

Kennisdocument Urologische spasmolytica

Dit kennisdocument kan worden gebruikt bij de overweging voor het continueren of stoppen van urologische spasmolytica bij patiënten ≥ 70 jaar in de context van effectiviteit, bijwerkingen, cognitie en kwetsbaarheid. Urologische spasmolytica worden gebruikt ter behandeling van urge-incontinentieklachten bij vrouwen en mictieklachten bij mannen. Dit kennisdocument heeft betrekking op zowel muscarineantagonisten (solifenacine, darifenacine, tolterodine, fesoterodine en oxybutinine) als andere urologische spasmolytica, zoals flavoxaat en mirabegron, die een ander werkingsmechanisme hebben. Voor flavoxaat gelden dezelfde aanbevelingen als voor de muscarineantagonisten. Indien deze aanbevelingen niet van toepassing zijn, is de aanbeveling om flavoxaat altijd te vervangen door een muscarineantagonist, omdat flavoxaat in het geheel niet effectief is bij incontinentie bij vrouwen.

Aanbevelingen minderen en stoppen medicatie

Overweeg stoppen muscarineantagonist bij

- dementie en/of delier
- tekenen van verwardheid
- verminderde visus, duizeligheid of andere bijwerkingen

Overweeg stoppen urologisch spasmolyticum bij

- geen effectiviteit
- ervaren effectiviteit na 3-6 maanden gebruik

Wijze van afbouw

- een urologisch spasmolyticum kan in 1 keer gestopt worden

Aanbevelingen minderen en stoppen medicatie

Overweeg stoppen muscarineantagonist bij

- **dementie en/of delier** [noot 2]

Het gebruik van muscarineantagonisten kan leiden tot potentiële achteruitgang van het cognitief functioneren, wat niet gewenst is bij een bestaande verminderde cognitieve functie (dementie)

 - Stop muscarineantagonist bij (kwetsbare) ouderen met dementie en/of delier.
- **tekenen van verwardheid** [noot 2]

Het gebruik van muscarineantagonisten kan leiden tot potentiële achteruitgang van het cognitief functioneren, vooral wanneer er ook andere medicijnen met anticholinerge eigenschappen worden gebruikt. Deze middelen zijn daarom bij (kwetsbare) ouderen minder gewenst.

 - Stop muscarineantagonist direct bij tekenen van verwardheid bij (kwetsbare) ouderen
- **verminderde visus, duizeligheid of andere bijwerkingen** [noot 2]

Muscarineantagonisten kunnen door hun anticholinerge eigenschappen klachten van duizeligheid en verminderde visus bij ouderen verergeren met een verhoogd risico op vallen en fractures. De meest voorkomende bijwerking bij muscarineantagonisten is een droge mond (> 10%). Andere bijwerkingen die frequent (1-10%) optreden zijn maagdarmklachten (obstipatie, misselijkheid, diarree) en droge huid, ogen, keel en neusslijmvliezen. Mirabegron heeft een ander werkingsmechanisme en heeft een type bijwerkingen die frequent (1-10%) voorkomen: tachycardie; hoofdpijn, duizeligheid; misselijkheid, obstipatie, diarree; urineweginfectie en daarnaast hypertensie (0,1-1%).

 - Stop muscarineantagonist op proef bij duizeligheid en/of verminderde visus of 1 van de andere bovengenoemde bijwerkingen.
 - Wees daarbij alert op andere in gebruik zijnde geneesmiddelen met anticholinerge effecten.
 - Evalueer na 2-4 weken met de patiënt of de eventuele bijwerkingen verdwenen zijn.
 - Stop muscarineantagonist blijvend indien bijwerkingen verdwenen zijn en de hinder van incontinentie of mictieklachten niet is verergerd.
- **gebruik katheters vanwege urineretentie**

Muscarineantagonisten hebben geen toegevoegde waarde bij ouderen die langdurig katheters gebruiken, tenzij er sprake is van pijnlijke detrusorhyperactiviteit.

 - Stop muscarineantagonist bij langdurig kathetergebruik.

Overweeg stoppen urologisch spasmolyticum bij

- **geen effectiviteit** [noot 1, 3]

Muscarineantagonisten en mirabegron zijn matig effectief ter behandeling van incontinentieklachten bij vrouwen en mictieklachten bij mannen. Muscarineantagonisten hebben ook geen toegevoegde waarde bij ouderen die langdurig katheters gebruiken, tenzij er sprake is van pijnlijke detrusorhyperactiviteit.

