

Deze online versie bevat alle beschikbare updates over de aanpak van urine-incontinentie, gevolgd door de Transparantiefiche van augustus 2011.

Urine-incontinentie

Zoekdatum tot 15 september 2015

Definitie en epidemiologie

Urine-incontinentie kan veroorzaakt worden of verergeren door bepaalde geneesmiddelen, via een invloed op het autonoom zenuwstelsel, via een verhoogde urineproductie, via een invloed op de lichamelijke of mentale capaciteiten van de patiënt, of door het veroorzaken van urineretentie met risico van overloopincontinentie. Vaak zijn dit geneesmiddelen die worden voorgeschreven aan ouderen die al een verhoogd risico lopen op urine-incontinentie. De belangrijkste middelen die hiertoe aanleiding kunnen geven zijn alfa blokkers, diuretica, sedativa, neuroleptica, tricyclische antidepressiva, cholinesterase-inhibitoren, hormonale substitutie therapie.¹

Medicamenteuze behandeling

Een recent artikel over **mirabegron** geeft deze bèta-3-adrenoceptor-agonist op basis van 2 meta-analyses een beperkte plaats in de aanpak van urine-incontinentie^{a, 2}. Vergeleken met placebo hebben patiënten met mirabegron 1 mictie en 1 incontinentie-episode per 48u minder. Er is geen significant verschil in werkzaamheid aangetoond in de vergelijkende studies met tolterodine en solifenacine. Typisch anticholinerge ongewenste effecten waaronder monddroogte, zijn minder frequent met mirabegron. De belangrijkste ongewenste effecten zijn hartritmestoornissen, een dosisafhankelijke stijging van de bloeddruk, urineweginfectie, urolithiasis en soms ernstige huidreacties.²

- a. Een meta-analyse includeerde 4 RCT's die mirabegron vergeleken met placebo. Het betrof in totaal 3500 patiënten, die gemiddeld 11 micties per dag hadden. 60 % tot 75 % van de deelnemers had urine-incontinentie, met gemiddeld 2 tot 3 episodes van urineverlies per dag. Per 48 uur geeft mirabegron 1 gewone mictie en 1 onvrijwillige mictie minder in vergelijking met placebo. In 5 vergelijkende RCT's (bij in totaal ongeveer 8000 patiënten) met een follow-up van 3 tot 12 maanden zag men geen statistisch significant verschil ivm incontinentie tussen mirabegron (50 of 100 mg) en een anticholinergicum (tolterodine 4 mg in 4 RCT's, solifenacine in 1 RCT).

De ongewenste effecten van mirabegron die vastgesteld werden in RCT's situeren zich vooral op cardiovasculair vlak, meer bepaald ritmestoornissen (vooral tachycardie) en een dosisafhankelijke stijging van de bloeddruk. Zelden ziet men ook urolithiase, urineweginfecties en huidreacties die soms ernstig kunnen zijn. In postmarketingonderzoek worden ook angio-oedeem en nausea gerapporteerd. Anticholinerge effecten zoals monddroogte komen minder voor met mirabegron dan met anticholinergica.²

Heelkunde

De NHG-Standaard “*Incontinentie voor urine bij vrouwen*” werd herzien in 2015. De belangrijkste wijziging tegenover de vorige versie is de plaats van heelkunde bij stressincontinentie: vrouwen met ernstige klachten van stressincontinentie (meerdere keren per week incontinentie met veel hinder) kunnen als eerste behandeloptie kiezen voor een midurethraalbandje (*tension free vaginal tape* –TVT of *transobturator tape* -TOT) in plaats van bekkenbodemspieroefeningen³.

In een observationele cohortstudie bij 1987 obese patiënten die bariatrische chirurgie ondergingen, was het aantal patiënten met urine-incontinentie (minstens 1 episode van urineverlies per week) 1 jaar na de ingreep duidelijk gedaald. Na drie jaar was het aantal patiënten met minstens wekelijks urineverlies nog steeds beduidend lager dan vóór de bariatrische chirurgie.^{a, 4}

- a. 2.458 deelnemers uit de Verenigde Staten die bariatrische heelkunde zouden ondergaan kwamen in aanmerking voor deze observationele studie. Van 1.987 deelnemers waren er voldoende baseline- en opvolgingsgegevens om te analyseren. De mediane leeftijd was 47 jaar, de mediane BMI bedroeg 46kg/m² en 79% van de deelnemers was een vrouw.
49% van de vrouwen had minstens 1 maal per week een episode van urine-incontinentie vóór de bariatrische ingreep 1 jaar na de ingreep was dit nog slechts 18% Dit steeg 3 jaar na de ingreep tot 25% .
Het verschil bleef statistisch significant tegenover baseline.⁴

Referenties

1. Rédaction Prescrire. Incontinences urinaires d'origine médicamenteuse. La Revue Prescrire 2015;35:271-4.
2. Rédaction Prescrire. Mirabégron (betmiga): peu efficace sur l'incontinence urinaire par impériosité. La Revue Prescrire 2015;35:491-6.
3. NHG-Werkgroep Incontinentie voor urine bij vrouwen. NHG-Standaard Incontinentie voor urine bij vrouwen (tweede herziening). Huisarts Wet 2015;58:368-75.
4. Subak LL, King WC, Belle SH, et al. Urinary Incontinence Before and After Bariatric Surgery. JAMA Intern Med 2015;175:1378-87, Aug 1. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.2609.

Urine-incontinentie

Publicatiedatum tot 1 september 2014

Vijf jaar na de commercialisering van fesoterodine blijkt zijn doeltreffendheid bij de aanpak van urinaire incontinentie beperkt, en is er geen meerwaarde aangetoond ten opzichte van andere anticholinergica¹.

Een *Cochrane Review* onderzocht of het zinvol is bekkenbodemoefeningen toe te voegen aan een andere actieve behandeling (o.a. medicatie) bij vrouwen met urine-incontinentie². De auteurs besluiten dat de beschikbare evidentie onvoldoende is om een uitspraak te kunnen doen.

- a. De auteurs includeerden 11 RCT's waarin 984 vrouwen met urine-incontinentie (stress-, urge- of gemengde incontinentie) een behandeling met bekkenbodemoefeningen kregen bovenop een andere actieve behandeling, of enkel deze actieve behandeling kregen. De actieve behandelingen waren divers: vaginale kegels, elektrische stimulatie, pessaria, heekunde en medicatie. De trials rapporteerden weinig relevante eindpunten, waren vaak te klein om een statistisch significant verschil te kunnen aantonen en waren te divers om resultaten te kunnen poolen.

Een richtlijn van de *American College of Physicians*³ bevestigt de kernboodschappen van de transparantiefiche. De eerste stap in de aanpak is niet-medicamenteus: bekkenbodemoefeningen bij stressincontinentie en blaastraining bij urge-incontinentie. Gewichtsverlies en beweging worden aanbevolen bij obese vrouwen met urine-incontinentie. Medicatie heeft bij urge-incontinentie een plaats na falen van blaastraining. Systemische medicatie (duloxetine, hormonen) wordt bij stressincontinentie afgeraden.

Een overzichtsartikel over de therapeutische opties bij gemengde urine-incontinentie besluit dat de aanpak moet gericht worden op de symptomen die de patiënt het meest hinderen⁴. Indien stressincontinentie de patiënt het meest hindert, zijn bekkenbodemoefeningen de eerste stap in de aanpak. Bij falen van deze initiële aanpak kan een ingreep (TVT) voorgesteld worden. Blaastraining is de eerste stap in de aanpak van urge-incontinentie.

Indien bij urge-incontinentie gekozen wordt voor een medicamenteuze aanpak beveelt een update van de NICE-richtlijn de anticholinergica oxybutynine, tolterodine of darifenacine aan als mogelijke opties⁵. Het gebruik van flavoxaat en imipramine wordt afgeraden. Bij kwetsbare ouderen wordt omwille van het risico van cognitieve stoornissen het gebruik van oxybutynine afgeraden. Duloxetine krijgt in de richtlijn een beperkte plaats bij de aanpak van stressincontinentie: enkel bij falen van bekkenbodemoefeningen bij vrouwen die een medicamenteuze aanpak verkiezen boven heekunde. Bij vrouwen in de menopauze die zowel last hebben van overactieve blaas als van vaginale atrofie kunnen lokaal toegediende oestrogenen een plaats hebben.

Het Australisch geneesmiddelenagentschap heeft 31 meldingen ontvangen van een serotoninesyndroom met duloxetine⁶. Bij 21 van deze meldingen was duloxetine het enige oorzakelijk geneesmiddel. Het potentieel lethale

serotoninesyndroom kenmerkt zich door veranderd bewustzijn, autonome stoornissen (tachycardie, aritmie, zweten, hyperthermie) en neuromusculaire stoornissen (hyperreflexie, tremor, convulsies)⁷.

Referenties

1. Nieuwigheden 2008 : stand van zaken 5 jaar later. Folia 2014.
2. Ayeleke RO, Hay-Smith EJ, Omar MI. Pelvic floor muscle training added to another active treatment versus the same active treatment alone for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev 2013;11:CD010551. DOI: 10.1002/14651858.CD010551.pub2.
3. Qaseem A, Dallas P, Forciea MA, et al. Nonsurgical management of urinary incontinence in women: a clinical practice guideline from the american college of physicians. Annals of Internal Medicine 2014;161:429-40. DOI: 10.7326/M13-2410.
4. Myers DL. Female mixed urinary incontinence: a clinical review. JAMA 2014;311:2007-14, May 21. DOI: 10.1001/jama.2014.4299.
5. Bird ST, Delaney JA, Brophy JM, et al. Tamsulosin treatment for benign prostatic hyperplasia and risk of severe hypotension in men aged 40-85 years in the United States: risk window analyses using between and within patient methodology. BMJ 2013;347:f6320. DOI: 10.1136/bmj.f6320.
6. Duloxetine and serotonin syndrome. Australian Prescriber 2013;36:208.
7. BCFl. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. 2014.

Urine-incontinentie

Zoekdatum tot 1 september 2013

Versterking van de bekkenbodemp met behulp van elektrostimulatie geeft een tijdelijke verbetering bij mannen met stressincontinentie na radicale prostatectomie^a. Vergeleken met placebobehandeling hebben significant minder mannen 6 maanden na behandeling met elektrostimulatie nog incontinentie. Na 12 maanden is dit effect niet meer merkbaar. Er is ook geen meerwaarde aangetoond van het toevoegen van elektrostimulatie aan traditionele bekkenbodemoefeningen.

- a. Systematische review die 6 RCT's includeerde, waarin elektrostimulatie bij mannen met stressincontinentie na radicale prostatectomie werd vergeleken met geen behandeling, placebo of een actieve behandeling¹. Vergeleken met een controlegroep was het aantal mannen met incontinentie 6 maanden na elektrostimulatie verminderd (RR 0.38, 95%-BI 0.16 – 0.87), maar niet na 12 maanden. De combinatie van elektrostimulatie met traditionele bekkenbodemoefeningen was niet werkzamer dan enkel traditionele bekkenbodemoefeningen (RR 0.93, 95%-BI 0.82 – 1.06). De combinatie gaf wel meer ongewenste effecten en lagere scores op levenskwaliteit.

Botulinetoxine is sinds kort aanvaard voor gebruik bij bepaalde gevallen van blaasdisfunctie. Een RCT vergeleek bij 247 vrouwen met urge-incontinentie een anticholinergicum (solifenacine 5-10mg) met een éénmalige injectie met 100 eenheden botulinetoxine type A (onabotulinumtoxine A) in de detrusorspier^a. Na 6 maanden was er geen verschil in het aantal incontinentie-episodes. In de botulinumtoxinegroep was er wel meer kans op volledig verdwijnen van de incontinentie (een secundair eindpunt) en minder droge mond, maar er was ook meer kans op urineweginfecties en urineretentie.

- a. RCT die solifenacine 5 tot 10mg en een éénmalige placebo-injectie in de blaas vergeleek met een éénmalige botulinetoxine type A-injectie in de blaas². 247 vrouwen met urge-incontinentie en gemiddeld 5 incontinentie-episodes per dag werden gerandomiseerd. Na 6 maanden bleek er tussen beide behandelingen globaal geen verschil in aantal incontinentie-episodes. Wel was er in de botulinetoxine type A-groep 27% volledige remissie van de incontinentie, versus 13% in de solifenacinegroep ($p = 0.003$). De solifenacinegroep had meer last van droge mond (46% vs 31%, $p=0.02$) maar minder nood aan katheterisatie (0% vs 5%, $p=0.01$) en minder urineweginfecties (13% vs 33%, $p<0.001$).

Mirabegron is recent in België geregistreerd als geneesmiddel voor de behandeling van overactieve blaas. Het oefent zijn werking uit via stimulatie van β_3 -receptoren waardoor de spieren in de blaas ontspannen. De werkzaamheid is getest in 3 placebogecontroleerde RCT's^a. Vergeleken met placebo geeft mirabegron 0,4 incontinentie-episodes per dag minder. Dit is vergelijkbaar met anticholinergica. De voornaamste ongewenste effecten zijn tachycardie en urineweginfecties. Er zijn

geen vergelijkende studies met andere therapeutische opties bij overactieve blaas (o.a. anticholinergica).

- a. Mirabegron is bestudeerd in 3 placebogecontroleerde studies bij in totaal 4.611 patiënten met overactieve blaas³. Na drie maanden behandeling met mirabegron 50 mg was het gemiddelde aantal micties per dag met 1,8 gedaald ten opzichte van 1,2 voor placebo. Mirabegron leidde tot een daling van 1,5 incontinentie-episodes per dag ten opzichte van een daling van 1,1 incontinentie-episodes per dag voor placebo.

