

# Gebruik van mirabegron bij urge-incontinentie

Lisanne Lemmens, Floris van de Laar

In de NHG-Standaard Incontinentie voor urine bij vrouwen staat tolterodine genoemd als middel van eerste keus. In de tweede lijn wordt vaker mirabegron voorgeschreven, omdat dit middel minder bijwerkingen (zoals een droge mond) zou hebben. De effectiviteit van deze middelen lijkt echter vergelijkbaar en er is geen significant verschil in bijwerkingen. Dat blijkt uit een update van de bestaande literatuur.

Een 62-jarige patiënte met urine-incontinentie die sinds enkele maanden tolterodine gebruikt, heeft last van een droge mond. Hoewel het middel werkt, vraagt zij vanwege de bijwerkingen toch of er een ander medicijn tegen incontinentie bestaat.

Urge-incontinentie is een veelvoorkomend probleem in de huisartsenpraktijk, met name bij oudere vrouwen. In de NHG-Standaard wordt in deze gevallen geadviseerd eerst voorlichting en blaastraining te geven. Als deze behandelopties na 3 maanden niet helpen, is het anticholinergicum tolterodine de eerste medicamenteuze stap.<sup>1</sup> Hierbij treden er frequent (anticholinerge) bijwerkingen op, vooral een droge mond.<sup>2</sup> In de NHG-Standaard wordt mirabegron genoemd in een detail, waarbij het NICE-rapport uit 2013 werd gebruikt.<sup>3</sup> Op basis van dat rapport concludeert de werkgroep dat de meerwaarde van mirabegron dubieus is vanwege gebrek aan bewijs en ervaring in de eerste lijn. Wij vroegen ons af of dit standpunt inmiddels kan worden herzien. Onze vraagstelling luidt: klopt het dat mirabegron even effectief is als tolterodine bij urge-incontinentie, maar minder bijwerkingen geeft?

## ZOEKSTRATEGIE

Wij zochten in PubMed naar systematische literatuuronderzoeken met de termen 'urge-incontinency', 'overactive bladder', 'mirabegron' en 'adrenergic beta-3 receptor agonist'. Hierna zochten we naar RCT's van ná het laatste systematische literatuuroverzicht. Van de 15 gevonden systematische literatuuronderzoeken leek het onderzoek van Sebastianelli et al. het meest geschikt.<sup>4</sup> De overige 14 artikelen vielen af om de volgende redenen: alleen combinatietherapie (n = 3), niet alleen RCT's (n = 1), onderzoek naar scorelijst (n = 2), andere vergelijking dan met tolterodine (n = 2), specifieke populatie (mannen, ouderen) (n = 3), Franstalig artikel (n = 1) en focus op andere non-antimuscarinebehandelingen (n = 2). In de review van Sebastianelli zijn 6 van de 7 artikelen geïncludeerd die ook in het NICE-rapport uit de NHG-Standaard zijn gebruikt, plus nog 2 additionele artikelen. Sebastianelli et al. hebben 1 onderzoek (178-CI-048) uit het NICE-rapport niet geïncludeerd omdat het niet gepubliceerd was, maar wij hebben dat onderzoek wel meegenomen in onze analyse omdat de data geëxtraheerd konden worden uit de NICE-publicatie.<sup>5</sup>



Bij de medicamenteuze behandeling van urine-incontinentie blijft tolterodine het middel van eerste keus.

Foto: Shutterstock

De search naar RCT's met publicatiedatum ná het systematische literatuuronderzoek van Sebastianelli et al. leverde 1 extra onderzoek op.<sup>6</sup> We combineerden de gevonden artikelen in een nieuwe meta-analyse waarbij we keken naar de primaire uitkomstmaat 'vermindering incontinentie-episodes per 24 uur' en naar 'Treatment Emergent Adverse Events': bijwerkingen die leiden tot stoppen van de behandeling of andere medische interventies.

