

Desmopressine als behandeling voor nycturie bij mannen?

Referentie

Han J, Jung JH, Bakker CJ, et al. Desmopressin for treating nocturia in men. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD012059.pub2

Duiding

Matthias Vanneste, lab voor Experimentele Urologie, UZ Leuven; VIB en Centre for Brain & Disease Research, KULeuven

Klinische vraag

Wat is het effect en de veiligheid van desmopressine ten opzichte van andere behandelingen voor nycturie bij mannen?

Achtergrond

De International Continence Society (ICS) definieert nycturie als minstens eenmaal per nacht wakker worden omdat men moet plassen (1,2). Nycturie is een symptoom van de onderste urinewegen (LUTS) en kan het gevolg zijn van een verminderde anatomische of functionele (zoals overactiviteit van de blaas als gevolg van een bladder outlet obstructie bij benigne prostaathypertrofie) blaascapaciteit, (nachtelijke) polyurie of een primaire of secundaire slaapstoornis (3). Twee of meer nachtelijke micties worden door de meeste patiënten als hinderlijk ervaren (4), kunnen een belangrijke impact hebben op de slaapkwaliteit en uitmonden in vermoeidheid en daling van de productiviteit overdag (5). Als behandeling voor nycturie onderscheidt men gedragstherapie, medicamenteuze behandelingen en chirurgie. Desmopressine, een kunstmatige analoog van het menselijke vasopressine (dat door de hypofyse wordt afgescheiden bij hyperosmolariteit en hypovolemie van het bloed), heeft een antidiuretische activiteit met verminderde urineproductie voor gevolg. Het klinische effect van desmopressine ten opzichte van andere behandelingen voor nycturie is echter nog onduidelijk.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Library, MEDLINE, Embase, Scopus, Google Scholar, Web of Science, Western Pacific Region Index Medicus (tot en met 1 augustus 2017)
- ClinicalTrials.gov en World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
- referentielijsten van gevonden artikels, contacteren van auteurs en sponsors van studies, syllabi van congressen.

Geselecteerde studies

- 14 gerandomiseerde of quasi-gerandomiseerde studies die bij mannen met nycturie (gedefinieerd als ≥ 1 mictie per nacht) het effect vergelijken van desmopressine versus placebo, gedragstherapie, andere medicatie of heelkunde voor LUTS
- exclusiecriteria: kinderen, volwassenen met primaire of secundaire enuresis of met onderliggende aandoeningen (Cushing syndroom, multiple sclerosis, autonome dysfunctie).