Referenties

1. Berghmans B, Hendriks E, Bernards A, et al. Electrical stimulation with non-implanted electrodes for urinary incontinence in men. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, issue 6. Art No.: CD001202. DOI:10.1002/14651858.CD001202.pub5.
2. Visco Ag, Brubaker L, Richter HE, et al. Anticholinergic therapy vs onabotulinumtoxinA for urgency urinary incontinence. N Engl J Med 367;19:1803-13.
3. NICE technology appraisal. Mirabegron for treating symptoms of overactive bladder. Issued June 2013.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14195/64256/64256.pdf>

Aanpak van urine-incontinentie

Zoekdatum tot 1 september 2012.

Bij mannen met overactieve blaas zonder obstructieve symptomen is blaastraining even werkzaam als oxybutynine onder vorm van een preparaat met vertraagde vrijstelling (niet beschikbaar in België). Het aantal micties per dag was na 8 weken blaastraining evenveel verminderd als met medicatie. De blaastraining bestond uit onder begeleiding aanleren van bekkenbodemoefeningen, uitstellen van de mictie, technieken om het urge-gevoel te onderdrukken en beperken van de vochtinname 's avonds^a.

- a. RCT met 143 mannen met overactieve blaas waarvan 1 groep blaastraining kreeg en 1 groep oxybutynine 5-30 mg ER. De patiënten kregen eerst 4 weken een α -blokker waarbij mannen die hiermee verbetering merkten, werden uitgesloten. Na 8 weken daalde het aantal micties per dag in de groep met gedragstraining met 18,8% (van 11,3 naar 9,1) en met 16,9% in de medicatiegroep (van 11,5% naar 9,5%)($p<0.01$). Na de behandeling meende in beide groepen 85% van de patiënten verbetering te hebben ondervonden van de behandeling^{1,2}.

Twee recente systematische reviews over de medicamenteuze aanpak van urine-incontinentie bevestigen de conclusie van de Transparantiefiche: anticholinergica hebben een statistisch significant, maar klinisch beperkt effect. Tussen de verschillende anticholinergica is er geen relevant verschil in werkzaamheid. Kortwerkend oxybutynine geeft, vergeleken met preparaten met vertraagde vrijstelling en nieuwere anticholinergica, vaker aanleiding tot monddroogte^{3,4}.

In een kleinschalige studie (n=58) bij postmenopauzale vrouwen met overactieve blaas werd geen verschil gevonden tussen lokale toediening van lage doses oestrogenen via vaginale ring en oxybutynine oraal 5 mg tweemaal per dag. Na 12 weken bleek de vermindering van het aantal micties per dag in beide groepen even groot (3 tot 4,5 micties minder per dag)^a. In België is er geen vaginale ring met alleen oestrogenen op de markt.

- a. RCT waarin 58 postmenopauzale vrouwen met overactieve blaas gerandomiseerd werden naar een behandeling met een vaginale ring met lage dosis oestrogenen of oxybutynine 2 maal 5 mg per dag. Met lokaal toegediende oestrogenen werd na 12 weken een vermindering van 4,5 micties ($p<0,001$) per dag bereikt en met oxybutynine een vermindering van 3 micties ($p=0,003$) per dag. Het verschil tussen beide behandelingen was niet statistisch significant^{5,6}.

Een Cochrane-review over botulinetoxine werd recent geüpdatet en de auteurs hebben na inclusie van 14 nieuwe studies hun besluit gewijzigd. Ze besluiten dat botulinetoxine werkzaam is bij patiënten met overactieve blaas, maar benadrukken dat er nog te weinig gegevens zijn over de werkzaamheid en veiligheid op lange

termijn, over de ideale dosis en over het toedieningsinterval. De patiënten in de studies hadden vóór de studie onvoldoende respons op anticholinergica of verdroegen deze niet^a.

- a. Systematische review van 19 RCT's (waarvan 14 nieuwe studies) waarin intravesicaal toegediend botulinetoxine werd vergeleken met controle of andere therapieën. De studies waren klein met maximaal 77 patiënten en hadden een follow-up van maximaal 2 jaar. Een meerderheid van de studies betrof patiënten met neurogene blaas en ernstige therapieresistente symptomen. Botulinetoxine was superieur aan placebo op vlak van aantal incontinentie-episodes: na 12 weken een vermindering van 3,37 micties per dag vergeleken met placebo (95% BI -5,15 tot -1,59) en een vermindering van 2,74 incontinentie-episodes per dag (95%BI -4,47 tot -1,01). Eén studie werd vroegtijdig stopgezet omwille van een te hoog risico op retentie (47%) en urineweginfectie (44%). Ook in de andere studies werden frequenter urineweginfecties en retentie vastgesteld⁷.

Vrouwen die bekkenbodemoefeningen uitvoeren onder frequente (wekelijks) supervisie hebben meer kans op verbetering van hun incontinentie dan vrouwen die geen of weinig supervisie krijgen^a.

- a. Systematische review waarin verschillende vormen van aanpak om de bekkenbodem te versterken met elkaar werden vergeleken. 90% van de vrouwen die bovenop individuele begeleiding ook wekelijks groepssessies volgden gaven verbetering aan, vergeleken met 57% van de vrouwen die enkel individuele sessies volgden. Studies toonden consistent aan dat vrouwen die intensiever werden begeleid de grootste verbetering ervoeren. De auteurs benadrukken wel dat de evidentie beperkt is omwille van te kleine studies en methodologische tekortkomingen⁸.

Anticholinergica kunnen ongewenste effecten veroorzaken ter hoogte van het centraal zenuwstelsel. De auteurs van een systematische review over deze ongewenste effecten van anticholinergica besluiten dat anticholinergica duizeligheid, slaperigheid, slapeloosheid en verwardheid kunnen veroorzaken. De auteurs doen tevens een oproep voor meer RCT's hierover; vooral bij kwetsbare ouderen is er nood aan meer gegevens⁹.

Referenties

1. Brett AS. Behavioral techniques to address overactive bladder in men. J Watch General Med January 19, 2012. Comment on: 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.
2. 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.

3. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJC. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 1. Art. No.: CD005429. DOI: 10.1002/14651858.CD005429.pub2.
4. Shamliyan T, Wyman JF, Ramakrishnan R, et al. Benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 156:861-74.
5. Rebar RW. Estriol vaginal ring vs. oral oxybutynin for overactive bladder. *J Watch Women's Health* October 13, 2011. Comment on: Nelken RS, Ozel BZ, Leegant AR, et al. Randomized trial of estradiol vaginal ring versus oral oxybutynin for the treatment of overactive bladder. *Menopause* 2011;18:962-6.
6. Nelken RS, Ozel BZ, Leegant AR, et al. Randomized trial of estradiol vaginal ring versus oral oxybutynin for the treatment of overactive bladder. *Menopause* 2011;18:962-6.
7. Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12. Art. No.: CD005493. DOI: 10.1002/14651858.CD005493.pub3.
8. Hay-Smith EJC, Herderschee R, Dumoulin C, Herbison GP. Comparisons of approaches to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12. Art. No.: CD009508. DOI: 10.1002/14651858.CD009508.
9. Paquette A, Gou P, Tannenbaum C. Systematic review and meta-Analysis: do clinical trials testing antimuscarinic agents for overactive bladder adequately measure central nervous system adverse events? *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1332-9.

Aanpak van urine-incontinentie

Augustus 2011

Kernboodschappen

- Stressincontinentie en urge-incontinentie zijn frequente problemen.
- Bij stressincontinentie zijn bekkenbodemoefeningen en vermageren de eerste goed onderbouwde stappen. Duloxetine heeft slechts een beperkte plaats. Bij onvoldoende effect is heekunde een onderbouwd alternatief.
- Bij urge-incontinentie wordt gestart met blaastraining. Anticholinergica hebben een bewezen effect dat echter klinisch vrij beperkt is. Oxybutynine werd het best bestudeerd en wordt voor deze indicatie terugbetaald. Nieuwere anticholinergica en transdermaal oxubutynine geven iets minder monddroogte. Ze worden voor deze indicatie niet terugbetaald.

Inhoudsopgave

Kernboodschappen	
Samenvatting en conclusies	2
1. Definitie en epidemiologie	4
2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling	5
3. Studie-eindpunten bij de evaluatie van de behandeling	6
4. Aanpak van stressincontinentie	7
4.1. Werkzaamheid van niet-medicamenteuze behandeling	7
4.2. Werkzaamheid van medicamenteuze behandeling	13
4.3. Werkzaamheid van invasieve behandeling	18
5. Aanpak van urge-incontinentie	21
5.1. Werkzaamheid van niet-medicamenteuze behandeling	21
5.2. Werkzaamheid van medicamenteuze behandeling	22
5.3. Werkzaamheid van invasieve behandeling	28
6. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties	30
7. Prijsvergelijking voor de geneesmiddelen bij urine-incontinentie	32
Referenties	34

De transparantiefiches zijn online raadpleegbaar op www.bcfi.be

Samenvatting en conclusies

Urine-incontinentie is een veel voorkomende aandoening die voornamelijk vrouwen ouder dan 50 jaar treft. Er bestaan verschillende types incontinentie waarbij urge- en stressincontinentie de meest frequente zijn. Ook een gemengd type komt regelmatig voor. Bij deze 3 types is bij aanvang een niet-medicamenteuze aanpak de voorkeursbehandeling.

Niet-medicamenteuze aanpak

Algemene maatregelen zoals herevalueren van medicatie die incontinentie kan verergeren of uitlokken, beperken van alcohol en koffie, behandelen van obstipatie, niet te veel maar ook niet te weinig drinken (ongeveer 1,5 l per dag) zijn de eerste stappen in de aanpak van urine-incontinentie. Bij obesitas is de werkzaamheid van gewichtsreductie aangetoond voor stressincontinentie.

Naast deze algemene adviezen bestaat de niet-medicamenteuze aanpak uit bekkenbodemoefeningen en blaastraining. Bij stressincontinentie hebben bekkenbodemoefeningen een bewezen werkzaamheid die minstens even groot is als die van medicatie. De patiënt kan deze oefeningen zelf uitvoeren of met ondersteuning van een kinesist. Elektrostimulatie en vaginale kegeltjes zijn mogelijke alternatieven voor deze oefeningen. Voor mechanische hulpmiddelen zoals pessaria is er beperkte evidentie voor enige werkzaamheid. Combineren van bekkenbodemoefeningen met elektrostimulatie of vaginale kegeltjes heeft geen bewezen meerwaarde; bekkenbodemoefeningen combineren met biofeedback blijkt wel het succes te vergroten.

Blaastraining beoogt via het verlengen van de tijd tussen 2 micties de incontinentie te verbeteren. Het heeft vooral een plaats in de aanpak van urge-incontinentie.

Medicamenteuze aanpak

Bij stressincontinentie is de plaats van medicatie beperkt. Van duloxetine 80 mg is de werkzaamheid aangetoond maar het gering klinisch effect en de belangrijke mogelijke ongewenste effecten zorgen dat de plaats van duloxetine zeer beperkt is. Lokaal toegediende oestrogenen hebben enige werkzaamheid aangetoond bij postmenopauzale vrouwen, dit in tegenstelling tot systemisch toegediende oestrogenen die incontinentie verergeren.

Combineren van duloxetine met bekkenbodemoefeningen geeft geen overtuigende meerwaarde vergeleken met enkel bekkenbodemoefeningen of enkel duloxetine.

Bij urge-incontinentie bestaat meer evidentie voor een aanpak met medicatie. Anticholinergica hebben bewezen werkzaam te zijn. De klinische verbetering van de incontinentie is echter gering en de ongewenste effecten zijn niet verwaarloosbaar. Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten met polyfarmacie.

Oxybutynine werd het best bestudeerd en is het goedkoopst. Indien de anticholinerge effecten te hinderlijk zijn, kan geopteerd worden om over te schakelen naar een transdermale vorm of naar een van de nieuwere anticholinergica (darifenacine, fesoterodine, propiverine, solifenacine, tolterodine) waarbij eenzelfde effect bereikt wordt maar met minder ongewenste anticholinerge effecten. Deze recentere anticholinergica hebben de indicatie 'instabiele blaas' in hun bijsluiter maar worden niet terugbetaald voor incontinentie buiten het kader van neurologisch lijden (situatie op 1 juli 2011). Ook transdermaal oxybutynine wordt niet terugbetaald. Voor flavoxaat en imipramine is geen plaats meer bij urge-incontinentie.

Invasieve behandeling

Heelkunde richt zich voornamelijk op stressincontinentie. Bij vrouwen waarbij de incontinentie persisteert ondanks bekkenbodemoefeningen, kan een ingreep overwogen worden. Bij urge-incontinentie zijn botuline-injecties en stimulatie van de sacrale zenuwen mogelijke opties bij een geselecteerde patiëntenpopulatie die onvoldoende baat heeft van blaastraining en anticholinergica. Voor beide opties bestaat weinig evidentie.

In de gedrukte versie van de Transparantiefiche wordt de gedetailleerde wetenschappelijke onderbouwing niet vermeld. Op de website www.bcfi.be is een lange versie beschikbaar met alle gegevens.

1. Definitie en epidemiologie

Urine-incontinentie wordt gedefinieerd als “klachten van onvrijwillig urineverlies”. Klassiek onderscheidt men vier types urine-incontinentie: “stress”-incontinentie (of inspanningsincontinentie), “urge”-incontinentie (of aandrangincontinentie), gemengde incontinentie en overloopincontinentie. De 2 meest frequente types (meer dan 90%) zijn stressincontinentie en urge-incontinentie. Volgens een onderzoek in de eerste lijn leed van de incontinentie vrouwen jonger dan 65 jaar 60% aan stressincontinentie, 18% aan gemengde incontinentie en 16% aan urge-incontinentie¹. Het relatief aandeel van stressincontinentie bij ouderen daalt met het stijgen van de leeftijd. De aanpak van bedwateren valt buiten het bestek van deze Transparantiefiche.

