

Urine-incontinentie bij vrouwen: niet-chirurgische behandelingen

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van niet-chirurgische behandelingen van urine-incontinentie bij vrouwen in vergelijking met placebo of met gewone zorgen?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Shamliyan TA, Kane RL, Wyman J, Wilt TJ. Systematic review: randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in women. *Ann Intern Med* 2008;148:459-73.

Achtergrond

Urine-incontinentie is een veel voorkomende klacht bij vrouwen en de frequentie neemt toe met de leeftijd (19% tussen 19 en 44 jaar tot 30% vanaf 65 jaar). Verschillende chirurgische en niet-chirurgische behandelingen met nieuwe technieken en nieuwe geneesmiddelen zijn momenteel beschikbaar. Een systematische review van alle behandelingen was dan ook welkom en werd hier beperkt tot niet-chirurgische behandelingen.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE en CINAHL (1990-2007), Cochrane Library
- International Continence Society en experts.

Geselecteerde studies

- RCT's gepubliceerd in het Engels
- exclusie: secundaire analyses, case-reports of patiëntenseries, studies zonder objectieve, klinisch relevante uitkomstmaten, studies met urodynamische uitkomstmaten
- geïnccludeerde studies: 96 RCT's en drie systematische reviews.

Bestudeerde populatie

- niet-geinstitutionaliseerde vrouwen met urine-incontinentie (definitie voor incontinentie overgenomen uit de originele studies)
- urge-incontinentie, stressincontinentie, gemengde incontinentie, met wisselende verhouding in voorkomen in de verschillende originele studies, zonder dat andere types van incontinentie duidelijk worden uitgesloten.

Uitkomstmeting

- aantal gevallen van incontinentie, prevalentie van incontinentie, verbetering van incontinentie, urinecontinentie na interventie

- primaire uitkomstmaat: méér dan zes maanden continent na interventie
- risicoverschil (ARR of ARI)
- intention to treat analyse en random effects model.

Resultaten

- uitkomstmaat urinecontinentie
 - significante resultaten voor de studies die deze uitkomstmaat vermelden (zie tabel)
 - tegenstrijdige resultaten voor bekkenbodemspieroefeningen met of zonder biofeedback, periurethrale injectie van bulkmiddelen, medische apparaten, transdermale of vaginale hormonale behandeling
 - geen winst voor elektrische stimulatie
 - geen meerwaarde versus placebo voor adrenerge medicatie en duloxetine
- andere uitkomstmaten
 - duloxetine is beter dan placebo in geval van urge-incontinentie voor de uitkomstmaat 'verbetering van incontinentie en levenskwaliteit': risicoverschil 0,11 (95% BI 0,07 tot 0,14).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bekkenbodemspieroefeningen + blaastraining bewezen effectief zijn (met een matig niveau van overeenstemming) voor de genezing van urine-incontinentie bij vrouwen. Dit geldt ook voor anticholinerge medicatie (oxybutynine of tolterodine). Duloxetine brengt een verbetering met zich mee zonder genezing. De effectiviteit van elektrostimulatie, medische apparaten, periurethrale injectie van bulkmiddelen en lokale oestrogene behandeling is niet duidelijk.

Financiering: Agency for Healthcare Research and Quality

Belangenvermenging: de initiële vragen zijn door het AHRQ gesteld maar deze instantie is vervolgens niet meer tussengekomen in de studie; één van de auteurs is 'consultant' voor twee farmaceutische bedrijven.

Tabel: Significante resultaten voor de uitkomstmaat 'verbetering van incontinentie' * (risicoverschil met 95% BI), met verschillende interventies versus andere behandelingen.

Interventie	Vergelijking (aantal studies)	Risicoverschil	95% BI	Opmerkingen
Bekkenbodemspieroefeningen + blaastraining	gewone zorgen (4)	0,36	0,10 tot 0,61	ook meer gevallen van continentie: 0,13 (0,07 tot 0,20)
Orale hormonale behandeling	placebo of alleen progesteron (17)	1,5	1,1 tot 2,2	toegenomen risico van incontinentie
Oxybutynine / tolterodine	placebo of geen behandeling (5)	0,18	0,13 tot 0,22	voor de uitkomstmaat genezing

Producten

- Duloxetine: Yentreve® (voor deze indicatie)
- Oxybutynine: Ditropan®, Kentera®, Merck-Oxybutynine HCl®, Oxybutynine EG®, Oxybutynine Sandoz®
- Tolterodine: Detrusitol®