 - Stop het urologisch spasmolyticum indien incontinentie- of mictieklachten niet verbeteren.
- **ervaren effectiviteit na 3-6 maanden gebruik** [noot 1]

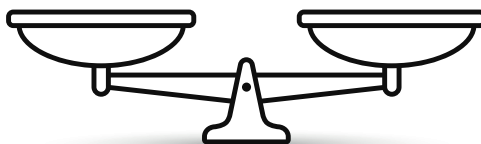
Bepaal de effectiviteit bij incontinentieklachten op basis van het aantal episodes van ongewild urineverlies. Voor mictieklachten, zie [kennisdocument Alfablokkers en 5-alfareductaseremmers](#).

 - Stop bij ervaren effectiviteit het urologisch spasmolyticum op proef na 3-6 maanden gebruik.
 - Indien klachten recidiveren kan opnieuw gedurende 3-6 maanden worden behandeld.

Wijze van afbouw

- **een urologisch spasmolyticum kan in 1 keer gestopt worden**

Er is geen afbouwprocedure nodig.



Weeg voor- en nadelen tegen elkaar af

Overwegingen vóór minderen en stoppen

Dementie

Muscarineantagonisten mogen niet toegepast worden bij dementie vanwege potentiële achteruitgang van het cognitief functioneren, vooral wanneer ook andere medicatie met anticholinerge bijwerkingen wordt gebruikt [noot 3].

Tekenen van verwardheid

Bij (kwetsbare) ouderen zonder verminderde cognitie moet bij tekenen van verwardheid het gebruik van muscarineantagonisten direct gestopt worden, vanwege potentiële achteruitgang van het cognitief functioneren [noot 3].

Verminderde visus en duizeligheid

(Kwetsbare) ouderen kunnen meer hinder ondervinden van anticholinerge bijwerkingen door het gebruik van muscarineantagonisten, zoals klachten van duizeligheid en verminderde visus. Hierdoor kan een verhoogd risico op vallen en fracturen ontstaan. Ook andere (anticholinerge) bijwerkingen kunnen optreden, zoals droge mond en in mindere mate droge keel en neusslijmvliezen, droge ogen, droge huid, accommodatiestoornis en obstipatie [noot 2].

Beperkte effectiviteit

Urologische spasmolytica zijn beperkt effectief ter behandeling van urge-incontinentieklachten bij vrouwen en mictieklachten bij mannen. Daarom wordt een beperkte gebruiksduur geadviseerd (3-6 maanden) [noot 1].

Muscarineantagonisten hebben geen toegevoegde waarde bij ouderen die langdurig katheters gebruiken, tenzij er sprake is van pijnlijke detrusorhyperactiviteit [noot 3].

Wens van patiënt

De wens om minder medicijnen te gebruiken of te stoppen met het urologisch spasmolyticum.

Overwegingen tegen minderen en stoppen

Ervaren effectiviteit

De effectiviteit bij urge-incontinentie kan bepaald worden aan de hand van het aantal episodes van ongewild urineverlies. Voor mictieklachten, zie [Kennisdocument Alfablokkers en 5-alfareductaseremmers](#).

Indien er sprake is van effectiviteit zonder hinderlijke bijwerkingen kan het urologisch spasmolyticum gecontinueerd worden gedurende 3-6 maanden, waarna een proefstop overwogen kan worden. Indien klachten recidiveren na proefstop kan opnieuw gedurende 3-6 maanden worden behandeld [noot 1].

Wens van patiënt om te continueren

De wens om geen wijzigingen aan te brengen in het medicijngebruik.

Wat is bekend over minderen en stoppen van urologische spasmolytica bij ouderen?

Risico's van anticholinergica [noot 3]

- Muscarineantagonisten (en flavoxaat) worden als anticholinergica genoemd op de beerslijst en in de STOP-NL-criteria vanwege risico op toename van verwardheid en agitatie, acute verergering van dementie of cognitieve stoornis en risico op urineretentie.

Toegevoegde waarde van muscarineantagonisten [noot 3]

- Volgens de STOPPFrail-criteria hebben muscarineantagonisten geen toegevoegde waarde bij ouderen die langdurig katheters gebruiken, tenzij er sprake is van pijnlijke detrusorhyperactiviteit.

Effect van stoppen

- Er zijn geen onderzoeken bekend over het stoppen van urologische spasmolytica bij ouderen.

Noten

Noot [1]: Beperkte effectiviteit

Op basis van de beschikbare onderzoeken zijn muscarineantagonisten matig effectief voor ouderen (>75 jaar). Effectiviteitsonderzoeken laten zien dat muscarineantagonisten kunnen leiden tot afname van het aantal episodes van *urgency urinary incontinence* (UUI), maar dat deze afname niet altijd significant is. Daarnaast is er sprake van een groot placebo-effect, dat kan oplopen tot driekwart van de afname [Ephor 2016]. In een meta-analyse van onderzoeken naar het placebo-effect bij verschillende aandoeningen was het placebo-effect bij urogenitale aandoeningen het hoogst [Walach 2005].