Bij *stressincontinentie* is er verlies van urine bij verhoogde abdominale druk (zoals persen, hoesten, heffen). Hierbij faalt het mechanisme dat zorgt voor afsluiten van de blaas bij verhoging van de abdominale druk. Typisch ontbreekt het gevoel te moeten plassen. Risicofactoren zijn leeftijd, zwangerschap, pariteit, familiale voorgeschiedenis, roken en overgewicht^{2,3}. Bij mannen komt stressincontinentie voornamelijk voor na prostaatheekkunde.

Urge-incontinentie is het gevolg van een overactieve blaas waarbij onwillekeurige contracties van de musculus detrusor urineverlies kunnen veroorzaken. Andere typische kenmerken van blaashyperactiviteit zijn mictiedrang, pollakisurie en nycturie.

Beide types van incontinentie kunnen ook samen voorkomen. In dit geval spreekt men van *gemengde incontinentie*. Meestal staat er dan één type meer op de voorgrond.

Overloopincontinentie berust op vermindering of verlies van de contractiliteit van de blaas (bijvoorbeeld bij neurologische aandoeningen) en/of op obstructie van de urethra (prostaathypertrofie, tumoren). Ook medicatie met anticholinerge werking kan dit uitlokken. De aanpak van overloopincontinentie valt buiten het bestek van deze Transparantiefiche.

Urine-incontinentie is een veel voorkomende aandoening die verschillende populaties treft maar voornamelijk voorkomt bij oudere vrouwen (bij 20 tot 40% van de vrouwen ouder dan 50 jaar)⁴. Urine-incontinentie beperkt voor vele patiënten hun dagelijkse activiteiten en leidt vaak tot verminderde levenskwaliteit en verminderd zelfvertrouwen, soms zelfs tot depressie.

Aangezien bij veel patiënten schaamtegevoel optreedt over de incontinentie, wordt het probleem waarschijnlijk ondergerapporteerd. Ongeveer de helft van de patiënten zou geen arts raadplegen¹. In de Belgische gezondheidsenquête 2008 meldt 13,5% van de vrouwen boven de 65 jaar klachten van urine-incontinentie te hebben gehad in de afgelopen 12 maanden. Bij mannen boven de 65 jaar rapporteert 8,6% klachten van urine-incontinentie. Bij vrouwen (alle leeftijden) wordt bij 3,9% urine-incontinentie gerapporteerd. Voor mannen (alle leeftijden) is dit 1,8%⁵.

Urine-incontinentie kan grotendeels in de eerste lijn behandeld worden. Een gespecialiseerde aanpak is slechts nodig bij falen van de aanpak in de eerste lijn of wanneer een chirurgische behandeling te overwegen is.

2. Natuurlijk verloop - doelstelling van de behandeling

Het natuurlijke verloop van urine-incontinentie is niet gekend. Men veronderstelt dat de klachten meestal levenslang aanhouden indien ze niet behandeld worden. Bovendien hangt de prognose sterk af van het type incontinentie, de ernst, onderliggende oorzaken, bevorderende factoren en motivatie tot therapie^{2,3}. Incontinentie tijdens of kort na de bevalling herstelt vaak spontaan binnen de 6 maanden³.

Doelstelling van de behandeling is verbetering van de levenskwaliteit en het sociale functioneren met verminderen van de frequentie en het volume van ongewild urineverlies; dit alles met zo weinig mogelijk ongewenste effecten.

3. Studie-eindpunten bij de evaluatie van de behandeling

De behandeling van urine-incontinentie is in eerste instantie een symptomatische behandeling. De meest gebruikte eindpunten in studies peilen dan ook naar de mate waarin de symptomen verbeterd zijn.

Een primair eindpunt is vaak de subjectieve beoordeling van de patiënt van 'verbeterd' of 'genezen' te zijn. Hierbij worden verschillende definities van 'genezen' gehanteerd, gaande van 'niet problematisch meer' tot 'volledig droog'.

Levenskwaliteit is een ander veel gebruikt primair eindpunt. Verschillende scorelijsten worden gehanteerd om het effect op levenskwaliteit te evalueren: de King's Health Questionnaire (KHQ) en Incontinence Quality of Life (I-QoL) zijn de meest gehanteerde. Beide lijsten bevatten vragen over verschillende domeinen (algemene levenskwaliteit, impact van de incontinentie op het dagelijkse functioneren, psychische en sociale beperkingen,...). De maximale score is 100 waarbij een hogere score op de King's Health Questionnaire wijst op een slechtere levenskwaliteit. Voor de I-QoL geldt hoe hoger de score, hoe beter de levenskwaliteit. Ongewenste effecten en studie-uitval zijn ook primaire eindpunten.

Veel gebruikte secundaire eindpunten zijn het aantal keren urineverlies per 24 uur (incontinentie-episodes), aantal micties per 24 uur, aantal micties 's nachts (nycturie), padtesten (kwantificeren urineverlies door opvangmateriaal (pad) te wegen), maximale blaascapaciteit, mictievolume en residuvolume.

De beschikbare studies over urine-incontinentie vertonen enkele belangrijke tekortkomingen. Globaal gezien is er weinig uniformiteit in het rapporteren van eindpunten; er zijn verschillende primaire eindpunten; er is een verschil in het evalueren/definiëren van eindpunten (bv. verschillende definities van 'verbeterd' of 'genezen').

Voor een pathologie die zich frequent in de eerste lijn aanbiedt, is het aantal studies in de eerste lijn opvallend gering. Daarenboven is de duur van vele studies beperkt (maximaal 6 maanden), wat een belangrijke tekortkoming is, gezien het chronische karakter van de aandoening.

Deze tekortkomingen maken het minder gemakkelijk eenduidige en krachtige conclusies te trekken.

4. Aanpak van stressincontinentie

Niet-medicamenteuze behandeling	Medicamenteuze behandeling	Invasieve behandeling
		
▪ Algemene maatregelen ▪ Bekkenbodemoefeningen ▪ Mechanische hulpmiddelen	▪ Duloxetine ▪ Hormonale therapie ▪ Adrenerge medicatie	▪ Tensievrij vaginaal bandje (TVT) ▪ Transobturatortape (TOT) ▪ Colposuspensie

4.1. Werkzaamheid van niet-medicamenteuze behandeling

4.1.1. Algemene maatregelen

Algemene maatregelen zoals het opnieuw evalueren van medicatie die incontinentie kan verergeren of uitlokken (antidepressiva, antipsychotica, diuretica,...), beperken van alcohol en koffie, behandelen van obstipatie, niet te veel maar ook niet te weinig drinken (ongeveer 1,5 l per dag) zijn belangrijke eerste stappen in de aanpak van urine-incontinentie. Indien mogelijk kan ook het aanpakken van motorische of visuele beperkingen de incontinentie verbeteren.

In gerandomiseerd onderzoek is ook gewichtsreductie effectief gebleken in het verminderen van de urine-incontinentie bij obese vrouwen. Een intensief begeleidingsprogramma (dieet, lichaamsbeweging en leefstijlveranderingen) vermindert bij patiënten met initieel een BMI > 30 het aantal incontinentie-episodes per week met 19% vergeleken met een controlegroep (47% minder incontinentie-episodes in de interventiegroep, 28% minder in de controlegroep, $p = 0,01$)⁶.

4.1.2. Werkzaamheid van niet-medicamenteuze behandeling

◆ BEKKENBODEMOEFENINGEN VERSUS CONTROLEGROEP

Bekkenbodemoefeningen hebben als doel de spieren van de bekkenbodem te versterken. Het werkingsmechanisme is tweeledig: een contractie van de bekkenbodemspieren brengt de bekkenbodem omhoog waardoor er druk ontstaat op de urethra, en geeft voldoende steun aan de blaashals. Er bestaat dus een biologische rationale voor de plaats van bekkenbodemoefeningen bij stressincontinentie.

Om de bekkenbodem te versterken bestaat een grote waaier aan mogelijkheden variërend in duur, frequentie, aantal en type contracties.

Hierbij kunnen elektrostimulatie, vaginale kegeltjes en biofeedback als hulpmiddelen gebruikt worden. Bekkenbodemoefeningen kunnen aangeleerd worden door een kinesist, maar patiënten moeten deze oefeningen ook zelf uitvoeren waarbij volgende adviezen kunnen gegeven worden:

- de bekkenbodemspieren moeten gedurende 6 tellen opgespannen worden, waarna terug ontspannen wordt (de bekkenbodemspieren zijn de spieren die aangespannen worden wanneer men de plas ophoudt: men kan dit testen door tijdens het plassen enkele keren te stoppen);
- dit samentrekken en ontspannen moet 10 keer na elkaar uitgevoerd worden, 5 tot 10 keer per dag;
- na 6 tot 8 weken mag resultaat verwacht worden.

Gecontroleerde klinische studies ondersteunen de werkzaamheid van bekkenbodemoefeningen bij urine-incontinentie^a. Met bekkenbodemoefeningen ervaren meer patiënten verbetering of genezing vergeleken met patiënten die een controlebehandeling (placebo, adviezen, placebo-elektrische stimulatie,...) of geen behandeling kregen. Afhankelijk van studie tot studie is de kans om bij stressincontinentie verbeterd of genezen te zijn 14 tot 20 keer hoger. Dit komt er gemiddeld op neer dat in de studies met stressincontinentie 2 patiënten gedurende 3 tot 6 maanden oefeningen moesten doen om de stressincontinentie van 1 patiënt extra te genezen of te verbeteren. Op vragenlijsten die peilen naar levenskwaliteit scoren patiënten in de groep met bekkenbodemoefeningen significant beter. Ook secundaire uitkomstmaten zoals het aantal incontinentie-episodes en het aantal micties per 24 uur worden door bekkenbodemoefeningen verbeterd. Het aantal incontinentie-episodes per 24 uur wordt met gemiddeld 1 episode verminderd^a.

Het effect van bekkenbodemoefeningen is het grootst bij vrouwen met zuivere stressincontinentie en bij langere duur van de therapie. Wanneer alle types incontinentie samen beschouwd worden, ligt het effect duidelijk lager: 2,3 keer meer kans op genezing of verbetering. Er zijn minder gegevens over het behoud van een positief effect op langere termijn (> 6 maanden). Als men kijkt naar de tevredenheid na de therapie van vrouwen met stressincontinentie geven 2/3 van de vrouwen na 5 jaar aan geen verdere therapie nodig te hebben.

- a. Een systematische review van 12 studies met in totaal 672 vrouwen concludeert dat bekkenbodemoefeningen significant beter zijn vergeleken met geen therapie of controle. Op het eindpunt 'genezen of verbeterd' tonen 2 studies met enkel stressincontinentie vrouwen een ARR= 0,45 (12/25 vs. 1/30) tot 0,58 (20/33 vs. 1/33). Risk ratio= 14,40 (95% BI 2,01-103,23) en 20 (95% BI 2,85-140,51). Een studie met alle types incontinentie komt tot een ARR= 0,41; risk ratio= 2,26 (95% BI 1,53-3,35). Voor het eindpunt 'aantal incontinentie-episodes per 24uur' waren er 5 studies die resultaten weergaven: gaande van 0,77 tot 2,9 episodes minder⁷.

Tijdens de zwangerschap en na de bevalling hebben bekkenbodemoefeningen bewezen werkzamer te zijn dan geen behandeling of controle. Zowel op vlak van preventie van incontinentie pre- en postnataal (tot 6 maanden postpartum) als op vlak van behandeling van incontinentie postnataal is de werkzaamheid aangetoond. Hoe intensiever het programma, hoe groter het effect^a.

- a. Systematische review van 15 studies met in totaal 6.181 vrouwen. Zwangere vrouwen zonder incontinentie hadden met bekkenbodemoefeningen tijdens de zwangerschap een lager risico om tijdens (RR= 0,44; 95% BI 0,3-0,65) en 6 maanden na de zwangerschap (RR= 0,71; 95% BI 0,52-0,97) incontinentie te ontwikkelen. Vrouwen met incontinentie na de bevalling die na de bevalling oefeningen deden hadden minder kans (RR=0,79; 95% BI 0,70-0,90) om 12 maanden na de bevalling nog incontinentie te vertonen⁸.

◆ BEKKENBODEMOEFENINGEN MET BEHULP VAN VAGINALE KEGELTJES VERSUS CONTROLEGROEP

Bekkenbodemoefeningen kunnen uitgevoerd worden met behulp van vaginale kegeltjes (ook wel vaginale pelottes genoemd). Dit zijn kegeltjes van gelijke grootte en vorm, maar van verschillend gewicht. Naarmate de bekkenbodem sterker wordt, moet in de vagina een kegeltje van steeds groter gewicht vastgehouden worden door de bekkenbodemspieren aan te spannen. Op die manier zijn vaginale kegeltjes een hulpmiddel om de bekkenbodemspieren te versterken. Vergeleken met controle (geen actieve behandeling gericht op bekkenbodemtraining, bv. Uitleg of voortzetten van de huidige therapie) zijn vaginale kegeltjes werkzamer op vlak van verbetering en genezing. Er kon geen verschil aangetoond worden op het aantal incontinentie-episodes^a.

- a. Systematisch overzicht waarbij 3 RCT's werden geïnccludeerd. 2 RCT's includeerden vrouwen met urodynamisch aangetoonde stressincontinentie, 1 RCT includeerde vrouwen met symptomen van stressincontinentie 3 maanden postpartum. Vaginale kegeltjes scoren statistisch significant beter dan controle op de eindpunten 'genezing' en 'verbetering' ervaren door de patiënt. Gepoolde resultaten voor falen van genezing: 82% vs. 86%; RR= 0,88 (95% BI 0,79-0,98). De resultaten voor falen van verbetering of genezing: 36% vs. 50%; RR= 0,72 (95% BI 0,52-0,99)⁹.

