



Doeltreffendheid van een gecombineerde gedragsmatige en medicamenteuze therapie voor symptomen van overactieve blaas bij mannen

Referentie

Burgio KL, Kraus SR, Johnson TM 2nd, et al. Effectiveness of combined behavioral and drug therapy for overactive bladder symptoms in men: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2020;180:411-9.
DOI:10.1001/jamainternmed.2019.6398

Duiding

Sheik Heenaye, Nicolas Remiche, assistants en médecine générale UCLouvain en Michel De Jonghe, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain
Geen belangenconflicten met dit onderwerp

Klinische vraag

Hoe doeltreffend is de combinatie van gedragstherapie en medicamenteuze therapie in het verbeteren van de symptomen van overactieve blaas bij mannen, vergeleken met elk van deze therapieën afzonderlijk?

Achtergrond

Minerva analyseerde studies over de behandeling van symptomen van blaasinstabiliteit bij mannen. De eerste duiding, in 2004, concludeerde dat de besproken meta-analyse klinisch weinig relevant was om een voordeel aan te tonen van het gebruik van anticholinergica bij de behandeling van instabiele blaas op de symptomen (urgency, urge-incontinentie, pollakiurie en nocturie) bij zowel vrouwen als mannen, en dat er geen langetermijneffect kon worden aangetoond (1,2). Blaastraining was niet doeltreffender, maar vertoonde geen ongewenste effecten. In 2012 analyseerde Minerva een meta-analyse die een vergelijkbare werkzaamheid aantoonde van de verschillende urinaire antispasmodica geïndiceerd voor instabiele blaas in geval van niet-neurologische urine-incontinentie (3,4). Deze werkzaamheid was echter beperkt. Bovendien was de populatie in deze meta-analyse overwegend vrouwelijk.

Gedragstherapieën zijn een groep interventies die door verschillende praktijkrichtlijnen en reviews van hoge kwaliteit worden aanbevolen als eerstekeuzebehandeling bij overactieve blaas (5). Uit studies blijkt dat gedragsinterventies geen ongewenste effecten hebben en doeltreffend zijn om de symptomen van overactieve blaas te verminderen, met name urge-incontinentie en urinefrequentie, bij zowel mannen als vrouwen (6). Gedragstraining is een interventie die bekkenbodemspiertraining combineert met strategieën om de aandrang te onderdrukken. Door patiënten te leren vrijwillig de aandrang te beheersen en de detrusorcontracties te onderdrukken, verbetert de blaascontrole. De kennis over overactieve blaas bij mannen is nog beperkt en de doeltreffendheid van een combinatie van deze 2 benaderingen werd niet duidelijk aangetoond.

Samenvatting en besluit van de auteurs

Bestudeerde populatie

- inclusie van mannen van ≥ 40 jaar, met een overactieve blaas met gemiddeld ≥ 9 micties per 24 uur dagelijks redocumenter gedurende 7 dagen in een mictiedagboek

- exclusie van personen met een blaasobstructie, patiënten met dementie en patiënten met een medische aandoening die deze urinaire symptomen kan veroorzaken (diabetes, urineweginfectie, kanker of neurologische aandoening)
- in totaal werden 204 mannen geïncludeerd, met een gemiddelde leeftijd van 64 jaar, +/- 40-45% blank en +/- 15-20% zwart, 10 tot 25% diabetespatiënten naargelang de groep en een gemiddelde BMI van +/- 30.

Onderzoeksopzet

Multicenter gerandomiseerde en gecontroleerde studie, die in 2 opeenvolgende fasen werd uitgevoerd, met 3 groepen:

- tijdens de eerste fase (de eerste 6 weken)
 - kreeg de eerste groep gedragstherapie; die omvatte het via bekkenbodemspiertraining stimuleren van het vermogen van de deelnemers om de mictie uit te stellen, aandrang te beheersen en incontinentie te voorkomen
 - de tweede groep kreeg een medicamenteuze behandeling met tolterodine (anticholinergicum) 4 mg 1x/dag (teruggebracht tot 2 mg in geval van ernstige ongewenste effecten) en tamsulosine 0,4 mg 1x/dag voor het slapengaan
 - de derde groep kreeg een combinatie van beide behandelingen
- tijdens de tweede fase (de daaropvolgende 6 weken) kregen alle patiënten in de 3 groepen de combinatietherapie.