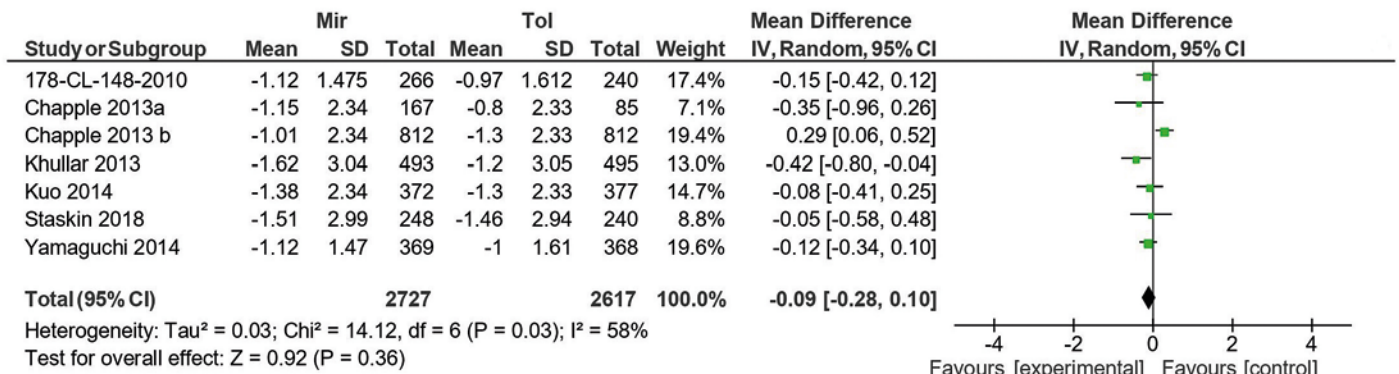
## RESULTATEN

Van de 10 beschikbare onderzoeken waren er 7 met de primaire uitkomstmaat urine-incontinentie (5344 patiënten). De uitkomst bijwerkingen werd in 6 onderzoeken met 4126 patiënten besproken. Wij deden onze meta-analyses met een 'random effect'-model, omdat er een grote heterogeniteit tussen de onderzoeken was.

Alle RCT's vonden plaats in de tweede lijn en includeerden zowel mannen als vrouwen (gemiddelde leeftijd 58 jaar) met (overwegend) urge-incontinentie, meestal > 3 urge-episodes per 24 uur. Alle onderzoeken hadden een follow-up van 12 weken, behalve Chapple et al. (follow-up 48 weken).<sup>6</sup> De kwaliteit van de onderzoeken werd beschreven in de JADAD-score, waarbij er punten werden gegeven voor wijze van randomisatie (2), blinding (2) en omgaan met uitval-

**Figuur 1**

Aantal episodes urine-incontinentie in 24 uur

**1.1 Mir 50 vs tol 4**

lers (1).<sup>7</sup> Zes van de 7 onderzoeken waren van hoge kwaliteit (5/5) en 1 onderzoek van matige kwaliteit (3/5). Alhoewel alle onderzoeken werden uitgevoerd in de tweede lijn lijkt de onderzoekspopulatie vergelijkbaar met de populatie uit de Nederlandse huisartsenpraktijk (ernst van de klachten, type incontinentie). De populatie was wel relatief jong.

**Effectiviteit**

Het aantal keren urine-incontinentie in 24 uur verschilde niet significant tussen de mirabegrongroep 50 mg en de tolterodinegroep 4 mg: gemiddeld verschil -0,09 (95%-BI -0,28 tot 0,10; 'random effect'-model) [figuur 1].

**Bijwerkingen**

Sebastianelli et al. deden geen meta-analyse voor bijwerkingen.<sup>4</sup> De data uit deze review werden wel gebruikt samen met

de 2 additionele RCT's [figuur 2].<sup>6</sup> In de mirabegrongroep hadden 776 van de 2100 patiënten (37%) een bijwerking waardoor ze met de behandeling moesten stoppen. In de tolterodinegroep ging het om 902 van de 2026 patiënten (45%). Dit verschil was echter niet significant, oddsratio 0,76 (95%-BI 0,56 tot 1,05; 'random effect'-model).