◆ BEKKENBODEMOEFENINGEN MET BEHULP VAN ELEKTROSTIMULATIE VERSUS CONTROLEGROEP

Elektrostimulatie is gericht op het versterken van de bekkenbodem via prikkeling van vezels van de n. pudendus waardoor de bekkenbodemmusculatuur samentrekt^{10,11}. Als de zenuw intact is, kan elektrostimulatie leiden tot een motorische respons van

de bekkenbodem. Deze aanpak heeft een plaats bij patiënten die de bekkenbodem niet (goed) kunnen opspannen (bv. insufficiënte bekkenbodem, mentaal niet in staat oefeningen uit te voeren). Deze motorische respons wordt uitgelokt door stroomstoten aan lage intensiteit via een probe die in de vagina of anus wordt aangebracht. Elektrostimulatie kan thuis toegepast worden.

Evidentie van matige kwaliteit toont aan dat elektrostimulatie, vergeleken met controle of geen behandeling, werkzaam is in het reduceren van het aantal incontinentie-episodes. Ook op vlak van verbetering ervaren door de patiënt is de werkzaamheid aangetoond. Voor het eindpunt 'genezing ervaren door de patiënt' kon dit niet aangetoond worden. Elektrostimulatie van de bekkenbodem reduceert, vergeleken met controle of geen behandeling, het aantal wekelijkse incontinentie-episodes na 4 weken met 11 episodes^a.

- a. 8 RCT's vergeleken elektrostimulatie met geen behandeling of controle. 5 studies vergeleken het gebruik van een toestel thuis met schijnbehandeling of geen behandeling. De andere studies evalueerden een behandeling in ziekenhuismilieu. Gepoolde data tonen geen statistisch significant effect op vlak van genezing (6% vs. 6%) doch wel op vlak van verbetering (37% vs. 13%; OR= 3,93 (95% BI 1,43-10,80))^{2,11}.

1 RCT kon na 4 weken therapie een verschil van 11 incontinentie-episodes aantonen (-4,7 vs. +6,9; p = 0,009). Een andere RCT kon aantonen dat met elektrostimulatie 35% van de vrouwen na 6 weken verbetering ervoeren, vergeleken met 17% in de controlegroep. De andere RCT's konden eveneens de werkzaamheid van elektrostimulatie aantonen, doch elke studie hanteerde andere eindpunten en patiëntenaantallen waren steeds beperkt. Patiënten hadden ofwel stress-, urge- of gemengde incontinentie. Het is niet gekend of patiënten al dan niet in aanmerking kwamen voor oefeningen ter versterking van de bekkenbodem^{2,10,11}.

◆ MECHANISCHE HULPMIDDELEN VERSUS CONTROLEGROEP

Mechanische hulpmiddelen kunnen stressincontinentie verbeteren door hun ondersteunende werking op blaas en urethra. Pessaria worden hiervoor het meest gebruikt. Ook tampons kunnen gebruikt worden, bijvoorbeeld wanneer incontinentie optreedt tijdens inspanning. Er is echter onvoldoende bewijs uit gerandomiseerde gecontroleerde studies voor deze behandelingen^a. Enkel retrospectief cohortonderzoek wijst in de richting van een gunstig effect^b.

- a. Systematisch overzicht waarbij slechts 2 RCT's voldeden; hiervan was 1 niet bruikbaar wegens te klein aantal patiënten (n=6). De andere RCT had 3 armen: Hodge-pessarium vs. tampon vs. geen therapie. Enige eindpunt was pad-test gewicht. Er kon geen statistisch significant verschil aangetoond worden¹².
- b. 2 retrospectieve cohortonderzoeken toonden aan dat slechts iets meer dan de helft van de vrouwen 6 maanden en 11 maanden na plaatsing nog gebruik maakten van het pessarium¹.

4.1.3. Vergelijkende studies tussen niet-medicamenteuze behandelingen

◆ BEKKENBODEMOEFENINGEN VERSUS ANDERE THERAPIEEN

Versus elektrostimulatie

Bekkenbodemoefeningen (op een klassieke manier) en elektrostimulatie blijken even werkzaam te zijn op vlak van het aantal patiënten dat zich genezen of verbeterd voelt^a. Het merendeel van de RCT's kon geen verschil aantonen tussen beide behandelingen. Slechts 1 RCT kon wel een statistisch significant verschil aantonen in het voordeel van bekkenbodemoefeningen op vlak van padtesten en subjectieve verbetering^b. Met elektrostimulatie zijn er wel ongewenste effecten gemeld zoals irritatie ter hoogte van de vagina, urineweginfecties en paresthesieën¹⁰.

- a. Systematisch overzicht van 8 RCT's, waarvan 6 studies enkel over stressincontinentie; kleine aantallen patiënten (18-51); 4 studies zijn van goede kwaliteit. 7 studies tonen op de eindpunten 'subjectieve en objectieve genezing' geen significante verschillen tussen beide groepen^{13,14}.
- b. 1 RCT (multicenter, enkelblind) met 107 vrouwen, zuivere stressincontinentie, gemiddeld 50 jaar kon wel een significant verschil aantonen op de eindpunten 'padtest' en 'subjectieve evaluatie aan de hand van een vijf puntsschaal'. Patiënten werden gerandomiseerd over 3 interventiegroepen (bekkenbodemoefeningen, vaginale kegeltjes en elektrostimulatie) en 1 controlegroep. Vermindering van urineverlies (pad-test) was groter in de groep behandeld met oefeningen (-30g) dan in de groep die elektrostimulatie kreeg (-7.4g) en de groep behandeld met vaginale kegeltjes (-14,47g). Aan het einde van de studie gaf 1/30 vrouwen in de controlegroep aan geen probleem meer te hebben (evaluatie met vijf puntsschaal) tegenover 14/25 in de oefeningen groep, 3/25 in de elektrostimulatiegroep en 2/27 in de groep met vaginale kegeltjes¹⁵. Een verklaring voor de meerwaarde van bekkenbodemoefeningen is mogelijk het beperkt effect van elektrostimulatie in deze studie waarbij vergeleken met controle geen statistisch significant verschil wordt aangetoond.

Versus vaginale kegeltjes

Vaginale kegeltjes werden vergeleken met bekkenbodemoefeningen (op een klassieke manier: meestal onder begeleiding van een kinesist). Beide benaderingen blijken even werkzaam te zijn op vlak van verbetering of genezing ervaren door de patiënt. Op het objectief eindpunt 'incontinentie-episodes' zijn vaginale kegeltjes minder werkzaam^a.

- a. Systematisch overzicht waarin 8 studies informatie leverden voor deze vergelijking. Op het eindpunt 'verbeterd of genezen ervaren door de patiënt' was er geen statistisch significant verschil (RR= 1,00; 95% BI 0,91 -1,11). Bekkenbodemoefeningen scoren wel beter op vlak van aantal incontinentie-episodes per dag (MD= 0,69; 95% BI 0,26-1,13)⁹.

Versus mechanische hulpmiddelen (pessaria)

Vergelijkend onderzoek kan geen meerwaarde van de ene therapie ten opzichte van de andere aantonen^a.

- a. RCT (N = 446) waarin vrouwen werden gerandomiseerd in 3 groepen: 1 groep bekkenbodemoefeningen, 1 groep pessarium en 1 groep combinatiebehandeling. Op een vragenlijst die peilt naar symptomen van stressincontinentie was er geen statistisch significant verschil tussen de 3 groepen: 40% in de pessariumgroep, 49% in de groep met bekkenbodemoefeningen en 53% in de combinatiegroep gaven verbetering van de symptomen aan na 3 maanden behandeling. Na 3 maanden was er wel een klein statistisch significant verschil in tevredenheid over de behandeling tussen de groep met bekkenbodemoefeningen en de groep met combinatiebehandeling vergeleken met de pessariumgroep (75% en 79% vs. 63%; $p = 0,03$). Na 1 jaar was er geen statistisch significant verschil in tevredenheid meer, met 45% van de vrouwen die hun pessarium nog gebruikten en 57% die nog verder deden met bekkenbodemoefeningen¹⁶.

◆ ASSOCIËREN VAN DIVERSE THERAPIËN AAN BEKKENBODEMOEFENINGEN VERSUS BEKKENBODEMOEFENINGEN ALLEEN.

Biofeedback

Biofeedback is een methode om de patiënt het aanspannen van de bekkenbodemspieren aan te leren. Met behulp van meetapparatuur (vaginaal of perineaal) kunnen contracties van de bekkenbodem gevisualiseerd en gekwantificeerd worden. De patiënt kan op die manier optimale contracties aanleren waarbij de progressie meetbaar is.

Bekkenbodemoefeningen gecombineerd met biofeedback blijken werkzamer te zijn op vlak van genezing (NNT van 6 à 7) en verbetering van de incontinentie (NNT van 10) vergeleken met bekkenbodemoefeningen alleen^a.

- a. Systematisch overzicht waarin 15 studies (N = 628) werden opgenomen die het effect evalueren van het associëren van biofeedback aan bekkenbodemoefeningen. Gepoolde resultaten tonen op de eindpunten 'verbeterd' en 'genezen' een statistisch significant verschil in het voordeel van bekkenbodemoefeningen gecombineerd met biofeedback. Voor het eindpunt 'genezen' waren de resultaten: 49% vs. 34% (OR= 0,48; 95% BI 0,3-0,77). Voor het eindpunt 'verbeterd' bedroeg dit 86% vs. 76% (OR= 0,41; 95% BI 0,18-0,97)¹¹.

Elektrostimulatie

Toevoegen van elektrostimulatie verhoogt de werkzaamheid van een behandeling met bekkenbodemoefeningen niet^a.

- a. RCT met 200 vrouwen met urodynamisch aangetoonde stressincontinentie. Patiënten werden gerandomiseerd over 3 groepen: gedragstraining met bekkenbodemoefening begeleid door een verpleegkundige, gedragstraining met bekkenbodemoefening aangevuld met thuisgebruik van elektrostimulatie en gedragstherapie met bekkenbodemoefening aan de hand van een zelfhulpgids. Alle groepen toonden een significante reductie van het aantal incontinentie-episoden (enkel oefening 69%, combinatie 72%, zelfhulpgids 52,5%) waarbij bekkenbodemoefeningen met of zonder elektrostimulatie werkzamer waren dan een zelfhulpgids. Er werd echter geen significante verbetering gezien met het associëren van elektrostimulatie ten opzichte van alleen oefeningen^{10,17}.

Vaginale kegeltjes

Toevoegen van vaginale kegeltjes verhoogt de werkzaamheid van een behandeling met bekkenbodemoefeningen niet^a.

- a. Systematisch overzicht waarbij 2 RCT's (N=79) werden geïnccludeerd. Er kon geen statistisch significant verschil op de eindpunten 'verbetering' of 'genezing' ervaren door de patiënt na 6 en 12 weken, 'padtesten' en 'sterkte van de bekkenbodemspieren' aangetoond worden tussen de 2 therapieën^{9,10}.

4.2. Werkzaamheid van medicamenteuze behandeling

4.2.1. Werkzaamheid van geneesmiddelen ten opzichte van placebo

◆ PLACEBORESPONS

De respons op placebo is in de meeste studies groot: tot 40% van de patiënten geeft verbetering van de incontinentie aan. De frequentie van incontinentie-episoden wordt met placebo gemiddeld met 26 tot 40% verminderd¹⁸.

◆ DULOXETINE VERSUS PLACEBO

De rationale achter het gebruik van duloxetine, een noradrenaline- en serotonineheropnameremmer, bij stressincontinentie ligt bij de observatie dat bij proeven op dieren, hogere concentraties serotonine en noradrenaline leiden tot een verhoogde urethrale tonus via stimulatie van de bezenuwing van de urethrale sfincter.

Duloxetine 80 mg per dag is, vergeleken met placebo, werkzamer op vlak van levenskwaliteit, vermindering in aantal incontinentie-episoden en verbetering van de incontinentie volgens de perceptie van de patiënt^{2,18}. Deze verbetering is vanuit klinisch standpunt vrij beperkt: 1 incontinentie-episode minder per dag en 5 punten op 100 beter op een schaal die naar levenskwaliteit peilt¹⁰. Met duloxetine moeten 7

patiënten gedurende 12 weken behandeld worden om de incontinentie van 1 extra patiënt te verbeteren. Duloxetine is niet werkzaam dan placebo op vlak van genezen van de incontinentie, zowel subjectief als objectief gemeten^a.

Eén studie evalueerde langer dan 12 weken, nl. 36 weken en kon geen effect aantonen op het eindpunt 'levenskwaliteit'. Deze studie rapporteert geen gegevens over andere eindpunten^{19,20}.

- a. Systematische review met in totaal 3.944 patiënten met hoofdzakelijk stressincontinentie; studieduur tussen 3 en 12 weken. 3 RCT's kunnen geen significant verschil met placebo aantonen op het eindpunt 'genezen'. 4 RCT's tonen wel een significant verschil op het eindpunt 'verbeterd': RR= 0,74 (95% BI 0,68-0,81). Op vlak van levenskwaliteit (gemeten aan de hand van I-QoL): gemiddeld verschil van 4,5 punten (95% BI 2,83-6,18)^{2,18}.

In de studies met duloxetine wordt door 1 vrouw op 6 à 1 vrouw op 8 de behandeling gestopt omwille van ongewenste effecten (nausea, monddroogte, vermoeidheid, slapeloosheid, obstipatie, hoofdpijn, evenwichtsstoornissen, somnolentie, diarree)². Een mogelijk verhoogd risico op zelfmoord werd gerapporteerd in open-label vervolgstudies. De Amerikaanse Food and Drug Administration heeft ondermeer omwille van dit potentieel ongewenst effect voor duloxetine de indicatie stressincontinentie niet aanvaard²¹. De beperkte klinische effectiviteit dient te worden afgewogen tegen de ongewenste effecten en het verdwijnen van het effect na stoppen van de therapie.