Uitkomstmeting

- de 3 interventies werden vergeleken met de uitgangswaarden vóór behandeling en onderling na 6 en 12 weken; de uitgangswaarden waren de gegevens uit het mictiedagboek vóór de behandeling
- het primaire eindpunt was de vermindering van de plasfrequentie gedurende 24 uur
- secundaire eindpunten waren de vermindering van de aandrang, de incontinentie en de nocturie, en de verandering ten opzichte van de initiële referentiewaarde van de scores bekomen via de International Prostate Symptom Score (die urinesymptomen meet) en van de Overactive Bladder Questionnaire (die de levenskwaliteit bij overactieve blaas meet) en een algemene tevredenheidsvragenlijst
- de primaire analyse was een effectiviteitsanalyse volgens intention-to-treat (ITT)
- in totaal stopten 21 mannen met de behandeling en voltooiden er 183 de behandeling.

Resultaten

- na 6 weken was de gemiddelde afname van de urinefrequentie (SD) per 24 uur in alle 3 groepen significant ten opzichte van de beginwaarden:
 - gedragstherapie: 11,7 [2,4] versus 8,8 [2,1]; gemiddelde afname met 2,9 [2,4] micties; procentuele variatie van 24,7%; $p < 0,001$
 - medicamenteuze therapie: 11,8 [2,5] versus 10,3 [2,7]; gemiddelde afname met 1,5 [2,3] micties; 12,7% procentuele variatie; $p < 0,001$
 - combinatietherapie: 11,8 [2,4] versus 8,2 [2,3]; gemiddelde afname van 3,6 [2,1] micties; procentuele variatie 30,5%; $p < 0,001$
- alle secundaire eindpunten waren statistisch significant ($p < 0,05$) ten opzichte van de uitgangswaarde, met twee uitzonderingen: voor de gemiddelde 'urgency'-score liet alleen de combinatietherapie statistisch significante resultaten zien ($p = 0,03$) en voor de maximale 'urgency'-score toonden de combinatietherapie en de gedragstherapie afzonderlijk statistisch significante resultaten (respectievelijk $p < 0,001$ en $p = 0,002$).
- na 12 weken, nadat alle groepen de combinatietherapie hadden gekregen, was de gemiddelde afname van de mictiefrequentie per 24 uur het grootst bij degenen die de initiële combinatietherapie kregen ten opzichte van baseline:
 - gedragstherapie: 11,7 [2,4] versus 8,0 [2,2]; gemiddelde afname met 3,7 [2,3] micties; procentuele variatie 31,6%; $p < 0,001$

- medicamenteuze therapie: 11,8 [2,5] versus 8,6 [2,3]; gemiddelde afname met 3,2 [2,5] micties; procentuele variatie 27,1%; $p < 0,001$
- combinatietherapie: 11,8 [2,4] versus 8,0 [2,2]; gemiddelde afname met 3,8 [2,1] micties; procentuele variatie 32,2%; $p < 0,001$)
- er waren echter geen statistisch significante verschillen tussen de groepen voor de primaire of secundaire eindpunten, waaronder patiënttevredenheid
- er werden minder ongewenste effecten gemeld in de groep die alleen gedragstherapie kreeg ($p < 0,001$).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de combinatie van gedrags- en medicamenteuze therapie leidt tot een betere verlichting van de symptomen van overactieve blaas in vergelijking met medicamenteuze therapie alleen, maar dat er geen verbetering is in vergelijking met gedragstherapie alleen. In het kader van een gefaseerde aanpak van de zorg is het bijgevolg aanvaardbaar om alleen met gedragstherapie te beginnen.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie en interpretatie van de resultaten

