

# Urge-incontinentie: wat is het nut van urinaire spasmolytica?

## Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid versus placebo of onderling van geneesmiddelen geregistreerd voor de behandeling van urge-incontinentie die niet het gevolg is van neurologisch lijden bij volwassenen (hoofdzakelijk vrouwen)?

## Achtergrond

Urine-incontinentie is een frequent probleem. Het gaat hierbij zowel om stress- als om urge-incontinentie (instabiele blaas), als om gemengde incontinentie (komt meest voor bij oudere vrouwen). Bij stressincontinentie is de plaats van geneesmiddelen beperkt<sup>1</sup>. In deze systematische review evalueren de auteurs het effect van geregistreerde (ook de meest recent gecommercialiseerde) geneesmiddelen op urine-incontinentie als gevolg van een instabiele blaas.

## Duiding

Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

## Referentie

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.

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review met meta-analyses

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, SCIRUS en Google Scholar
- medische en statistische reviews van het FDA (V.S.) en registers van klinische studies
- studies gepubliceerd in het Engels van 1966 tot november 2011.

### Geselecteerde studies

- RCT's en meta-analyses van individuele patiëntgegevens van RCT's voor de evaluatie van de in de V.S. geregistreerde geneesmiddelen voor de behandeling van instabiele blaas (darifenacine, fesoterodine, oxybutynine, solifenacine, tolterodine, trospium), inclusie van mannen én vrouwen indien meer dan 75% van de populatie vrouw was
- daarnaast ook **observationale studies** voor de evaluatie op lange termijn van de ongewenste effecten en van de therapietrouw (andere publicatie)
- exclusie: studies bij kinderen, adolescenten of alleen mannen; urine-incontinentie in het kader van neurologisch lijden; evaluatie van geneesmiddelen die niet beschikbaar zijn in de V.S.
- 94 RCT's kwamen in aanmerking voor de evaluatie of voor de onderlinge vergelijking van de werkzaamheid; gepoolde analyse van de werkzaamheid op basis van 72 RCT's.

### Bestudeerde populatie

- meeste studies in westerse landen, inclusie van meer dan 80% vrouwen, inclusie van etnische minderheden in iets minder dan de helft van de studies zonder gegevens per subgroep, meeste vrouwen hadden dagelijks last van urine-incontinentie
- type incontinentie: 35% van de RCT's excludeerde vrouwen met stressincontinentie, in 36% van de RCT's is het type incontinentie bij aanvang niet beschreven
- voorafgaande behandeling: in 42% van de RCT's medicamenteus, in 13% geen voorafgaande behandeling, in 45% niet vermeld.

### Uitkomstmeting

- uitkomstmaten: continentie, klinisch belangrijke verbetering van urine-incontinentie (frequentie van urine-incontinentie verminderd met minstens 50%), kwaliteit van leven, ongewenste effecten, stopzetten van de behandeling omwille van ongewenste effecten
- meta-analyse in het geval van voldoende homogeniteit (populatie, geneesmiddelen, uitkomstmaten) en alleen meta-analyse van directe vergelijkingen voor de onderlinge vergelijking van de werkzaamheid

- opsporen van heterogeniteit ( $\text{Chi}^2$  en  $\text{I}^2$ ) en **analyse met random effects model**.

### Resultaten

- continentie: geringe effectgrootte versus placebo: per 1 000 medicamenteus behandelde vrouwen in minder dan 200 gevallen herstel van continentie versus placebo; 130 met fesoterodine (95% BI van 58 tot 202), 85 met tolterodine (40 tot 129); 114 met oxybutynine (64 tot 163), 107 met solifenacine (58 tot 156) en 114 met trospium (83 tot 144); kwalitatieve vergelijkingen op basis van placebogecontroleerde studies gaven geen substantieel verschil aan tussen de geneesmiddelen; bij directe vergelijking was fesoterodine effectiever dan tolterodine (laag niveau van bewijskracht)
- ongewenste effecten: vooral monddroogte, frequenter met oxybutynine (maar minder voor de transdermale vorm)
- stopzetten van de behandeling omwille van ongewenste effecten in vergelijking met placebo: 31 (10 tot 56) op 1 000 voor fesoterodine, 63 (12 tot 127) voor oxybutynine, 18 (1 tot 33) voor trospium en 13 (1 tot 26) voor solifenacine; bij directe vergelijking meer behandelingsstop omwille van ongewenste effecten met fesoterodine dan met tolterodine (matig niveau van bewijskracht) en met oxybutynine (hoog niveau van bewijskracht)
- onvoldoende bewijs om een specifiek geneesmiddel aan te bevelen in functie van de patiëntkenmerken.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de geneesmiddelen voor de behandeling van urge-incontinentie globaal gezien eenzelfde gering effect hebben. Bij de therapeutische keuze moeten we het bijwerkingenprofiel in rekening nemen. Het bewijs op het vlak van therapietrouw en veiligheid op lange termijn ontbreekt.