◆ HORMONALE THERAPIE VERSUS PLACEBO

Lokale oestrogenen

Er is beperkte evidentie voor een positief effect van lokale oestrogenen op urine-incontinentie bij postmenopauzale vrouwen met stress- of urge-incontinentie. Meer vrouwen die oestrogenen lokaal toegediend kregen, ervaren de incontinentie als verbeterd, vergeleken met placebo. Op het vlak van nycturie is er geen verschil^a. Er zijn weinig gegevens over het effect na stoppen van de medicatie en helemaal geen gegevens over de effecten op langere termijn.

- a. Systematisch overzicht van 9 RCT's met lokale toedieningsvorm van oestrogenen (vaginale tabletten, crèmes, ringen, intravesicaal) vergeleken met placebo. 6 studies onderzoeken stressincontinentie, de andere 3 betreffen urge-incontinentie. De resultaten van 4 kleine studies waarvan 3 met enkel vrouwen met stressincontinentie tonen op het eindpunt 'aantal vrouwen met incontinentie niet verbeterd' een voordeel van lokale oestrogenen vergeleken met placebo: RR= 0,74 (95% BI 0,64-0,86). Met lokale oestrogenen wordt vergeleken met placebo een gemiddelde afname met 1,8 micties per 24 u bereikt. De resultaten voor urge-incontinentie zijn niet statistisch significant^{22,23}.

Systemische hormonale substitutie

Systemisch toegediende oestrogenen hebben een negatief effect op urine-incontinentie. De resultaten van de Women's Health Initiative (27.347 postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar) tonen een toename van de incidentie van incontinentie. Bij vrouwen die initieel geen last hadden, bleek dat in de groep die oestrogenen (geconjugeerd equine oestrogeen) met of zonder progestagenen kreeg, meer incontinentie optrad, vergeleken met placebo (RR= 1,39). Bij vrouwen die initieel wel last hadden, bleek de incontinentie verslechterd te zijn^{24,25}. Analyse van de Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study levert gelijkaardige conclusies op: na gemiddeld 4 jaar behandeling rapporteerden significant meer vrouwen incontinentie in de groep die hormonen kreeg: 64% vergeleken met 49% in de placebogroep. Dit verhoogde risico is wel enkel significant bij vrouwen ouder dan 60 jaar²⁶. De reden voor dit verhoogd risico bij systemisch toegediende hormonen is onduidelijk.

◆ ADRENERGE MEDICATIE VERSUS PLACEBO

In de aanpak van urine-incontinentie is er geen plaats voor adrenerge medicatie (pseudo-efedrine, fenylpropanolamine, midodrine, norepinefrine, clenbuterol, terbutaline, eskornade (combinatie van isopropamide, fenylpropanolamine en difenylpyraline)). Adrenerge medicatie zou via stimulatie van de adrenerge receptoren ter hoogte van de blaashals en urethra een verhoogde tonus van spieren in deze regio veroorzaken en zo de continentie verbeteren. Deze biologische rationale wordt onvoldoende bevestigd in placebo-gecontroleerde studies^a.

- a. Systematisch review met 22 RCT's met in totaal 1.099 vrouwen. De auteurs besluiten dat er slechts zwakke evidentie is voor een effect op eindpunten als subjectieve verbetering, incontinentie-episodes en padtesten. Indien er een effect is, is dit beperkt. De frequentie en ernst van ongewenste effecten lijken wel beperkt. Toch is voorzichtigheid geboden gezien mogelijk ernstige bijwerkingen van adrenerge medicatie (hypertensie, cardiale ritmestoornissen)²⁷.

4.2.2. Vergelijkende studies tussen geneesmiddelen

◆ DULOXETINE VERSUS ANDERE MEDICATIE

Er werden geen RCT's gevonden¹⁸.

◆ ADRENERGE MEDICATIE VERSUS ANDERE MEDICATIE

1 RCT vergeleek fenylpropanolamine met oestrogeen lokaal, een andere RCT vergeleek clenbuterol met flavoxaat. Op het vlak van genezing of verbetering ervaren door de patiënt werd in geen van beide studies een statistisch significant verschil gevonden²⁷.

◆ HORMONALE THERAPIE VERSUS ANDERE MEDICATIE

Er bestaan 3 studies voor de vergelijking tussen oestrogenen (systemisch of lokaal) en fenylpropanolamine. Er kan geen statistisch significant verschil aangetoond worden tussen beide behandelingen²². Dit kan evenwel verklaard worden door het beperkt aantal patiënten (in totaal 79 vrouwen in 3 studies) waardoor een mogelijk effect van oestrogenen niet geobjectiveerd wordt.

4.2.3. Geneesmiddelen versus niet-medicamenteuze aanpak

◆ DULOXETINE VERSUS BEKKENBODEMOEFENINGEN

Er werd slechts 1 studie gevonden. Vergeleken met bekkenbodemoefeningen is duloxetine op korte termijn werkzaam in het reduceren van het aantal incontinentie-episodes: de groep behandeld met duloxetine 80 mg per dag bereikte na 12 weken een reductie van 57% vergeleken met 35% met bekkenbodemoefeningen en 29% onder placebo^a. Dit statistisch significant verschil is een gevolg van een opvallend klein effect van bekkenbodemoefeningen in deze studie. Op andere eindpunten (levenskwaliteit (I-QoL), padtesten) was er geen statistisch significant verschil^a.

- a. RCT met 201 vrouwen met urodynamisch aangetoonde stressincontinentie, gemiddeld 19 incontinentie-episodes per week. Na 12 weken vertoonde de duloxetinegroep een reductie van het aantal incontinentie-episodes met 57%, placebo met 29% en bekkenbodemoefeningen 35% ($p < 0.004$). Op I-QoL: duloxetine: -8,3, bekkenbodemoefeningen: -7,8 en placebo: -4,8 ($p = 0,98$)¹⁸.

◆ ADRENERGE MEDICATIE VERSUS BEKKENBODEMOEFENINGEN

Er is onvoldoende evidentie om te stellen dat de ene therapie werkzaam is dan de andere. Een systematisch overzicht includeerde 2 studies: clenbuterol vergeleken met bekkenbodemoefeningen en fenylpropanolamine vergeleken met bekkenbodemoefeningen²⁷.

◆ LOKALE OESTROGENEN VERSUS BEKKENBODEMOEFENINGEN

Beperkte evidentie wijst op een hogere werkzaamheid van bekkenbodemoefeningen vergeleken met oestrogenen lokaal: 2 kleine studies tonen aan dat vrouwen minder kans hebben te verbeteren met lokaal toegediende oestrogenen: $RR = 1,62$ (95% BI 1,18-2,23)²². Een van deze studies vergeleek lokale oestrogenen ook met elektrostimulatie en kon geen statistisch significant effect aantonen op het eindpunt verbetering²².

◆ DULOXETINE, ADRENERGE MEDICATIE EN HORMONALE THERAPIE VERSUS HEELKUNDE

Er werden geen RCT's gevonden^{18,22,27}.

4.2.4. Combinaties van geneesmiddelen en niet-medicamenteuze behandeling

◆ COMBINATIE VAN DULOXETINE MET BEKKENBODEMOEFENINGEN VERGELEKEN MET BEKKENBODEMOEFENINGEN ALLEEN

De combinatie van duloxetine met bekkenbodemoefeningen bood geen meerwaarde op levenskwaliteit en subjectieve verbetering vergeleken met enkel bekkenbodemoefeningen^a.

- a. 1 RCT (201 vrouwen met urodynamisch aangetoonde stressincontinentie) heeft deze vergelijking onderzocht en kon op de eindpunten 'verbetering van incontinentie' en 'levenskwaliteit' geen statistisch significant verschil aantonen. Enkel op het eindpunt 'aantal incontinentie-episodes' was er een statistisch significant verschil in het voordeel van de combinatie duloxetine met bekkenbodemoefeningen vergeleken met bekkenbodemoefeningen alleen (57% reductie met de combinatie vs. 35% reductie met bekkenbodemoefeningen alleen, $p < 0,05$)^{11,18}.

◆ COMBINATIE VAN DULOXETINE MET BEKKENBODEMOEFENINGEN VERGELEKEN MET DULOXETINE ALLEEN

De combinatie van duloxetine met bekkenbodemoefeningen bood geen meerwaarde op levenskwaliteit en subjectieve verbetering vergeleken met duloxetine alleen^{11,18}.

◆ COMBINATIE VAN ADRENERGE MEDICATIE MET BEKKENBODEMOEFENINGEN VERGELEKEN MET BEKKENBODEMOEFENINGEN ALLEEN

Er is onvoldoende evidentie voor het associëren van adrenerge medicatie aan bekkenbodemoefeningen²⁷.

◆ COMBINATIE VAN HORMONALE THERAPIE MET BEKKENBODEMOEFENINGEN VERGELEKEN MET BEKKENBODEMOEFENINGEN ALLEEN

Er werden geen RCT's gevonden²².

4.3. Werkzaamheid van invasieve behandeling

4.3.1. Werkzaamheid van heekunde

Er bestaan verschillende heekundige technieken voor de behandeling van stress-incontinentie. Alle hebben als doel het afsluitmechanisme van de urethra bij intra-abdominale drukverhoging te verbeteren.

In de jaren negentig werd de open retropubische colposuspensie-operatie nog het meest uitgevoerd. Sinds de introductie van het tensievrije vaginale bandje (TVT) waarbij een kunststofbandje spanningsloos onder de urethra wordt gebracht, wordt de colposuspensie-operatie nog zelden uitgevoerd. Een alternatief voor de TVT is de TOT (transobturatortape) waarbij het bandje in een andere richting (door de obturatoropening van het bekken i.p.v. naar het schaambeen) wordt geplaatst. De TVT- en TOT-operaties worden tegenwoordig het meest uitgevoerd.

Afhankelijk van de definitie van genezing of verbetering variëren de succespercentages na 1 tot 5 jaar follow-up voor open retropubische colposuspensie tussen 51% en 87% en voor TVT/TOT tussen 63% en 85%¹¹. Uit vergelijkend onderzoek blijken de 3 technieken evenwaardig in het genezen van incontinentie. Mogelijke complicaties na de operatie bij TVT/TOT zijn verhoogde aandrang en residuvorming¹.

Vergeleken met TVT geeft TOT wel minder aanleiding tot verwondingen aan de blaas, hematomen en plasmoeilijkheden. Wel is er meer pijn ter hoogte van de pubisstreek.

◆ OPEN RETROPUBISCHE COLPOSUSPENSIE VERSUS CONTROLE

Er werden geen RCT's gevonden.

◆ TVT VERSUS CONTROLE

Slechts 1 kleine studie bij vrouwen ouder dan 70 jaar met stressincontinentie heeft de TVT-operatie vergeleken met afwachtende houding. Deze studie vond voor TVT een verbetering van 36 punten op een vragenlijst die peilt naar incontinentiegerelateerde levenskwaliteit (I-QoL: schaal van 0-100). Bij 23% van de patiënten werd de operatie gecompliceerd door een blaasperforatie. Na de operatie trad er bij 13% van de vrouwen retentie op en bij 3% een urineweginfectie²⁸.

◆ TOT VERSUS CONTROLE

Er werden geen RCT's gevonden.

◆ PERI-URETHRALE EN TRANSURETHRALE INJECTIES VERSUS CONTROLE

Injecties van bulkmateriaal (collageen, teflon,...) rond de urethra beogen via een efficiëntere contractie van de urethra een toename van de urethrale weerstand met een verbetering van incontinentie als gevolg.

Een systematisch overzicht kon slechts 1 RCT includeren die de vergelijking maakte tussen injectie van autoloog vet en een zoutoplossing (controle). Deze studie kon noch op subjectieve noch op objectieve eindpunten een verschil aantonen²⁹.

4.3.2. Werkzaamheid van heekunde ten opzichte van niet-invasieve behandelingen

◆ OPEN RETROPUBISCHE COLPOSUSPENSIE VERSUS BEKKENBODEMOEFENINGEN

Er bestaat zwakke evidentie voor een hogere werkzaamheid van open retropubische colposuspensie vergeleken met bekkenbodemoefeningen bij stressincontinentie bij vrouwen gezien in een tertiair centrum³⁰.

- a. 2 methodologisch zwakke studies met in totaal 97 vrouwen (stressincontinentie urodynamisch aangetoond, universitair centrum) waarvan 40 heekunde ondergingen. Minder patiënten gaven (subjectief) aan falen van de behandeling te ondervinden: 3/16 versus 10/13; RR= 0,24 (95% BI 0,08-0,71). Objectief (urodynamische parameters, stress-test, aantal incontinentie-episodes) falen was ook minder in de groep behandeld met colposuspensie: 6/24 vs. 42/44; RR= 0,26 (95% BI 0,13-0,53)³⁰.

◆ OPEN RETROPUBISCHE COLPOSUSPENSIE VERSUS ANTICHOLINERGE MEDICATIE

Ook voor deze vergelijking is er slechts zwakke evidentie voor een meerwaarde van heelkunde. In de groep die een colposuspensie onderging, was er een statistisch significante vermindering van het aantal niet-genezen patiënten^a.

- a. RCT met 75 patiënten met stress- of urge-incontinentie. Enkel vergelijking met anticholinergica (niet met duloxetine). De vrouwen werden gerandomiseerd over 4 groepen: anticholinergica (3 maal daags 5mg oxybutynine), Burch-colposuspensie, vaginale sling en Burch-colposuspensie of vaginale sling. De follow-up bedroeg 6-12 maanden. Na 1 jaar waren in de groep behandeld met colposuspensie 3/23 patiënten niet genezen (subjectief), in de anticholinergicagroep 21/21 (RR= 0,15; 95% BI 0,06-0,39)³⁰.

