gebaseerd op de gedachte dat ouders graag mee willen doen aan een onderzoek, maar dan ook daadwerkelijk een interventie willen toepassen. In het onderzoeksplan is om die reden expliciet omschreven op welke manier ouders uit de controlegroep toch te motiveren zijn om deel te nemen. Achteraf bleek het probleem van uitval echter meer te spelen in de groepen opnemen (met en zonder wachtwoord).

Van de gehele onderzoeksgroep zijn reeds na één dag 30 kinderen uitgevallen. Deze kinderen zijn in de analyses meegenomen. De enige uitzondering waarbij ze niet meegenomen zijn is bij de analyse van het aantal dagen totdat een kind uitgevallen is per interventiegroep (tabel 2). Doel van deze analyse was om te kijken of er significante verschillen waren in uitval per interventie. In alle groepen waren 6 tot 10 kinderen na 1 dag gestopt met de interventie zonder dat ze zindelijk waren. Aangezien deze kinderen waarschijnlijk ook gestopt waren wanneer ze in een andere groep ingedeeld waren, is besloten ze niet mee te nemen in deze analyse. Ze zouden de gemiddelden van alle

groepen naar beneden trekken en het beeld te veel vertekenen. Dit zou geen juiste weergave geven van de resultaten.

Een aantal ouders hebben tijdens het onderzoek (ongevraagd) een combinatie van interventies toegepast. Een veelvoorkomende combinatie die gezien werd was de interventie opnemen met de kalenderinterventie. Omdat dit aantal relatief laag is en omdat we niet weten of de ouders het structureel gedaan hebben, kan uit deze gegevens geen conclusies getrokken worden. Omdat beide interventies een toename van zindelijkheid laten zien (waarbij de kalenderinterventie weliswaar niet significant is) is wellicht te verwachten dat een combinatie van deze interventies een versterkend effect heeft. Om dit nader te onderzoeken zijn grotere studies nodig.

Samenvattend kan gesteld worden dat aan de ouders de interventie opnemen dient te worden aanbevolen wanneer zij hun kinderen willen trainen in het 's nachts zindelijk worden. Wel moet hierbij aangegeven worden dat deze manier van training niet voor iedereen vol te houden is. Lange termijn effecten van de interventie opnemen zijn niet bekend, evenals van de andere interventies. Om deze te bepalen is een vervolgstudie noodzakelijk. In deze vervolgstudie kan dan ook gekeken worden naar de effecten van het toepassen van een combinatie van interventies. De leeftijd die aan de ouders aanbevolen dient te worden waarop zij met zindelijkheidstraining kunnen beginnen is onduidelijk. Ook dit dient nader onderzocht te worden in een vervolgstudie, omdat hiervoor de statistische power in deze studie te laag was.

5 Literatuuroverzicht

1. Leerdam FJM van. Enuresis, a major problem or a simple developmental delay? Proefschrift Amsterdam
2. Russel K, Kiddoo D. The cochrane Library and nocturnal enuresis; an umbrella review. *Evid.Based Child Health* 1:5-8 (2006)
3. Tijen NM van, Messer AP, Namdar Z. Perceived stress of noturnal enuresis in childhood. *Br j Urol* 1998;81:98-9
4. Leerdam FJ van, Blankespoor MN, Heijden AJ van der, Hirasing RA. Alarm treatment is successful in children with day- and night-time wetting. *Scand J Urol Nephrol*. 2004;38(3):211-5.
5. Mark SD, Frank JD. Nocturnal enuresis review. *British Journal of Urology* 1995; 75: 427-434
6. Butler RJ. Childhood nocturnal enuresis: developing a conceptual framework Review article. *Clinical Psychology Review* 2004; 24: 909-931
7. Bemt BFJ van den. Zindelijk worden is een leerproces. *PW* 2007; 142 (13): 19-21
8. Boomsma LJ, Dijk PA van, Dijkstra RH, Laan JR van der, Meulen P van der, Ubbink JTh, Veraart-Schelfhout LM, Verduijn MM. NHG-standaard Enuresis Nocturna. *Huisarts Wet* 2006; 49 (13): 663-71
9. Buuren S van, Boshuizen HC, Knook DL. Multiple imputation of missing blood pressure covariates in survival analysis. *Stat Med* 1999; 18:681-94
10. Greenland S, Finkle WD. A critical look at methods for handling missing covariates in epidemiologic regression analyses. *Am.J Epidemiol* 1995; 12: 1255 – 1264
11. Patrician PA. Multiple imputation for missing data. *Res Nurs Health* 2002; 25: 76-84