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is uitgevoerd volgens een correct protocol. De zoektocht in de literatuur gebeurde systematisch, maar beperkte zich tot Engelstalige publicaties. De auteurs deden een kwalitatieve analyse en stelden vast dat voor een groot deel van de studies geen adequate **concealment of allocation** gebeurde. Ze bepaalden niveaus van bewijskracht volgens de GRADE-classificatie, onderzochten de heterogeniteit (**I²-test van Higgins**) en gebruikten een random effects model voor hun analyse. Ze stelden vast dat de studies klinisch heterogeen waren als gevolg van verschillen in populaties, interventies en meetinstrumenten. Continentie werd duidelijk gedefinieerd (langer dan zes maanden na de interventie). Incontinentie echter niet: de auteurs gebruikten de definities van de originele studies. Personen met 'verbetering' werden vaak niet meegeteld bij het aantal personen met incontinentie. Ook de definitie van 'verbetering van incontinentie' varieerde: subjectieve perceptie of daling van het aantal episodes van incontinentie met 50 tot 75% volgens een dagboek. Het is verbazingwekkend dat de auteurs als primaire uitkomstmaat urinecontinentie langer dan zes maanden vermelden maar in hun meta-analyse ook studies met drie maanden follow-up includeren. Deze primaire uitkomstmaat is evenmin bruikbaar om de effectiviteit van een geneesmiddel te evalueren, waarbij de winst verdwijnt wanneer de medicatie wordt stopgezet.

Resultaten in perspectief

Naargelang de studie worden verschillende vormen van incontinentie geïncludeerd. Andere vormen van incontinentie worden echter niet uitgesloten, waardoor het zelden mogelijk is om aan te nemen dat het in één studie om één enkel type van incontinentie gaat. Aan de hand hiervan besluiten de auteurs van deze systematische review dat de behandelingseffecten kunnen gelden voor vrouwen met een gemengde urine-incontinentie. Dit lijkt ons een misleidende conclusie omdat behandelingen kunnen verschillen in effectiviteit naargelang het soort incontinentie¹. Kunnen we uit dergelijke systematische review praktische richtlijnen halen voor de behandelingskeuze die we moeten voorstellen aan een bepaalde patiënt? Men moet meteen onderlijnen dat er geen factoren werden geïdentificeerd die voor een be-

paalde behandeling een beter resultaat kunnen voorspellen. Voor anticholinergica vonden de auteurs slechts vijf studies waarbij enkel vrouwen geïncludeerd werden. Het is eigenaardig dat de auteurs de resultaten van één enkele studie met oxybutynine versus placebo (met statistisch grenssignificante resultaten) optellen bij deze van twee studies met tolterodine (met gunstige resultaten) en twee studies die verschillende galenische vormen van anticholinergica vergelijken. Het lijkt ons moeilijk om uit dergelijke analyse te concluderen dat oxybutynine effectief is voor urine-incontinentie bij vrouwen. De auteurs van deze systematische review vermelden ook dat de kwantitatieve resultaten van de originele studies (niet vermeld in deze publicatie) minder goed zijn dan de kwalitatieve verbetering die hier wordt gerapporteerd. De resultaten van deze systematische review komen niet overeen met de inhoud van het hoofdstuk 'Stress incontinence' in *Clinical Evidence*².

Klinische relevantie

Deze systematische review leert ons evenmin iets over de klinische relevantie van een verbetering van urine-incontinentie. In een vroegere meta-analyse die de effectiviteit onderzocht van anticholinergica bij urge-incontinentie bij volwassenen³, werd een statistische verbetering aangegeven (RR van verbetering/genezing 1,41; 95% BI 1,29 tot 1,54) die overeenkomt met slechts één onvrijwillige mictie per 48 uur minder voor personen die er 5 per 12 uur of 8 per 24 uur hebben. Bovendien zijn de effecten op lange termijn niet gekend, is er een belangrijk placebo-effect (effectiviteit van 45% voor placebo) en wordt geen rekening gehouden met ongewenste effecten. Voor anticholinergica komt vooral monddroogte frequent voor (driemaal méér dan met placebo) zonder dat dit evenwel tot studieuitval leidt. In de studies met duloxetine stopt één vrouw op vijf de studie omwille van ongewenste effecten (nausea, monddroogte, vermoeidheid, insomnia, constipatie, hoofdpijn, evenwichtsstoornissen, somnolentie, diarree). Men moet eveneens de resultaten vermelden die niet voorkomen in de samenvatting en de forest plots van deze systematische review: ook een verandering van leefstijl gericht op het behoud van gewichtsverlies en matig intensieve fysieke activiteit leidt bij vrouwen met prediabetes tot een vermindering van stressincontinentie.

Besluit Minerva

Deze systematische review toont het belang aan van bekkenbodemspieroefeningen + blaastraining bij het herstel en het behoud van urinecontinentie bij vrouwen. Ook enkele geneesmiddelen kunnen bijdragen tot het verminderen van het aantal episodes met incontinentie, maar voor elk middel moet de klinische winst nog afgewogen worden tegen de eventuele ongewenste effecten. De studies leveren té weinig gegevens om algemene aanbevelingen te formuleren, vooral wat de combinatie van behandelingen betreft. De keuze moet in samenspraak met de patiënte gemaakt worden.

1. Chevalier P. Drie vragen om urge- van stressincontinentie te onderscheiden. *Minerva* 2007;6(3):41-3.
2. Onwude JL. Stress incontinence. *Clinical Evidence*. Web publication date: 01 Jun 2007 (based on December 2006 search).

3. Hay-Smith J, Herbison P, Ellis C, Moore K. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, Issue 3.