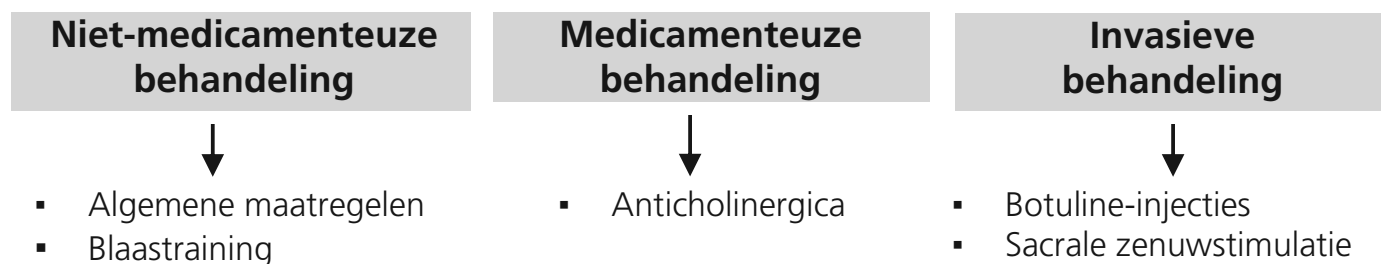
◆ TVT/TOT VERSUS NIET-INVASIEVE BEHANDELINGEN

Er werden geen RCT's gevonden.

◆ PERI-URETHRALE EN TRANSURETHRALE INJECTIES VERSUS NIET-INVASIEVE THERAPIEËN

Er werden geen RCT's gevonden.

5. Aanpak van urge-incontinentie



5.1. Werkzaamheid van niet-medicamenteuze behandeling

5.1.1. Algemene maatregelen

Aanpassingen qua levensstijl zoals beschreven onder 4.1. kunnen nuttig zijn, onafhankelijk van het type urine-incontinentie.

5.1.2. Werkzaamheid van niet-medicamenteuze behandeling

◆ BLAASTRaining VERSUS CONTROLEGROEP

Het doel van blaastraining is het verkeerde plasgedrag te corrigeren, de mictiedrang sterker tegen te gaan en de blaascapaciteit te vergroten. Blaastraining mag in deze context beschouwd worden als een verzamelterm voor gedrags- en oefentherapie.

Er bestaan verschillende manieren om aan blaastraining te doen maar de principes komen hierop neer: de blaas kan getraind worden door op vaste tijdstippen te plassen en de intervallen telkens te vergroten en door op momenten van aandrang de plas op te houden (best op het toilet). Concreet kan men starten met een interval van 1 uur en dit wekelijks verlengen met 15-30 minuten tot een interval van 2-3 uur is bereikt⁴. Deze adviezen worden gecombineerd met opvolging, ondersteuning en positief bekrachtigen. Bekkenbodemoefeningen kunnen hieraan complementair zijn. De duur van de studies varieert van één tot 24 weken. Blaastraining wordt algemeen beschouwd als een aanpak bij urge-incontinentie, doch sommige studies suggereren ook een plaats bij stress- en gemengde incontinentie.

Er bestaat geen overtuigende evidentie die een meerwaarde van blaastraining aantoonst ten opzichte van geen behandeling. De bestaande gecontroleerde klinische studies die een voordeel van blaastraining tonen, worden gekenmerkt door kleine aantallen patiënten, zwakke methodologie en het hanteren van verschillende eindpunten^a. Door het ontbreken van ongewenste effecten en een potentieel langdurig effect wordt blaastraining toch als de eerste aanpak voor urge-incontinentie beschouwd.

- a. Systematisch overzicht van 5 RCT's waarin blaastraining werd vergeleken met controle. De resultaten van 3 studies (172 vrouwen met hoofdzakelijk urodynamisch aangetoonde urge-incontinentie) waren bruikbaar voor analyse. 2 hiervan rapporteerden apart gegevens over patiënten met enkel urge-incontinentie, de 3^e studie maakte geen onderscheid in het type incontinentie. Van deze 2 studies rapporteerde de ene studie resultaten op het eindpunt 'verbeterd of genezen volgens de patiënt' (na 2 maanden), de andere enkel op het eindpunt 'aantal incontinentie episodes' (na 6 weken). In de groep die blaastraining kreeg, gaven meer patiënten aan verbeterd (RR= 17,00; 95% BI 1,13-256,56) of genezen (RR= 3,00; 95% BI 0,14-65,16) te zijn. Door de kleine aantallen patiënten zijn de betrouwbaarheidsintervallen opvallend breed. Op het eindpunt 'aantal incontinentie-episodes' werd vergeleken met controle een reductie van 13 episodes per week vastgesteld (geen statistische toets)³¹.

5.2. Werkzaamheid van medicamenteuze behandeling

5.2.1. Werkzaamheid van geneesmiddelen ten opzichte van placebo

◆ PLACEBORESPONS

Zoals in de studies met medicatie voor stressincontinentie valt ook hier de grote placeborespons op: 41% van de patiënten die placebo innamen meldden verbetering of genezing³². De perceptie van klinische verbetering met medicatie in de dagelijkse praktijk kan door deze hoge placeborespons verklaard worden.

◆ ANTICHOLINERGICA VERSUS PLACEBO

De werking van anticholinergica in de behandeling van een overactieve blaas met urge-incontinentie berust op het blokkeren van de parasympatische acetylcholine-pathway met als gevolg het onderdrukken van willekeurige en onwillekeurige contracties van de detrusorspier.

In België zijn de anticholinergica darifenacine, fesoterodine, oxybutynine, propiverine solifenacine en tolterodine geregistreerd voor gebruik bij overactieve blaas. Een groot aantal studies heeft een statistisch significante verbetering kunnen aantonen op vlak van mictiefrequentie, incontinentie-episodes en levenskwaliteit vergeleken met placebo^{a,b,c}. Dit geldt zowel voor immediate release en extended release preparaten als voor transdermale preparaten. De aangetoonde verbetering is beperkt waardoor het klinische belang ervan in vraag kan gesteld worden. Vergeleken met placebo geven anticholinergica een vermindering van 4 incontinentie-episodes en 5 micties per week. Dit komt overeen met een NNT van 7 om per 48 uur 1 keer minder urine te verliezen. In de groep patiënten die 12 weken anticholinergica krijgen, zijn er vergeleken met placebo 15% meer patiënten (56% vs. 41%) die aangeven genezen of verbeterd te zijn³².

Op het vlak van levenskwaliteit gemeten aan de hand van vragenlijsten (King's Health Questionnaire (KHQ), Incontinence Quality of Life (I-QoL)) geven anticholinergica een beperkte winst van 2 tot 6 punten op een schaal van 0 tot 100³².

Oxybutynine en tolterodine zijn de meest onderzochte anticholinergica. De studieduur varieert tussen 12 dagen en 12 weken. Deze korte studieduur is een belangrijke beperking gezien het langdurig karakter van de pathologie en de slechts symptomatische verbetering met anticholinergica (effect verdwijnt na stoppen van de behandeling).

Bijna een derde van de patiënten zou de medicatie 6 maanden na opstarten niet meer nemen³⁶. De voornaamste redenen voor stoppen van een therapie met anticholinergica zijn: onvoldoende resultaat (46%), omschakeling naar een ander geneesmiddel (25%), leren omgaan met de aandoening zonder medicatie (23%) en ongewenste effecten (21%)³⁷.

Monddroogte is een frequent ongewenst effect dat echter niet leidt tot significante studie-uitval. Vergeleken met placebo hebben 3 keer meer patiënten hier last van. Naast monddroogte werden obstipatie, plasmoeilijkheden, urineweginfecties en zelden cardiale ritmestoornissen gerapporteerd³⁸.

- a. Een systematisch overzicht van de studies met anticholinergica versus placebo toont een effect aan op vlak van symptoomcontrole. 8 RCT's met in totaal 2.742 vrouwen rapporteerden de perceptie van patiënten: 56% genezen of verbeterd in de groep behandeld met anticholinergica, 41% in de placebogroep (RR= 1,39 (95% BI 1,28-1,51)). 12 RCT's met 4.582 patiënten rapporteerden het effect op het aantal incontinentie-episodes per 24 u: -0,51 episodes vergeleken met placebo (95% BI -0,66 tot -0,37). Ook het effect op aantal micties per 24 u werd gerapporteerd: -0,68 (95% CI -0,84 tot -0,52)³². Deze review includeerde echter geen studies met fesoterodine of solifenacine.
- b. Een review van 4 RCT's bevestigt de werkzaamheid van solifenacine tegenover placebo. Solifenacine vermindert naargelang de studie het aantal micties met 1,1 tot 1,5 per 24 u. De studies liepen 12 weken, met elk gemiddeld 1.000 patiënten³³.
- c. 2 RCT's met een studieduur van 12 weken vergeleken fesoterodine met placebo. Fesoterodine geeft vergeleken met placebo een verbetering van 1 incontinentie-episode en 0,4 micties per dag. Ook op vlak van levenskwaliteit scoort fesoterodine significant beter^{34,35}.

◆ FLAVOXAAT VERSUS PLACEBO

Het juiste werkingsmechanisme van flavoxaat is niet gekend; het zou een direct relaxerend effect op de gladde spiercellen van de urinewegen uitoefenen. Enkele niet-gecontroleerde studies suggereerden dat flavoxaat de symptomen van

overactieve blaas verbetert. Er zijn echter geen degelijke gerandomiseerde, dubbelblinde studies die een voordeel ten opzichte van placebo aantonen^{a,39,41}. De ongewenste effecten zijn monddroogte, abdominale pijn, nausea, reflux en duizeligheid. Zowel de richtlijn van NICE als de NHG-Standaard concluderen dat er voor flavoxaat geen plaats meer is^{1,14}.

- a. 2 cross-over RCT's konden geen significant verschil aantonen tussen placebo en flavoxaat 200 mg/d op vlak van urodynamische parameters, frequentie van micties, nycturie of incontinentie-episodes^{40,42}.

◆ IMIPRAMINE VERSUS PLACEBO

Ook voor imipramine, een tricyclisch antidepressivum, is er geen plaats meer in de behandeling van overactieve blaas. Gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek is schaars, de resultaten hiervan zijn niet conclusief en er worden frequent ongewenste effecten gerapporteerd³⁹.

5.2.2. Vergelijkende studies tussen geneesmiddelen

◆ ANTICHOLINERGICA ONDERLING

De laatste jaren zijn anticholinergica (darifenacine, fesoterodine, propiverine en solifenacine) op de markt verschenen die meer specifiek zouden inwerken op de muscarinereceptoren van de blaas.

Op het vlak van werkzaamheid bestaat er geen overtuigende evidentie voor een meerwaarde van het ene anticholinergicum ten opzichte van het andere. Met name op de meest relevante eindpunten (verbetering of genezing ervaren door de patiënt, aantal incontinentie-episodes en aantal micties per 24 uur) worden geen significante verschillen aangetoond^{33,a,b,c}.

- a. 2 systematische reviews komen tot de conclusie dat geen enkel anticholinergicum superieur is wat betreft werkzaamheid. Oxybutynine (immediate release (IR), extended release (ER), transdermaal (TDS)) is vergeleken met tolterodine (IR, ER), darifenacine en propiverine. Tolterodine (IR,ER) is vergeleken met solifenacine en fesoterodine. Het merendeel van de studies kan geen verschil in werkzaamheid tussen de verschillende anticholinergica aantonen. Slechts 3 individuele RCT's tonen wel een verschil in werkzaamheid aan (tolterodine ER en oxybutynine ER beter dan tolterodine IR, oxybutynine ER beter dan tolterodine IR). Gezien het beperkt verschil, de heterogeniteit in populatie en studieopzet besluiten de auteurs toch dat er geen enkel anticholinergicum superieur is^{38,43}.

- b. De auteurs van 2 overzichtsartikels over solifenacine besluiten dat solifenacine geen meerwaarde biedt over de reeds beschikbare anticholinergica (oxybutynine en tolterodine). Op enkele eindpunten scoort solifenacine beperkt beter dan tolterodine, ten koste van meer bijwerkingen (monddroogte, obstipatie, visusstoornissen)^{44,45}.
- c. 2 recente degelijk uitgevoerde studies met grote aantallen patiënten (1.712 en 2.417) tonen op de eindpunten 'urgente incontinentie-episodes per 24 uur' (primaire eindpunt), 'aantal urgente micties', 'mictievolume' en 'symptoomscorelijsten' een statistisch significant verschil in het voordeel van fesoterodine 8mg vergeleken met tolterodine 4mg ER^{46,47}. Het valt te betwijfelen of dit verschil klinisch relevant is: 0,11 incontinentie-episodes minder per 24u vergeleken met tolterodine 4mg ER. In de fesoterodinegroep was er daarentegen frequenter monddroogte (+15%) (geen statistische test). Op het eindpunt 'nycturie' kon er geen verschil aangetoond worden. Gemiddeld hadden de patiënten (80% vrouwen) 7 jaar last van urine-incontinentie waarvan meer dan de helft in erge mate. Het merendeel van de resultaten zijn post hoc analyses.

Op het vlak van ongewenste effecten is er wel evidentie dat tolterodine vergeleken met oxybutynine minder aanleiding geeft tot monddroogte en studie-uitval wegens ongewenste effecten. Om te verkrijgen dat 1 patiënt minder stopt met de behandeling moesten er in de studies 19 met tolterodine behandeld worden. Om 1 patiënt minder met monddroogte te verkrijgen moesten er 6 met tolterodine behandeld worden. Er werd geen significant verschil in monddroogte gevonden tussen oxybutynine Extended Release (ER) en tolterodine ER^a.

- a. Bundelen van de resultaten van 6 RCT's geeft een RR van 0,57 (95% BI 0,43-0,75) voor de vergelijking tolterodine versus oxybutynine op het eindpunt 'uitval door ongewenste effecten'. Voor het eindpunt 'monddroogte' kunnen 9 RCT's gepoold worden wat leidt tot een RR= 0,65 (95% BI 0,60-0,70) in het voordeel van tolterodine⁴³.