### Financiering van de studie

Het Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, V.S.) hielp mee met het opstellen van de kernvragen, reviseerde de methodologie, de gegevensanalyses, en ook de interim- en de finale rapporten.

### Belangenconflicten

Drie van de vijf auteurs kregen fondsen van het AHRQ; de twee overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is van goede methodologische kwaliteit en is gebaseerd op een uitgebreide zoektocht in de Engelstalige literatuur. De onderzoekers onderzochten de belangrijkste vormen van bias in de originele studies (**selectie en geheimhouding van de toewijzing, intention to treat analyse** en blinding) en deden afzonderlijke analyses voor de studies van geringere kwaliteit. Globaal was het risico van bias volgens hen gering. Aan de hand van metaregressie- en subgroepanalyses waarbij ze rekening hielden met de kwaliteit van de evidentie, konden ze slechts aan een deel van de conclusies een niveau van bewijskracht toekennen. Ze evalueerden ook de **externe validiteit** (type onderzoekspopulatie) en de toepasselijkheid van de studieresultaten (studieduur, gelijktijdige behandelingen). De onderzoekers beperkten zich tot Engelstalige publicaties, gingen niet na of er eventueel sprake was van **publicatiebias** en namen geen contact op met de auteurs van de originele studies, zelfs niet wanneer ze dubbele publicaties ontdekten. Ze vermoeden een selectieve rapportering van ongewenste effecten in de originele studies. Verder vermelden ze ook dat de definities voor verbetering van urine-incontinentie en het meten van de kwaliteit van leven niet eenduidig waren in de originele studies. Ze benadrukken dat de directe vergelijkingen tussen de verschillende geneesmiddelen zeer beperkt zijn, en dat de gegevens niet volstaan om te besluiten welke kenmerken (ras, ernst van de urine-incontinentie en co-morbiditeit, enz.) het succes van de behandeling beïnvloeden.

## Resultaten in perspectief

In 2008 publiceerde Minerva de bespreking van een meta-analyse van dezelfde hoofdauteur over het effect van alle niet-chirurgische behandelingen van urine-incontinentie bij vrouwen<sup>1,2</sup>. Bekkenbodempieroefeningen met blaastraining, en oxybutynine en tolterodine hadden een gunstig effect, terwijl orale hormonale behandeling het risico van incontinentie verhoogde. Voor bekkenbodempieroefeningen met of zonder biofeedback, periurethrale injectie van bulkmiddelen en medische apparaten waren de resultaten tegenstrijdig. Men kon geen winst aantonen voor elektrische stimulatie, adrenerge medicatie of duloxetine. In de hier besproken meta-analyse beperkten de auteurs zich tot de evaluatie van geneesmiddelen. Ze includeerden studies met alle types incontinentie, behalve incontinentie als gevolg van neurologisch lijden. De studies waren van korte duur (maximum twaalf weken). Het effect op het herstel van incontinentie was gering (bij minder dan 1 patiënte op 5) en dat ten koste van frequente uitval omwille van ongewenste effecten. In kosteneffectiviteitsanalyses over langere periodes, stopte meer dan 50% van de vrouwen de behandeling binnen het jaar<sup>3</sup>. Hay-Smith et al. stelden reeds in 2002 vragen over de klinische relevantie van de werkzaamheid van deze geneesmiddelenklasse (in die tijd vooral oxybutynine)<sup>4</sup>. Anticholinergica resulteerden in een statistisch significant relatief risico voor continentie of verbetering van incontinentie (RR 1,41; 95% BI van 1,29 tot 1,54), dat in de praktijk overeenkwam met één episode van urine-incontinentie minder per 48 uur voor vrouwen met 5 episodes per 12 uur of 8 episodes per 24 uur.