Bestudeerde populatie

- in totaal 2 966 mannen van gemiddeld 57 tot 74 jaar met nycturie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: aantal nachtelijke micties, levenskwaliteit, ernstige ongewenste effecten (symptomatische hyponatriëmie, aritmie, nood aan ziekenhuisopname, respiratoire insufficiëntie)
- secundaire uitkomstmaten: duur van de eerste slaapepisode van de nacht, tijd tot de eerste nachtelijke mictie, mineure ongewenste effecten (asymptomatische hyponatriëmie, hoofdpijn, nausea, insomnie, droge mond, hypertensie, buikpijn, perifere oedeem), behandelingsstop wegens ongewenste effecten
- subgroepanalyse en sensitiviteitsanalyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten (*zie tabel 1*):
 - op middellange termijn (3 tot 12 maanden) vermindert desmopressine het aantal nachtelijke micties versus placebo (gemiddeld verschil van -0,85 met 95% BI van -1,17 tot -0,35; N=1, n=115) zonder toename in ernstige ongewenste effecten (N=1, n=115); op korte termijn (1 tot 3 maanden) is er geen verschil in aantal nachtelijke micties (N=5, n=1599, I²=92%) en ernstige ongewenste effecten (N=2, n=536, I²=68%) tussen desmopressine en placebo; er zijn geen gegevens tussen desmopressine en placebo op vlak van levenskwaliteit
 - op korte termijn is er geen verschil in het aantal nachtelijke micties, noch in levenskwaliteit tussen desmopressine en alfa-blokkers (N=1, n=31); er zijn geen gegevens over het verschil tussen desmopressine en alfa-blokkers op vlak van levenskwaliteit
 - op korte termijn is er een kleine statistisch significante daling in het aantal nachtelijke micties maar ook in levenskwaliteit met de combinatie van desmopressine + alfa-blokker versus alfa-blokker alleen (gemiddeld verschil van respectievelijk -0,47 met 95% BI van -0,73 tot -0,21 en -0,29 met 95% BI van -0,51 tot -0,07; N=3, n=341, I² resp. 42% en 0%) zonder verschil in aantal ernstige ongewenste effecten
 - in vergelijking met de combinatie van een anticholinergicum + alfa-blokker is er met de combinatie van desmopressine + alfa-blokker geen verschil in het aantal nachtelijke micties en ernstige ongewenste effecten (N=1, n=427)
 - voor de primaire uitkomstmaten zijn er geen gegevens beschikbaar over het verschil tussen desmopressine en gedragstherapie (vochtrestrictie tijdens de nacht)
- secundaire uitkomstmaten (*zie tabel 2*):
 - op middellange termijn (3 tot 12 maanden) verlengt desmopressine de duur van de eerste slaapepisode versus placebo (gemiddeld 18,4 minuten langer met 95% BI van 11,6 tot 25,2 minuten) zonder toename in mineure ongewenste effecten en behandelingsstop (N=1, n=115); ook op korte termijn (1 tot 3 maanden) verlengt desmopressine de duur van de eerste slaapepisode versus placebo (gemiddeld 54,60 minuten langer met 95% BI van 13,99 tot 95,21 minuten; N=4, n=652; I²=93%) zonder toename in mineure ongewenste effecten (N=3, n=594; I²=64%) en behandelingsstop (N=4, n=614; I²=0%)
 - de duur van de eerste slaapepisode is gemiddeld 90 minuten langer (met 95% BI van 1,95 tot 178,05 minuten; N=1, n=60) met desmopressine dan met gedragstherapie.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat desmopressine in vergelijking met placebo op middellange termijn (3-12 maanden) het aantal nachtelijke micties bij een belangrijk deel van de patiënten met nycturie kan verminderen zonder toename van majeure ongewenste effecten. Men vond geen bewijs over het effect in vergelijking met gedragstherapie. Op korte termijn (1 tot 3 maanden) is er waarschijnlijk een vergelijkbaar aantal nachtelijke micties en gering aantal majeure ongewenste effecten met desmopressine en met alfa-blokkers. De combinatietherapie van desmopressine met alfa-blokkers of anticholinergicum biedt geen extra voordeel. De bevindingen van deze systematische review zijn beperkt door de korte follow-up, de tekortkomingen en de onnauwkeurigheid van de geïncludeerde studies.

Financiering van de studie

De auteurs rapporteren geen externe financieringsbronnen.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs rapporteren geen belangenconflicten.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De onderzoekers van deze systematische review en meta-analyse voerden een uitgebreide literatuurstudie uit in verschillende databanken, aangevuld met het rechtstreeks contacteren van auteurs en het manueel screenen van congresabstracts voor het opsporen van ongepubliceerde studies. Alle gevonden studies zijn onafhankelijk gescreend door twee auteurs en geselecteerd volgens het *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* (6). Men beoordeelde het risico van bias van elke geïncludeerde studie met de Cochrane-risk-of-bias-schaal (6). Voor **selectiebias**, **performance bias** en **detectiebias** scoorde telkens minder dan de helft van de 14 studies als ‘laag risico van bias’. Voor de andere studies kon het risico van bias meestal niet geverifieerd worden. De kwaliteit van de bewijskracht voor de verschillende vergelijkingen presenteerde men met het **GRADE-systeem** (7). In het algemeen was de GRADE laag tot matig, met in de subgroep ‘desmopressine versus placebo op korte termijn’ ook enkele resultaten met zeer lage kwaliteit van bewijs.

Tussen de studies was er een grote variatie in toedieningsweg en dosering van desmopressine. Drie studies rapporteerden nasale toediening van desmopressinespray met een dosis variërend van 0,75 µg tot 20 µg, 4 studies gebruikten sublinguale toediening van 10-100 µg desmopressine en in de resterende gevallen werd desmopressine oraal toegediend in 100-400 µg per inname. Behalve een grote klinische heterogeniteit stelde men in sommige meta-analyses bovendien een belangrijke statistische heterogeniteit vast. De auteurs voerden enkele subgroepanalyses uit maar door het beperkte aantal patiënten moeten we deze met grote voorzichtigheid interpreteren.

Interpretatie van de resultaten

De interpretatie van de resultaten wordt sterk bemoeilijkt door de klinische heterogeniteit en de methodologische beperkingen van de geïncludeerde studies. Bovendien is in 13 van de 14 studies de follow-up gelimiteerd tot ≤ 3 maanden. Door de korte opvolging kunnen we noch de effecten op lange termijn, noch de ongewenste effecten bij deze chronische aandoening correct inschatten.