Propiverine geeft minder aanleiding tot monddroogte vergeleken met oxybutynine (NNT van 7), maar dit leidt niet tot significant minder studie-uitval (12/149 voor propiverine tegenover 8/145 voor oxybutynine)⁴³.

Ook voor darifenacine is een vergelijkbaar verlaagd risico van monddroogte vergeleken met oxybutynine aangetoond. Het risico van obstipatie ligt vergeleken met tolterodine wel hoger⁴⁵.

Solifenacine geeft, vergeleken met tolterodine (ER en IR), meer aanleiding tot monddroogte (21,3% vs. 18,6%), obstipatie (7,8% vs. 2,8%) en visusstoornissen (5,6% vs. 1,5%) (geen statistische test)^{44,45}.

Fesoterodine is op vlak van ongewenste effecten vergelijkbaar met tolterodine ER, behalve voor een hoger risico van monddroogte (28% vs. 13%)⁴⁷.

Immediate release (IR) vergeleken met extended release (ER)

Op vlak van werkzaamheid is er geen verschil tussen IR- en ER-toedieningsvormen. Vormen met vertraagde vrijstelling geven wel minder aanleiding tot monddroogte: voor oxybutynine is er tussen 9% en 34% minder risico met een ER-preparaat vergeleken met een vorm met gewone vrijstelling. Gemiddeld betekent dit dat 8 patiënten moesten behandeld worden met ER om vergeleken met IR 1 patiënt met droge mond minder te hebben⁴³. Oxybutynine ER is niet beschikbaar op de Belgische markt.

Voor tolterodine ER is er 7% minder risico vergeleken met tolterodine met normale vrijstelling, wat overeenkomt met behandelen van 14 patiënten om 1 patiënt met monddroogte minder te hebben.

Transdermaal oxybutynine vergeleken met peroraal oxybutynine

Oxybutynine kan tevens transdermaal toegediend worden waarbij om de 3-4 dagen een pleister wordt aangebracht die 3,9 mg per 24 uur vrijstelt. Transdermale toediening is even werkzaam als toediening per os, maar geeft minder aanleiding tot monddroogte^{33,43}. De verklaring voor de lagere kans op monddroogte met de transdermale toediening ligt waarschijnlijk in het feit dat het first-pass effect omzeild wordt waardoor minder N-desethyloxybutynine wordt gevormd, een metaboliet met een groter effect op de speekselklieren. Vergeleken met oxybutynine IR moeten er 2,4 patiënten met transdermaal oxybutynine behandeld worden om 1 patiënt met monddroogte te vermijden (aantal patiënten met monddroogte: 15/38 voor de transdermale vorm vs. 31/38 met de IR-vorm). Dit leidt echter niet tot minder studie-uitval. Een frequent ongewenst effect bij 10 tot 17% van de patiënten is lokale reactie op de pleister (jeuk, huiduitslag), wat vaak leidt tot stoppen van de therapie.

5.2.3. Werkzaamheid van geneesmiddelen ten opzichte van niet-medicamenteuze behandeling

◆ ANTICHOLINERGICA VERSUS BLAASTRAINING

Er is onvoldoende evidentie om te besluiten dat de ene therapie werkzamer is dan de andere. Vergeleken met blaastraining geven anticholinergica een winst op het eindpunt 'symptomatische verbetering'. Hierbij moeten 6 patiënten met anticholinergica behandeld worden om vergeleken met blaastraining de incontinentie bij 1 patiënt extra te verbeteren. Voor de eindpunten 'genezen tijdens' en 'genezen na de behandeling' zijn de resultaten echter niet significant. Er zijn geen gegevens over het aanhouden van de symptomatische verbetering na stoppen van de medicamenteuze therapie. Studies tonen wel een hoger risico van ongewenste effecten bij patiënten behandeld met anticholinergica^a. De studies waarvan sprake zijn telkens klein en methodologisch zwak.

- a. Systematisch overzicht van 6 RCT's waarin anticholinergica (tolterodine en oxybutynine) vergeleken werden met blaastraining. Gepoolde resultaten geven op het eindpunt 'verbetering' een statistisch significant resultaat (RR 0.73, 95%BI 0.59 – 0.90). Op de eindpunten 'genezen tijdens de behandeling' (RR=0,52; 95% BI 0,26-1,04) en 'genezen na de behandeling' (RR= 0,56; 95% BI 0,29-1,09) is er geen statistisch significant verschil^{31,48}.

◆ ANTICHOLINERGICA VERSUS INVASIEVE BEHANDELINGEN

Er werden geen RCT's gevonden.

5.2.4. Combinaties van geneesmiddelen en niet-medicamenteuze behandeling versus controle of geen combinatie

◆ COMBINATIE VAN EEN ANTICHOLINERGICUM MET BLAASTRaining VERSUS PLACEBO

Er werden geen RCT's gevonden.

◆ COMBINATIE VAN EEN ANTICHOLINERGICUM MET BLAASTRaining VERSUS BLAASTRaining ALLEEN

Er is onvoldoende evidentie voor het combineren van een anticholinergicum aan blaastraining^{31,38}. Enkele kleine studies suggereren meer effect van de combinatie op de eindpunten 'verbetering ervaren door de patiënt' en 'aantal micties per dag'^a. De methodologische kwaliteit van de studies is laag en de patiëntenaantallen zijn beperkt waardoor niet kan gesteld worden dat combineren van een anticholinergicum met blaastraining werkelijk superieur is aan blaastraining alleen.

- a. De auteurs van een systematisch overzicht besluiten op basis van 2 RCT's dat er mogelijk beperkte evidentie bestaat voor meer symptomatische verbetering met de combinatie. De 2 studies afzonderlijk kunnen geen statistisch significant effect aantonen. Poolen van de resultaten geeft wel een statistisch significant resultaat in voordeel van de combinatie (RR 0.55, 95%BI 0.32-0.93) De studies hebben echter te veel methodologische tekortkomingen en zijn te klein om deze stelling overtuigend te kunnen onderbouwen⁴⁸.

◆ COMBINATIE VAN EEN ANTICHOLINERGICUM MET BLAASTRaining VERSUS EEN ANTICHOLINERGICUM ALLEEN

Er bestaat geen evidentie voor het toevoegen van blaastraining aan een reeds ingestelde therapie met anticholinergica^{31,48}. Op de eindpunten 'aantal incontinentie episodes per dag', 'aantal micties per dag' en 'levenskwaliteit' is niet aangetoond dat de combinatie werkzaam is dan anticholinergica alleen^{a,b}.

- a. Systematisch overzicht waarin voor de vergelijking anticholinergicum en blaastraining vs. anticholinergica alleen 6 RCT's werden geïncludeerd. De auteurs besluiten dat het niet aangetoond is dat het combineren van blaastraining met anticholinergica werkzaam is dan anticholinergica alleen. De meeste studies kunnen geen statistisch significant verschil aantonen op de eindpunten 'aantal incontinentie-episodes per dag', 'aantal micties per dag' en 'levenskwaliteit'. Ook hier is de methodologische kwaliteit van de studies zwak (kleine patiëntenaantallen, verschillende methodes voor blaastraining)³⁸.
- b. Open-label RCT met 307 vrouwen, waarvan 97,4% met gemengde incontinentie. Combinatiebehandeling met een anticholinergicum plus blaastraining leidt tot meer patiëntentevredenheid (aan de hand van 2 vragen) dan een anticholinergicum alleen. Er is echter geen verschil op vlak van levenskwaliteit, noch in aantal vrouwen met minder episodes van incontinentie. Ook deze studie vertoont veel methodologische beperkingen⁴⁹.

5.3. Werkzaamheid van invasieve behandeling

Bij falen van conservatieve therapie kunnen er voor urge-incontinentie ook invasieve technieken overwogen worden. Stimulatie van de sacrale zenuw, augmentatiecystoplastie, urinaire diversie, detrusor-myectomie en injectie met botuline-toxine worden bij urge-incontinentie uitgevoerd¹⁴. Verminderde contractiliteit van de m. detrusor is inherent aan veel van deze technieken en plasmoeilijkheden zijn dus een frequent ongewenst effect, soms zelfs met nood aan katheterisatie. Vergeleken met wat geldt voor stressincontinentie, is de plaats van heekunde eerder beperkt.

5.3.1. Botuline-injecties

Botulinetoxine (type A en B) kan door een verlamrend effect op de detrusorspier de symptomen van urge-incontinentie verbeteren. Het toxine wordt via cystoscopie in de m. detrusor geïnjecteerd. De auteurs van een systematisch overzicht besluiten dat er onvoldoende evidentie bestaat voor de werkzaamheid en veiligheid van botulinetoxine vergeleken met controle of andere therapieën⁵⁰. Bovendien includeert een meerderheid van de studies enkel patiënten met neurogene blaas. Een recente placebo-gecontroleerde dose-finding studie (313 patiënten met idiopathisch

overactieve blaas waarbij 5 verschillende doses met placebo worden vergeleken) toont waarschijnlijk werkzaamheid gedurende 24 weken bij doses hoger dan 50 IE⁵¹; er worden echter geen p-waarden of betrouwbaarheidsintervallen weergegeven⁵². Deze studie bevestigt ook het relatief hoog risico van retentie met nood aan katheterisatie (bij 15% van de patiënten)⁵³. Andere veiligheidsparameters zijn geruststellend. Meer gecontroleerde langetermijnstudies zijn noodzakelijk.

5.3.2. Stimulatie van de sacrale zenuwen (SNS)

Door stimulatie van de sacrale zenuwen (intern of extern) kunnen de reflexmatige contracties van de blaas onderdrukt worden. Dit gebeurt meestal door middel van een implanteerbaar toestel dat elektrische impulsen stuurt naar de S3-wortels. Gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek is praktisch en ethisch moeilijk uitvoerbaar gezien het invasieve karakter van de interventie en het stimulatiegevoel dat de patiënten ervaren. In een geselecteerde patiëntenpopulatie kunnen implanteerbare neurostimulatoren een oplossing bieden wanneer andere therapieën gefaald hebben⁵⁴.

6. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties

	Ongewenste effecten	Contra-indicaties / Voorzorgen	Interacties
STRESSINCONTINENTIE			
duloxetine	Vaak (1-10%): - Misselijkheid, monddroogte, smaakstoornissen, gastro-intestinale last - Vermoeidheid, slapeloosheid, duizeligheid, hoofdpijn, angstgevoelens, agitatie, lethargie, tremor, paresthesie - Verminderde libido, erectiele dysfunctie - Overmatig zweten, spiersijfheid, spierpijn Soms (0,1-1%), maar ernstig: - Visusstoornissen - Acute leverbeschadiging - Hyperglykemie (bij diabetici) - Anafylactische reacties - Tachycardie, hypertensie, orthostatische hypotensie - Suïcidale gedachten en gedragingen bij staken van de behandeling - Serotoninesyndroom - Extrapiramidale symptomen	Contra-indicaties: - Zwangerschap en borstvoeding - Gestoorde leverfunctie - Ernstige nierinsufficiëntie - Ongecontroleerde hypertensie Voorzorgen: - Voorzichtigheid is geboden bij een (anamnese van) manie, bipolaire stoornis of convulsies en bij tachycardie	- Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met serotonerge geneesmiddelen zoals de SSRI's, tricyclische antidepressiva, irreversibele MAO-inhibitoren, Sint-Janskruid, ... (risico van serotoninesyndroom). - Duloxetine is een matige inhibitor van CYP2D6 en een krachtige inhibitor van CYP1A2. Bij gebruik van middelen die de bloedstolling verminderen dient men rekening te houden met een verhoogde bloedingsneiging.

URGE-INCONTINENTIE			
anticholinergica (darifenacine, fesoterodine, oxybutynine, propiverine, solifenacine, tolterodine)	Zeer vaak (≥10%): - Monddroogte (zie tekst 5.2.2.) Vaak (1-10%): - Droge ogen - Dyspepsie, nausea, obstipatie - Mydriase en accommodatiestoornissen - Duizeligheid en hoofdpijn - Dysurie - Slapeeloosheid Soms (0,1-1%), maar ernstig: - Tachycardie en ritmestoornissen - Vermoeidheid en slaperigheid - Stijging van leverenzymen - Hartkloppingen, tachycardie, hartfalen - Urineretentie - Duizeligheid, zelden delirium, met of zonder agitatie Oxybutynine transdermaal: ook huidreacties.	Contra-indicaties: - Zwangerschap en borstvoeding - Gesloten-hoek glaucoom - Gastro-oesofagele reflux - Pylorusstenose, intestinale atonie, paralytische ileus - Ernstige colitis ulcerosa - Myasthenia gravis - Ernstige leverinsufficiëntie - Urineretentie Voorzorgen: - Ouderen zijn gevoeliger voor de ongewenste effecten; verlagen van de dosis kan aangewezen zijn. - Prostaathypertrofie - Diarree - Koorts - Tachycardie (bv. door thyreotoxicoze, hartfalen), hypertensie en acuut myocardinfarct - Autonome neuropathie	- Darifenacine, fesoterodine en tolterodine: stijging van de plasmaconcentraties bij gelijktijdig gebruik van een CYP3A4-inhibitor of CYP2D6-inhibitor. - Oxybutynine, propiverine en solifenacine: stijging van de plasmaconcentraties bij gelijktijdig gebruik van een CYP3A4-inhibitor. - Additief anticholinerg effect in geval van associatie met andere stoffen met anticholinerg effect. - Vermindering van het effect van middelen die de motiliteit van het maag-darmkanaal bevorderen. - Fesoterodine en tolterodine: voorzichtigheid is geboden bij de combinatie met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen.
flavoxaat	- Monddroogte - Abdominale pijn, misselijkheid, anorexie, obstipatie - Duizeligheid en hoofdpijn - Huidaandoeningen	Contra-indicaties: - Zwangerschap en borstvoeding - Pylorusstenose, intestinale obstructie - Obstructie van de urinewegen - Gastro-intestinale bloeding Voorzorgen: Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met glaucoom of nierinsufficiëntie.	- Additief anticholinerg effect in geval van associatie met andere stoffen met anticholinerg effect. - Vermindering van het effect van middelen die de motiliteit van het maag-darmkanaal bevorderen.