In 2012 publiceerde de Cochrane Collaboration een systematische review over het effect van anticholinergica bij de behandeling van een overactieve blaas<sup>5</sup>. De auteurs groepeerden de resultaten van 86 RCT's (70 parallele groepen studies en 16 crossover studies), met vergelijking versus placebo of andere actieve medicatie (dezelfde geneesmiddelen als in de hier besproken meta-analyse plus propantheline en propiverine). Het opsporen van bias gebeurde zorgvuldig en is goed beschreven. Als uitkomstmaten kozen de auteurs voor kwaliteit van leven, genezing/verbetering van incontinentie en monddroogte. Ze wijzen erop dat de middelen met ver-

traagde vrijstelling (tolterodine oraal en oxybutynine transdermaal) minder monddroogte veroorzaken dan de middelen met onmiddellijke vrijstelling. Oxybutynine (behalve bij transdermale toediening) leidt tot meer monddroogte dan tolterodine, dat op zijn beurt onder vorm van capsules met onmiddellijke vrijstelling meer monddroogte geeft dan solifenacine. Naarmate men de dosis solifenacine verhoogt (10 mg per dag in de plaats van 5 mg) verhoogt de werkzaamheid, maar de kans op meer monddroogte neemt toe. Een vergelijking van alleen de middelen met vertraagde vrijstelling zou een meerwaarde betekenen en zou nuttige informatie kunnen opleveren voor de clinicus.

De nieuwe urinaire spasmolytica zijn veel duurder dan oxybutynine en niet terugbetaald in België, behalve bij incontinentie door een neurogene hyperactieve blaas, te wijten aan een cerebraal letsel of een letsel aan het verlengde merg.

## Ongewenste effecten

In hun discussie wijzen de auteurs van de hier besproken meta-analyse op de ongewenste effecten die men in RCT's niet heeft kunnen vaststellen, bv. hallucinaties met tolterodine<sup>6</sup> en met oxybutynine<sup>7</sup>. Trosipium en tolterodine verlengen het QT-interval met risico van 'torsades de pointes'<sup>8</sup>. Patiënten met co-morbiditeit en co-behandelingen zijn niet opgenomen in de studies over urine-incontinentie. Patiënten die deze geneesmiddelen samen nemen met antihistaminica of met geneesmiddelen die cytochromen inhiberen hebben een relatief risico van 5,5 voor ventriculaire aritmieën (95% BI van 1,3 tot 22,3) of van 21,5 voor plotse dood (95% BI van 5,2 tot 88,3)<sup>9</sup>.

## Besluit Minerva

Deze meta-analyse toont aan dat de verschillende urinaire spasmolytica geregistreerd voor de behandeling van urge-incontinentie, niet als gevolg van neurologisch lijden, dezelfde werkzaamheid hebben. De effectgrootte is echter gering (urinecontinentie bij 1 vrouw op 5), en de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn zijn niet bekend.

## Voor de praktijk

De NHG-Standaard Incontinentie voor urine (2006) raadt aan om in de eerste plaats bekkenbodempieroefeningen uit te voeren bij stressincontinentie (geen geneesmiddelen) en blaastraining bij urge-incontinentie (of een gemengde vorm van incontinentie)<sup>10</sup>. Bij onvoldoende resultaat van blaastraining bij patiënten met urge-incontinentie kan men een anticholinergicum toevoegen. Er is geen voorkeur voor een bepaald anticholinergicum en de werkzaamheid is over het algemeen matig. Een regelmatige evaluatie van de balans tussen werkzaamheid en ongewenste effecten is nodig. Een Britse richtlijn van het National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (2006) raadt aan om bij urge-incontinentie te starten met blaastraining<sup>11</sup>. Bij falen van deze aanpak kan men oxybutynine met onmiddellijke vrijstelling voorschrijven. In het geval deze toedieningsvorm niet verdragen wordt, kan men overschakelen op alternatieven zoals darifenacine, solifenacine, tolterodine, trosipium of oxybutynine met vertraagde vrijstelling en de patiënten informeren over de ongewenste effecten van deze geneesmiddelen (niveau van aanbeveling: A – hoogste bewijskracht) en over de medicamenteuze interacties met mogelijk ernstige gevolgen. De hier besproken meta-analyse stelt deze aanbevelingen niet in vraag, maar benadrukt de geringe effectgrootte en wijst erop dat er geen onderbouwing is voor hun werkzaamheid en veiligheid op lange termijn.

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)