Er zijn geen placebogecontroleerde onderzoeken gedaan naar de effectiviteit en veiligheid van flavoxaat bij ouderen [Ephor 2016]. In een placebogecontroleerde crossover-RCT bleek placebo effectiever dan flavoxaat in de behandeling van urine-incontinentie bij vrouwen [Meyhoff 1983; Vingerhoets 2005]. Flavoxaat lijkt dus niet effectief voor deze indicatie [Vingerhoets 2005].

In een systematische review en meta-analyse van onderzoeken naar de effectiviteit en veiligheid van mirabegron in vergelijking met placebo en tolterodine bleek mirabegron effectiever dan placebo en net statistisch significant effectiever dan tolterodine. Het risico op bijwerkingen bij mirabegron was vergelijkbaar met placebo, terwijl tolterodine geassocieerd was met een significant groter risico op bijwerkingen [Sebastiannelli 2018]. In de eerste lijn bestaat volgens de NHG-Standaard Incontinentie voor urine bij vrouwen weinig praktijkervaring met mirabegron en is terughoudendheid op zijn plaats [NHG 2015a]. Uit GIP-cijfers blijkt dat mirabegron inmiddels frequent werd toegepast in de periode 2017-2019 [GIP 2020].

Noot [2]: Bijwerkingen

Bijwerkingen die kunnen optreden bij het gebruik van muscarineantagonisten (en flavoxaat) zijn onder andere droge mond, droge ogen, obstipatie, wazig gezichtsvermogen, verwardheid, duizeligheid met verhoogd valrisico en urineretentie. In een systematische review en meta-analyse is gekeken naar de bijwerkingen van muscarineantagonisten bij de behandeling van overactieve blaas in patiënten > 65 jaar. Uit deze analyse kwam naar voren dat bijwerkingen vaker voorkwamen in de groep die muscarineantagonisten gebruikte (53,8%) dan in de placebogroep (41,7%). Daarnaast was het percentage patiënten dat de behandeling staakte groter in de groep die muscarineantagonisten gebruikte (7,1%) dan in de placebogroep (5,0%), wat mogelijk veroorzaakt werd door het frequenter voorkomen van bijwerkingen [Vouri 2017]. Van de patiënten die muscarineantagonisten gebruiken, stopt 2/3 binnen 6 maanden vanwege onvoldoende effect en/of bijwerkingen (hoofdpijn, droge mond, obstipatie) [NHG 2015a].

Droge mond

Droge mond is de meest voorkomende bijwerking bij het gebruik van muscarineantagonisten; het NNH is 2-13 [Ephor 2016]. Het NNH voor een droge mond van oxybutynine transdermale pleister 3,9 mg per dag is 42. Droge mond trad minder vaak op bij oxybutyninepleister in vergelijking met tolterodine (4,1 vs. 7,3%) [Ephor 2016].

Verminderde cognitie

Bij patiënten > 65 jaar is cumulatieve blootstelling ≥ 12 maanden aan anticholinergica geassocieerd met een negatieve invloed op het verbale geheugen en uitvoerende functies [Han 2008]. Hoewel er geen absolute contra-indicatie is voor het gebruik van muscarineantagonisten bij ouderen, wordt geadviseerd hier terughoudend mee te zijn. Belangrijke redenen zijn de potentiële achteruitgang van het cognitief functioneren (vooral bij gelijktijdig gebruik van andere middelen met een anticholinerge werking) en

het gegeven dat ouderen meer hinder kunnen ervaren van de anticholinerge bijwerkingen (zoals droge mond) [NHG 2014; Ephor 2016]. Voorschrijvers moeten daarom zeer alert zijn op bijwerkingen, waaronder verwardheid, indien muscarineantagonisten worden voorgeschreven [Vingerhoets 2005].

Obstipatie

Naast droge mond is ook obstipatie een belangrijke bijwerking bij het gebruik van muscarineantagonisten, zij het in mindere mate. *Het number needed to harm* (NNH) voor obstipatie varieert tussen de verschillende muscarineantagonisten. Darifenacine lijkt hierbij het vaakst obstipatie te veroorzaken met een NNH van 6-14. Voor oxybutynine (oraal) daarentegen wordt een NNH beschreven van 71 [Ephor 2016].