Met desmopressine versus placebo op korte termijn kon men geen verschil zien in het aantal nachtelijke micties, maar door de methodologische tekortkomingen van de studies en de belangrijke statistische heterogeniteit is de kwaliteit van het bewijs laag. Door het kleine aantal geïncludeerde patiënten is er bovendien veel onzekerheid over het afwezige verschil in ernstige ongewenste effecten (GRADE zeer laag). Op middellange termijn (3-12 maanden) zou desmopressine versus placebo voor een statistisch significante daling van het aantal nachtelijke micties zorgen (GRADE laag). De gemiddelde vermindering van nachtelijke micties met 0,85 per nacht ligt echter lager dan de klinisch relevante drempel die door de onderzoekers vooropgesteld werd (8). Bovendien was een vergelijking van het aantal mannen met gestopte nycturie een klinisch relevantere uitkomstmaat geweest. Zowel op korte als op middellange termijn zag men met desmopressine een verlenging van de eerste slaapepisode met respectievelijk 55 en 95 minuten maar dat effect is zeer onzeker (GRADE resp. zeer laag en laag). De geringe daling in aantal nachtelijke micties en toename van de eerste slaapepisode werd reeds aangetoond in een eerdere systematische review van 10 studies met korte follow-up (9). Opmerkelijk is dat ook in de huidige systematische review geen enkele studie met desmopressine versus placebo resultaten over levenskwaliteit rapporteerde wat bij deze aandoening toch een belangrijk item is (*zie Achtergrond*). In een subgroepanalyse bleek dat patiënten met nycturie én nachtelijke polyurie (gedefinieerd als een nachtelijke urineproductie die meer dan 1/3 van de totale 24-uurs urineproductie bedraagt) op korte termijn een sterkere daling van het aantal nachtelijke micties hadden dan patiënten zonder nachtelijke polyurie (gemiddeld verschil van -1,28

(95% BI van -1,64 tot -0,92; N=1, n=115) versus -0,26 (95% BI van -1,00 tot 0,48) (N=3, n=614). Hieruit zouden we kunnen afleiden dat een onderscheid maken tussen beide groepen aan de hand van een mictiedagboek kan helpen om de kans op succes met desmopressine te voorspellen, maar deze hypothese moet verder onderzocht worden.

Er was geen verschil in aantal nachtelijke micties en verbetering van levenskwaliteit tussen desmopressine en alfa-blokkers (GRADE matig). Patiënten die desmopressine combineerden met een alfa-blokker hadden minder nachtelijke micties dan alfa-blokkers alleen, maar dit ging wel gepaard met een daling van de levenskwaliteit (GRADE matig), waardoor dit effect klinisch niet relevant is.

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse toont aan dat desmopressine in vergelijking met placebo op middellange maar niet op korte termijn het aantal nachtelijke micties vermindert zonder toename in ongewenste effecten bij mannen met nycturie. De kwaliteit van het bewijs is echter laag tot zeer laag en de klinische relevantie van het effect is onduidelijk.

Voor de praktijk

Wanneer hinderlijke nycturie de belangrijkste klacht is van LUTS bij mannen kan een medicamenteuze behandeling overwogen worden (2). Wanneer de nycturie gepaard gaat met (of onderdeel is van) klachten van een overactieve blaas of een (met dagboek) geobjectiverde kleine blaascapaciteit kan een anticholinergicum opgestart worden (2). Wanneer de klachten van nycturie niet kunnen worden toegeschreven aan een overactieve blaas, geniet een alfa-blokker de voorkeur (2). Desmopressine wordt niet aanbevolen omdat het effect, zelfs in geval van nachtelijke polyurie, nog onduidelijk is en de veiligheid van dit middel op grote schaal nog niet onderzocht werd (2). De resultaten van de hoger beschreven systematische review stellen deze aanbevelingen niet in vraag.

Productnamen

- Desmopressine = Mimirin®, Nocurna®

Referenties

1. Frequent urineren (pollakisurie) en nycturie. Ebpracticenet 26/08/2009. Laatste update 28/02/2017.
2. Blanker MH, Breed SA, van der Heide WK, et al. NHG-Standaard Mictieklachten bij mannen. Huisarts Wet 2013;56:114-22.
3. Tikkinen KA, Johnson TM, Tammela TL, et al. Nocturia frequency, bother, and quality of life: how often is too often? A population-based study in Finland. Eur Urol 2010;57:488-96. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.03.080
4. Bosch JL, Weiss JP. The prevalence and causes of nocturia. J Urol 2013;189(1 Suppl):S86-S92. DOI:10.1016/j.juro.2012.11.033
5. Doo SW, Lee HJ, Ahn J, et al. Strong impact of nocturia on sleep quality in patients with lower urinary tract symptoms. World J Mens Health 2012;30:123-30. DOI: 10.5534/wjmh.2012.30.2.123
6. Higgins JP, Green S, editor(s). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available at handbook.cochrane.org
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-6. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
8. Krader CG. Antimuscarinic decreases nocturnal urgency episodes. Urology Times 01/06/2012. URL: <https://www.urologytimes.com/modern-medicine-now/antimuscarinic-decreases-nocturnal-urgency-episodes> (website geraadpleegd op 19/02/2019).
9. Ebell MH, Radke T, Gardner J. A systematic review of the efficacy and safety of desmopressin for nocturia in adults. J Urol 2014;192:829-35. DOI: 10.1016/j.juro.2014.03.095