Deze tabel beperkt zich tot de frequente of ernstige ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties. Voor uitgebreide lijsten wordt verwezen naar de Samenvattingen van de Kenmerken van het Product (wetenschappelijke bijsluiter of SKP) en gespecialiseerde bronnen. Voor de voornaamste CYP-iso-enzymen, met hun voornaamste substraten, inductoren en inhibitoren: zie lijst in inleiding Gecommamenteerd Geneesmiddelenreperitorium.

Bronnen: SKP's, Gecommamenteerd Geneesmiddelenreperitorium, Martindale, British National Formulary, Farmacotherapeutisch Kompas.

7. Prijsvergelijking voor de geneesmiddelen bij urine-incontinentie

Product / maximale dosis ¹	Merknaam / verpakking ² / sterkte	Publieksprijs voor 1 dag behandeling^{2,3} Remgeld voor 1 dag behandeling voor gewoon verzekerden na gunstig advies van de geneesheer-adviseur (Cat. B)^{2,3} Remgeld voor 1 dag behandeling voor gewoon verzekerden zonder voorafgaande goedkeuring (Cat. Cx)^{2,3}
STRESSINCONTINENTIE		
duloxetine 80 mg/d	Yentreve 56 caps. (maagsapresist.) à 40 mg	
URGE-INCONTINENTIE		
darifenacine 15 mg/d	Emselex 98 compr. (vertr.vrijst.) à 15 mg	
fesoterodine 8 mg/d	Toviaz 84 compr. (vertr.vrijst.) à 8 mg	
flavoxaat 800 mg/d	Urispas 100 compr. à 200 mg	
oxybutynine 15 mg/d	Ditropan 100 compr. (deelb.) à 5 mg	
	Oxybutynine EG 100 compr. (deelb.) à 5 mg	
	Oxybutynine HCl Mylan 100 compr. à 5 mg	

	Oxybutynine Sandoz	120 compr. (deelb.) à 5 mg	 5  6
oxybutynine transdermaal 2x/week	Kentera	24 x transdermaal systeem 3,9 mg/24 u	 
propiverine 30 mg/d	Mictonorm	168 compr. à 15 mg	 
solifenacine 10 mg/d	Vesicare	90 compr. à 10 mg	  4
tolterodine 4 mg/d	Detrusitol	56 compr. à 2 mg	 
	Detrusitol	84 caps. Retard (vertr.vrijst.) à 4 mg	 4 
			

1. Maximale dosis zoals aanbevolen in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2011 en de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (wetenschappelijke bijsluiter SKP).
2. Voor de prijsberekening werd de grootste verpakking per specialiteit, aan de maximale dosis geselecteerd.
3. Bron prijzen: website BCFI (www.bcfi.be: prijzen juni 2011)
4. De specialiteit wordt alleen vergoed in categorie B na gunstig advies van de geneesheer-adviseur als het wordt toegediend in tweede lijn na onvoldoende respons of onaanvaardbare ongewenste effecten van oxybutynine, bij de behandeling van rechthebbenden met een neurogene blaas met hyperactiviteit van de blaas, te wijten aan een cerebrale laesie of een letsel aan het hoge ruggenmerg. De eerste aanvraag tot vergoeding moet gebeuren door een geneesheer specialist in de gynaecologie of in de urologie.
5. De specialiteit wordt vergoed in categorie B na gunstig advies van de geneesheer-adviseur als ze wordt toegediend voor de behandeling van rechthebbenden met ofwel een neurogene blaas met hyperactiviteit van de blaas, te wijten aan een cerebrale laesie of een letsel aan het hoge ruggenmerg; ofwel een onvolledig ontwikkelde blaas, gedocumenteerd door meer bepaald een debietmeting en medische beeldvorming; ofwel een chronische onstabiele blaas bij een volwassene, van het functionele type, zonder onderliggende organische letsels gedocumenteerd door meer bepaald een endoscopie en een urodynamisch onderzoek. De eerste aanvraag tot vergoeding moet gebeuren door een geneesheer specialist in de gynaecologie of in de urologie.
6. De specialiteit wordt vergoed in categorie Cx zonder voorafgaande goedkeuring van de geneesheer-adviseur en zonder beperking tot bepaalde categorieën voorschrijvers.

Referenties

1. Lagro-Janssen AL, Breedveldt Boer HP, Van Dongen JJ, et al. NHG-Standaard Incontinentie voor urine (Eerste herziening). Huisarts Wet 2006;49:501-10.
2. Onwude JL. Stress Incontinence. Clinical Evidence [online] 2011 [cited march 2011]. www.clinicalevidence.bmj.com
3. Clinical Knowledge Summaries. Incontinence – urinary, in women. Update june 2009. www.cks.nhs.uk
4. Norton P, Brubaker L. Urinary incontinence in women. Lancet 2006;367:57-67.
5. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid. Gezondheidsenquête, België 2008: chronische aandoeningen. www.iph.fgov.be
6. Michiels B. Gewichtsverlies als behandeling van urine-incontinentie bij overgewicht en obesitas. Minerva 2009;8:118. Comment on: Subak LL, Wing R, West DS, et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. N Engl J Med. 2009;360:481-90.
7. Dumoulin C, Hay-Smith J. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD005654. DOI: 10.1002/14651858.CD005654.pub2.
8. Hay-Smith J, Mørkved S, Fairbrother KA, Herbison GP. Pelvic floor muscle training for prevention and treatment of urinary and faecal incontinence in antenatal and postnatal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD007471. DOI: 10.1002/14651858.CD007471.
9. Herbison GP, Dean N. Weighted vaginal cones for urinary incontinence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD002114. DOI: 10.1002/14651858.CD002114.
10. Anonymous. Les traitements de l'incontinence urinaire d'effort chez la femme. Revue Prescrire 2005;25:514-9.
11. Imamura M, Abrams P, Bain C, et al. Systematic review and economic modelling of the effectiveness and cost-effectiveness of non-surgical treatments for women with stress urinary incontinence. Health Technol Assess 2010;14:1-118. www.hta.ac.uk
12. Shaikh S, Ong EK, Glavind K, Cook J, N'Dow JMO. Mechanical devices for urinary incontinence in women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD001756. DOI: 10.1002/14651858.CD001756.pub4.
13. Goode PS, Burgio KL, Richter HE, Markland AD. Incontinence in older women. JAMA 2010;303:2172-81.
14. NICE. Urinary incontinence: the management of urinary incontinence in women. Clinical Guideline 40. October 2006. www.nice.org.uk
15. Lagro-Janssen T. Incontinentie bij vrouwen: goed nieuws over niet-medicamenteuze aanpak. Minerva 2000; 29:100-5. Comment on: Bo K, Talseth T, Holme I. Single blind, randomised controlled trial of pelvic floor exercises,

- electrical stimulation, vaginal cones, and no treatment in management of genuine stress incontinence in women. *BMJ* 1999; 318:487-93.
16. Biggs WS. Strategies for managing stress incontinence are not additive or long-lasting. *Journal Watch Women's Health*, March 25, 2010. Comment on: Richter HE, Burgio KL, Brubaker L, et al. Continence pessary compared with behavioural therapy or combined therapy for stress incontinence: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010 Mar; 115: 609-17.
 17. Lagro-Janssen T. Elektrische stimulatie van de bekkenbodem bij stressincontinentie. *Minerva* 2004;3:77-8. Comment on: Goode PS, Burgio KL, Locher JL, et al. Effect of behavioral training with or without pelvic floor electrical stimulation on stress incontinence in women. *JAMA* 2003;290:345-52.
 18. Mariappan P, Alhasso AA, Grant A, N'Dow JMO. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI) for stress urinary incontinence in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD004742. DOI: 10.1002/14651858.CD004742.pub2.
 19. Anonymous. Duloxetine- Dans l'incontinence urinaire d'effort: trop de risques pour trop peu de bénéfices. *Revue Prescrire* 2005;25:491-4.
 20. European Medicines Agency. EPAR - Yentreve - Scientific discussion 2005. www.ema.europa.eu
 21. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Duloxetine: ook bij gebruik bij stress-incontinentie rekening houden met de waarschuwingen i.v.m. antidepressiva. *Folia Farmacotherapeutica* 2006;33:63.
 22. Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener CMA. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD001405. DOI: 10.1002/14651858.CD001405.pub2.
 23. Thacker HL. Review: oestrogen improves symptoms of overactive bladder in postmenopausal women. *Evid Based Med* 2005;10:50. Comment on: Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:892-7.
 24. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005;293:935-48.
 25. DuBeau CE. Estrogen treatment for urinary incontinence: Never, now, or in the future? *JAMA* 2005;293:998-1001.
 26. Rebar RW. Further Evidence that HT increases incontinence risk in older women. *Journal Watch General Medicine*, November 22, 2005. Comment on: Steinauer JE, Waetjen LE, Vittinghoff E, et al. Postmenopausal hormone therapy: does it cause incontinence? *Obstet Gynecol* 2005; 106:940-5.
 27. Alhasso A, Glazener CMA, Pickard R, N'Dow JMO. Adrenergic drugs for urinary incontinence in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD001842. DOI: 10.1002/14651858.CD001842.pub2.

28. Campeau L, Tu LM, Lemieux MC, et al. A multicenter, prospective, randomized clinical trial comparing tension-free vaginal tape surgery and no treatment for the management of stress urinary incontinence in elderly women. *Neurourol Urodynam* 2007;26:990-4.
29. Keegan PE, Atiemo K, Cody JD, McClinton S, Pickard R. Periurethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD003881. DOI: 10.1002/14651858.CD003881.pub2.
30. Lapitan MCM, Cody JD, Grant A. Open retropubic colposuspension for urinary incontinence in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD002912. DOI: 10.1002/14651858.CD002912.pub4.
31. Wallace SA, Roe B, Williams K, Palmer M. Bladder training for urinary incontinence in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD001308. DOI: 10.1002/14651858.CD001308.pub2.
32. Nabi G, Cody JD, Ellis G, Hay-Smith J, Herbison GP. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD003781. DOI: 10.1002/14651858.CD003781.pub2.
33. Anonymous. Update on drugs for overactive bladder syndrome. *Drug Ther Bull* 2007;45:44-8.
34. Chapple C, Van Kerrebroeck P, Tubaro A, et al. Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Eur Urol* 2007;52:1204-12.
35. Nitti VW, Dmochowski R, Sand PK, et al. Efficacy, safety and tolerability of fesoterodine for overactive bladder syndrome. *J Urol* 2007;178: 2488-94.
36. Lawrence M, Guay DR, Benson SR, Anderson MJ. Immediate-release oxybutynin versus tolterodine in detrusor overactivity: a population analysis. *Pharmacotherapy* 2000; 20:470-5.
37. Benner JS, Nichol MB, Rovner ES, et al. Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication. *BJU Int* 2010;105:1276-82.
38. Hartmann KE, McPheeters ML, Biller DH, et al. Treatment of overactive bladder in women. *Evid Rep Technol Assess* No. 187 - August 2009. www.ahrq.gov
39. Anonymous. Managing incontinence due to detrusor instability. *Drug Ther Bull* 2001;39:59-64.
40. Chapple CR, Parkhouse H, Gardener C, Milroy EJ. Double-blind, placebo-controlled, cross-over study of flavoxate in the treatment of idiopathic detrusor instability. *Br J Urol* 1990;66:491-4.
41. Dahm TL, Ostri P, Kristensen JK, et al. Flavoxate treatment of micturition disorders accompanying benign prostatic hypertrophy: a double-blind placebo-controlled multicenter investigation. *Urol Int* 1995;55:205-8.
42. Meyhoff HH, Gerstenberg TC, Nordling J. Placebo-the drug of choice in female motor urge incontinence? *Br J Urol* 1983;55:34-7.

43. Hay-Smith J, Ellis G, Herbison GP. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD005429. DOI: 10.1002/14651858.CD005429.
44. Anonymous. Solifenacin-Vesicare. Hyperactivité vésicale: 5e anticholinergique, d'intérêt clinique douteux. Revue Prescrire 2005;25:336-8.
45. Therapeutics Initiative. Is new better? New drugs for treatment of overactive bladder. Therapeutics Letter Sept-Oct 2007. www.ti.ubc.ca
46. Herschorn S, Swift S, Guan Z, et al. Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: a head to head placebo-controlled trial. BJU Int 2009;105:58-66.
47. Kaplan S, Schneider T, Foote J, et al. Superior efficacy of fesoterodine over tolterodine extended release with rapid onset: a prospective, head-to-head, placebo-controlled trial. BJU Int 2010; 107:1432-40.
48. Alhasso AA, McKinlay J, Patrick K, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD003193. DOI: 10.1002/14651858.CD003193.pub3.
49. Chevalier P. Gedragstherapie voor urge-incontinentie. Minerva 2009;8:20-1. Comment on: Burgio KL, Kraus SR, Menefee S, et al. Behavioral therapy to enable women with urge incontinence to discontinue drug treatment. Ann Int Med 2008;149:161-9.
50. Duthie JB, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD005493. DOI: 10.1002/14651858.CD005493.pub2.
51. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: A double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. J Urol 2010 Dec; 184:2416-22.
52. Brett AS. Botulinum Toxin for Overactive Bladder? Journal Watch January 20,2011. Comment on: Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. J Urol 2010 Dec;184:2416-22.
53. Smith C. Botox in Urology – Will it become standard of care for urge urinary incontinence? J Urol 2010;184: 2235-6.
54. Herbison GP, Arnold EP. Sacral neuromodulation with implanted devices for urinary storage and voiding dysfunction in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD004202. DOI: 10.1002/14651858.CD004202.pub2.