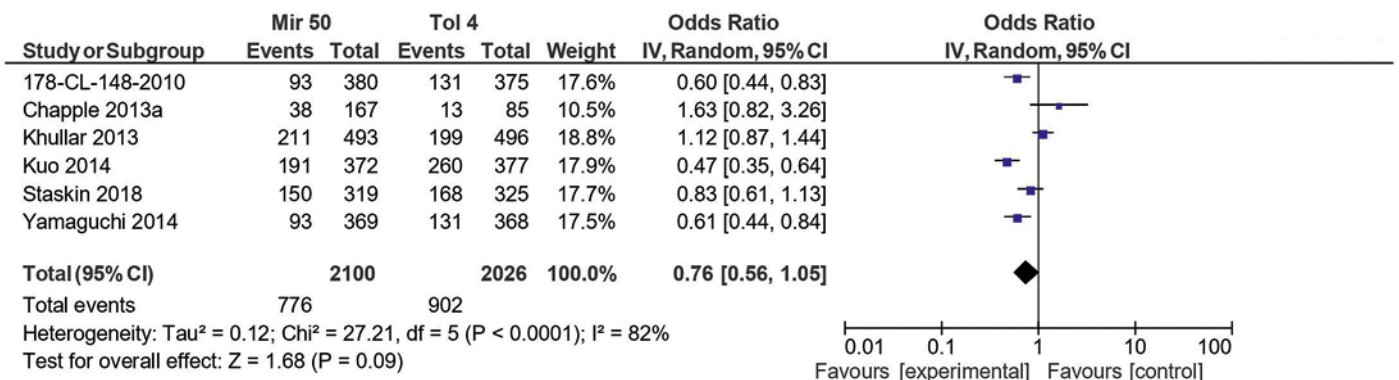
**BESCHOUWING**

Om onze vraag te beantwoorden bouwden we voort op het bestaande bewijs door data van een goed uitgevoerd systematisch literatuuronderzoek te combineren met data uit de NICE-review en een recente RCT. Hieruit bleek dat tussen mirabegron 50 mg en tolterodine 4 mg geen verschil is in vermindering van klachten in termen van incontinentie-episodes en het aantal bijwerkingen.

De NHG-Standaard is terughoudend bij het voorschrijven van

**Figuur 2**

Treatment-emergent adverse events [TEAE]

**2.1 TEAE Mir 50 vs tol 4**

mirabegron gezien de onduidelijkheid over cardiale bijwerkingen (QT-verlenging, hypertensie).<sup>1</sup> Onze CAT laat zien dat mirabegron in elk geval niet méér (eerder minder) *treatment emergent side-effects* geeft dan tolterodine. We hebben echter geen specifieke data over cardiovasculaire bijwerkingen. Bovendien is er weinig bekend over de langetermijnrisico's; de follow-upduur van de meest geïnccludeerde onderzoeken was 12 weken. Hierdoor is terughoudendheid dus op zijn plaats, ook omdat er weinig oudere patiënten met comorbiditeit waren geïnccludeerd.

Indien niet-medicamenteuze behandeling faalt adviseren wij als eerste keus tolterodine te blijven voorschrijven aangezien hier de meeste ervaring mee is opgedaan, het middel goedkoper is (30 cent per dag versus 90 cent voor mirabegron) en wij geen verschil in effectiviteit en bijwerkingen vonden. Bij onze patiënte bespraken wij gezien haar bijwerkingen mirabegron 50 mg als alternatief. Dit had tevens onze voorkeur boven oxybutynine, omdat oxybutynine duurder is (128 cent versus 90 cent) en huidirritatie kan geven. Verder onderzoek, bij voorkeur in de eerste lijn, is geïndiceerd om oxybutynine (pleister) en mirabegron direct met elkaar te vergelijken. Voordat het middel in de toekomst als een volwaardig alternatief kan worden aanbevolen, is het noodzakelijk meer informatie te hebben over subjectieve verbetering en over de (cardiovasculaire) veiligheid van mirabegron. ■

## LITERATUUR

1. NHG-werkgroep. NHG-Standaard Incontinentie voor urine bij vrouwen. <https://richtlijnen.nhg.org>. Versie 3.0, geraadpleegd 20 maart 2020.
2. Farmacotherapeutisch kompas. Tolterodine. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/t/tolterodine>, geraadpleegd 20 maart 2020.
3. Edwards SJ, Karner C, Trevor N, Barton S, Nherera L. Mirabegron for the treatment of symptoms associated with overactive bladder STA REPORT. London: BMJ-TAG, 2013.
4. Sebastianelli A, Russo G, Kaplan S, McVary K, Moncada I, et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: Comparison with placebo and tolterodine. *Int J Urol* 2018;25:196-205.
5. Staskin D, Herschorn S, Fialkov J, Tu LM, Walsh T, Schermer C, et al. A prospective, double-blind, randomized, two-period crossover, multicenter study to evaluate tolerability and patient preference between mirabegron and tolterodine in patients with overactive bladder (PREFER study). *Int Urogynecol J* 2018;29:273-83.
6. Chapple CR, Dvorak V, Radziszewski P, Van Kerrebroeck P, Wyndaele JJ, Bosman B, et al. Dragon Investigator Group. A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J* 2013;24:1447-58.
7. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.

Lemmens L, Van de Laar F. Gebruik van mirabegron bij urge-incontinentie. *Huisarts Wet* 2021;64: DOI:10.1007/s12445-021-1195-y. Radboudumc, afdeling Eerstelijns geneeskunde, Nijmegen: L. Lemmens, junior docent, [Lisanne.Lemmens@radboudumc.nl](mailto:Lisanne.Lemmens@radboudumc.nl); dr. F.A. van de Laar, senior onderzoeker en huisarts. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit is een critically appraised topic (CAT), waarbij de auteur een evidencebased antwoord wil krijgen op een praktijkvraag.