Deze studie werd over het algemeen methodologisch goed uitgevoerd. De twee fasen van het onderzoek zijn goed beschreven. De eindpunten lijken klinisch relevant en reproduceerbaar, maar de auteurs hebben niet a priori gespecificeerd wat ze qua vermindering van de mictiefrequentie als klinisch relevant beschouwen. De auteurs maakten gebruik van een gestratificeerd randomisatieproces: de studiebevolking werd vóór randomisatie ingedeeld volgens de aan- of afwezigheid van urge-incontinentie en volgens de mictiefrequentie (tussen 9 en 12/24 uur of $>12/24$ uur). De deelnemers, zowel artsen als patiënten, waren niet geblindeerd. Dat verzwakt de betrouwbaarheid van de resultaten. Het probleem is echter inherent aan de studie en onvermijdelijk aangezien gedragstherapie wordt vergeleken met een geneesmiddel. De subjectieve scores en de scores op de tevredenheidsvragenlijst vertonen dus een bias. Een andere tekortkoming van de studie is dat de auteurs de term ‘overactieve blaas’ niet duidelijk definiëren, waardoor deze moeilijk te interpreteren is. We moeten tevens opmerken dat de groep « medicamenteuze therapie » in feite een bitherapie kreeg: een anticholinergicum, een geneesmiddel tegen blaasinstabiliteit in de strikte zin, en tamsulosine, een geneesmiddel tegen benigne prostaathypertrofie. De auteurs geven geen verklaring voor deze keuze.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Volgens de aanbevelingen van Ebpracticenet (7) bestaat de behandeling van overactieve blaas bij mannen hoofdzakelijk uit aanpassing van de levensstijl (drinkgewoonten) en bewuste strategieën voor het uitstellen van de mictie (GRADE C).

Kinesitherapie, hoofdzakelijk versterkende bekkenbodemspieroefeningen (GRADE B), is eveneens nuttig, aangezien milde symptomen niet altijd een medicamenteuze behandeling vereisen. Bij hinderlijke symptomen hebben anticholinergica (GRADE A) alleen een beperkt effect op korte termijn, met veel ongewenste effecten. Bij oudere mannen wordt een combinatie met een alfablokker aanbevolen omdat er vaak sprake is van een obstructie in de blaaslediging. Mirabegron (een β_3 -adrenerge receptoragonist) 50 mg 1x/dag wordt eveneens aanbevolen. Volgens het BCFI (8) biedt mirabegron echter weinig voordelen qua werkzaamheid in vergelijking met anticholinergica, maar is wel geassocieerd met een verhoogd risico van ongewenste effecten, waaronder cardiovasculaire. Ten slotte is het, in geval van onvoldoende therapeutische respons, noodzakelijk om de patiënt door te verwijzen naar de uroloog voor verder urodynamisch onderzoek.

Besluit van Minerva

Deze open-label multicenter gerandomiseerde (1:1:1), gecontroleerde RCT in twee fasen die de interventie vergeleek ten opzichte van de referentie en tussen de groepen onderling, vertoont enkele

methodologische beperkingen die de interpretatie van de resultaten bemoeilijken. De resultaten tonen dat bij mannen ouder dan 40 jaar met een overactieve blaas, de combinatie van gedragstherapie en medicamenteuze therapie resulteert in een betere verlichting van de symptomen van overactieve blaas in vergelijking met de medicamenteuze therapie alleen, maar dat er geen verbetering is ten opzichte van gedragstherapie alleen.

Referenties

1. Lagro-Janssen T. Anticholinergica bij overactieve blaas. *Minerva* 2004;3(5):75-7.
2. Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, et al. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *BMJ* 2003;326:841-7. DOI: 10.1136/bmj.326.7394.841
3. Chevalier P. Urge-incontinentie: wat is het nut van urinaire spasmolytica? *Minerva* 2012;11(9):106-7.
4. Shamliyan T, Wyman JF, Ramakrishnan R, et al. Systematic review: benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women. *Ann Intern Med* 2012;156:861-74. DOI: 10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00436
5. Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment 2019. *J Urol* 2019;202:558-63. DOI: 10.1097/JU.0000000000000309
6. Burgio KL, Goode PS, Johnson TM, et al. Behavioral versus drug treatment for overactive bladder in men: the Male Overactive Bladder Treatment in Veterans (MOTIVE) trial. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:2209-16. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03724.x
7. Overactieve blaas. Ebpracticenet. Update: 23/05/2017. Gescreend: 14/04/2019.
8. Incontinentie voor urine. BCFL. Transparentiefiche: laatst bijgewerkt: 12/2/2019.