Tabel 1. Primaire uitkomstmaten.

	desmopressine versus placebo (6 studies, 1 714 patiënten)	desmopressine versus gedragsaanpassing (1 studie, 60 patiënten) enkel korte termijn	desmopressine versus alfa-blokker (1 studie, 31 patiënten) enkel korte termijn	desmopressine + alfa-blokker versus alfa-blokker (3 studies, 341 patiënten) enkel korte termijn	desmopressine + alfa-blokker versus alfa-blokker + anticholinergicum (1 studie, 405 patiënten) enkel korte termijn
aantal micties per nacht	<p><u>< 3m</u>: geen verschil (gemiddeld verschil -0,46, 95% BI van -0,94 tot 0,01)</p> <p><u>> 3m</u>: desmopressine vermindert aantal nachtelijke micties (gemiddeld verschil -0,85, 95% BI van -1,17 tot -0,53)</p>	N.G.*	geen verschil (gemiddeld verschil 0,30, 95% BI van -0,20 tot 0,80)	(beperkt) lager onder combinatietherapie (gemiddeld verschil -0,47, 95% BI van -0,73 tot -0,21)	geen verschil (gemiddeld verschil -0,43, 95% BI van -0,97 tot 0,11)
levenskwaliteit	N.G.	N.G.	geen verschil (gemiddeld verschil 0,00, 95% BI van -0,35 tot 0,35)	IPSS-score** licht lager onder combinatietherapie (gemiddeld verschil -0,29, 95% BI van -0,51 tot -0,07)	N.G.
majeure neveneffecten	<p><u>< 3m</u>: geen verschil, maar zeer lage kwaliteit data (RR 0,97, 95% BI van 0,10 tot 9,03)</p> <p><u>> 3m</u>: lage kwaliteit data, geen verschil (RR 3,05, 95% BI van 0,13 tot 73,39)</p>	N.G.	N.G.	geen verschil (RR 0,30, 95% BI van 0,01 tot 7,32)	geen majeure neveneffecten opgetreden in beide groepen

* N.G. = niet gerapporteerd

** IPSS-score: International Prostate Symptoms Score

Tabel 2. Secundaire uitkomstmaten.

	desmopressine versus placebo	desmopressine versus gedragsaanpassing	desmopressine versus alfa-blokker	desmopressine + alfa-blokker versus alfa-blokker	desmopressine + alfa-blokker versus alfa-blokker + anticholinergicum
duur eerste slaapepisode	<p>$< 3m$: zeer lage kwaliteit data, mogelijks verlenging (gemiddeld verschil 54,60 minuten, 95% BI van 13,99 tot 95,21)</p> <p>$\geq 3m$: verlenging met 18 minuten gemiddeld, 95% BI van 11,6 tot 25,2</p>	gemiddeld 90 minuten langer met desmopressine (95% BI van 1,95 tot 178,05)	N.G.	N.G.	N.G.
tijd tot eerste mictie	N.G.	N.G.	N.G.	N.G.	N.G.
mineure neveneffecten	<p>$< 3m$: geen verschil maar zeer lage kwaliteit data (RR 1,41, 95% BI van 0,56 tot 3,55)</p> <p>$\geq 3m$: geen verschil (RR 0,86, 95% BI van 0,49 tot 1,49)</p>	N.G.	N.G.	geen verschil (RR 1,60, 95% BI van 0,15 tot 16,82)	kleine toename in groep desmopressine + alfa-blokker (RR 0,22, 95% BI van 0,05 tot 0,98)
stopzetten behandeling	<p>$< 3m$: geen verschil (RR 1,1, 95% BI van 0,57 tot 2,24)</p> <p>$\geq 3m$: geen verschil (RR 3,05, 95% BI van 0,13 tot 73,39)</p>	N.G.	N.G.	geen verschil (RR 2,84, 95% BI van 0,46 tot 17,66)	kleine toename in groep desmopressine + alfa-blokker (RR 0,22, 95% BI van 0,05 tot 0,98)