Duizeligheid

Met uitzondering van het in Nederland weinig toegepaste fesoterodine is geen statistisch significant verschil aangetoond voor duizeligheid ten opzichte van placebo. Van de ouderen die fesoterodine gebruikten, ondervond 2,5% duizeligheid, versus 1% in de placebogroep. Er waren te weinig patiënten in de groepen die andere muscarineantagonisten gebruikten om een significant verschil aan te tonen [Vouri 2017]. Uit een onderzoek naar het effect van leeftijd op de tolerantie voor fesoterodine kwam naar voren dat duizeligheid vaker optrad bij patiënten > 75 jaar in vergelijking tot jongere patiënten. Dit suggereert dat duizeligheid toeneemt met de leeftijd [Kraus 2010]. Duizeligheid is een minder frequente bijwerking dan droge mond en obstipatie, maar verhoogt het risico op vallen en valfracturen.

Mirabegron

Mirabegron kan naast cardiovasculaire bijwerkingen, zoals tachycardie en hypertensie, ook gastro-intestinale bijwerkingen en urineweginfecties veroorzaken. Anticholinerge bijwerkingen zoals droge mond treden niet op bij mirabegron [noot 1].

Noot [3]: STOP-NL en beerslijst

Anticholinergica staan op de STOP-NL criteria en de beerscriteria, en zijn als zodanig opgenomen in de MDR Polyfarmacie bij ouderen (2012). De belangrijkste reden daarvoor is de potentiële cognitieve achteruitgang van oudere patiënten, doordat anticholinergica de bloed-hersenbarrière kunnen passeren en aangrijpen op muscarinereceptoren. Deze receptoren zijn betrokken bij cognitieve processen [NHG 2015a; 2015b; Vingerhoets 2005].

Muscarineantagonisten worden op de STOPPFrail-lijst genoemd vanwege het feit dat er geen voordeel is voor kwetsbare ouderen die langdurig katheters gebruiken, tenzij er sprake is van pijnlijke detrusorhy-peractiviteit [Lavan 2017].

Literatuur

Ephor 2016

Muscarine-antagonisten bij blaasontledigingsstoornissen. Geneesmiddelbeoordeling voor de (kwetsbare) oude patiënt. Utrecht: Ephor, 2016. <https://ephor.nl>, geraadpleegd juli 2020.

GIP 2020

GIPdatabank. Diemen: Zorginstituut Nederland 2020. www.gipdatabank.nl, geraadpleegd juli 2020.

Han 2008

Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:2203-10.

Kraus 2010

Kraus SR, Ruiz-Cerdá JL, Martine D, Wang JT, Wagg AS. Efficacy and tolerability of fesoterodine in older and younger subjects with overactive bladder. *Urology* 2010; 76(6):1350-7.

Lavan 2017

Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation. *Age Ageing* 2017;46:600-7.

Meyhoff 1983

Meyhoff HH, Gerstenberg TC, Nordling J. Placebo: the drug of choice in female motor urge incontinence? *Br J Urol* 1983;55:34-7.

NHG 2014

Blanker MH, Breed SA, Van der Heide WK, Norg RJ, De Vries A, Wolters RJ, et al. NHG-Standaard Mictieklachten bij mannen (versie 2.0). Utrecht: NHG, 2014.

NHG 2015a

Teunissen D, Dekker JH, Lagro-Janssen LA, Berghmans LC, Uijen JH, Mientjes GH, et al. NHG-Standaard Incontinentie voor urine bij vrouwen (versie 3.0). Utrecht: NHG, 2015.

STOP 2020

STOP-START-NL: Criteria van potentieel ongeschikte medicijnen voor oudere patiënten, Nederlandse versie. Utrecht: NHG, 2020.

Sebastianelli 2018

Sebastianelli A, Russo GI, Kaplan SA, 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.

Vouri 2017

Vouri SM, Kebodeaux CD, Stranges PM, Teshome BF. Adverse events and treatment discontinuations of antimuscarinics for the treatment of overactive bladder in older adults: a systemic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2017; 69:77-96.

Vingerhoets 2005

Vingerhoets RW, Van Marum RJ, Jansen PF. De Beers-lijst als hulpmiddel om ernstige geneesmiddelbijwerkingen bij ouderen te voorkomen. Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149:2099-103.

Walach 2005

Walach H, Sadaghiani C, Dehm C, Bierman D. The therapeutic effect of clinical trials: understanding placebo response rates in clinical trials: a secondary analysis. BMC Med Res Methodol 2005;5:26.

Auteurs

Dit kennisdocument is geschreven door het SIR Institute for Pharmacy Practice and Policy in het kader van de 'Module Minderen en stoppen van medicatie', onderdeel van de MDR Polyfarmacie bij ouderen, in samenspraak met de betreffende kernwerkgroep.