



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Urethral function in overactive bladder syndrome

Kummeling, M.T.M.

Citation

Kummeling, M. T. M. (2020, March 17). *Urethral function in overactive bladder syndrome*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/119368>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/119368>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/119368> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Kummeling, M.T.M.

Title: Urethral function in overactive bladder syndrome

Issue Date: 2020-03-17

CHAPTER 9

NEDERLANDSE SAMEENVATTING

SAMENVATTING

Overactieve blaasklachten (OAB) zijn een veelvoorkomende klacht. In 2002 heeft de International Continence Society (ICS) OAB gedefinieerd als de aandrang om te plassen (urgency), meestal gepaard gaand met een frequente mictie (frequency) en nycturie[1]. Als een urineweginfectie, stenen, een neoplasma of neurogeen blaaslijden zijn uitgesloten spreekt men van een idiopathische overactieve blaas. De incidentie neemt toe naarmate de leeftijd vordert[2], volgens een Europese prevalentiestudie[3] komen deze klachten voor bij 30% van de populatie boven de 70 jaar.

Volgens onderzoek van het Centraal Bureau voor Statistiek (CBS) in 2004, ondervond 16% van de Nederlandse bevolking boven de 40 jaar klachten van OAB. Dit betekent dat minstens 1 miljoen mensen last hebben van deze klachten, alhoewel maar een deel van deze patiënten daar aandacht voor zal vragen[4]. Het college van zorgverzekeraars schatte in 2011 de kosten voor incontinentiemateriaal op 148 miljoen euro, de totale kosten voor incontinentiezorg werden geschat op 256 miljoen euro. Klachten van OAB hebben een negatieve invloed op de kwaliteit van leven[5, 6] en hoe erger de klachten, hoe groter de negatieve impact[7]. Met de toenemende levensverwachting en vergrijzing van de bevolking, zal de sociaaleconomische last van dit probleem alleen maar toenemen[8].

Momenteel zijn er verschillende behandelingsmogelijkheden voor OAB. Allereerst wordt gestart met conservatieve therapie in de vorm van levensstijl adviezen en/of bekkenfysiotherapie. Indien bovenstaande modaliteiten onvoldoende effect hebben gehad, kan behandeling vervolgd worden met verschillende vormen van zenuwstimulatie, verschillende vormen van medicamenteuze therapie of met botuline toxine-A injecties.

De meest toegepaste vorm van zenuwstimulatie in de dagelijkse urologische praktijk is de percutane posterior tibiale zenuwstimulatie (PTNS). Andere vormen zijn transvaginale elektrostimulatie, transcutane elektrostimulatie en sacrale zenuwstimulatie. Zenuwstimulatie behandelingen hebben als grote voordeel dat er weinig bijwerkingen zijn. Het grootste nadeel is dat bij de meeste patiënten het effect van de behandeling afneemt naarmate de tijd verstrijkt sinds de laatste behandelsessie. Dit geldt overigens niet voor de sacrale zenuwstimulatie, aangezien daar via een implantaat 24/7 gestimuleerd wordt.

De medicamenteuze behandeling van OAB bestond tot 6 jaar geleden uit antimuscarinica. De behandeling met antimuscarinica

leidt tot vermindering van urgency en frequency-episodes als ook een vermindering in incontinentie-episodes[9, 10].

Helaas blijkt slechts 20-30% van de patiënten deze medicatie na een jaar nog te gebruiken vanwege de vele bijwerkingen[11, 12]. Sinds 2014 is er een nieuwe vorm van medicamenteuze therapie beschikbaar in Nederland, de beta-3 agonist Mirabegron. Dit middel is klinisch en urodynamisch ook effectief gebleken en heeft een gunstiger bijwerkingenprofiel dan antimuscarinica[13]. De therapietrouw van mirabegron is groter dan die van antimuscarinica, maar met 38% ook niet optimaal[14].

OAB kan ook behandeld worden met botuline toxine-A injecties (BontA). BontA is het meest potente neurotoxische gif. Het blokkeert het vrijkomen van acetylcholine in de presynaptische membraan, hetgeen resulteert in een paralyse op de geïnjecteerde plaats. De eerste behandeling met BontA in de blaas vond plaats in 1990. In 2011 werd het gebruik voor neurogeen blaaslijden goedgekeurd door de FDA, later volgde ook de goedkeuring voor toepassing binnen idiopathisch OAB, als medicamenteuze therapie met antimuscarinica onvoldoende heeft geholpen. Nadelige effecten van deze behandeling zijn de kans op een periode zelf-katheterisatie als op recidiverende urineweginfecties. Het voordeel is de lokale toepasbaarheid, systemische bijwerkingen als in medicamenteuze therapie treden hier niet op.

Geconcludeerd kan worden dat geen enkele behandeling in de huidige vorm voor iedereen met OAB toepasbaar is en voor verbetering vatbaar is. Patiënten met OAB vertegenwoordigen een zeer heterogene groep patiënten die hetzelfde sociaal invaliderende symptomencomplex gemeen hebben. Tot voor kort heeft onderzoek naar de etiologie van deze klachten zich gefocust op een uitlokkende oorzaak binnen de blaas, zoals bijvoorbeeld detrusor overactiviteit (DO) en toename van afferente stimuli vanuit het urotheel. Echter, DO wordt gezien bij ongeveer 50% van de patiënten die een urodynamisch onderzoek ondergaat vanwege OAB en wordt ook gezien bij asymptomatische patiënten.

Onderzoek naar de rol van de urethra in de mictiereflex werd in het begin van de 20ste eeuw geïnitieerd door Barrington in een diermodel[15, 16]. Hij beschreef 7 reflexen die betrokken zijn bij de opslagfase en de mictiefase van de kat. Vier van deze zeven reflexen hadden hun oorsprong in de urethra. Later werd door Jung et al beschreven dat lekkage van urine in de urethra kan leiden tot stimulatie van urethrale afferente banen, hetgeen kan leiden tot stress-geïnduceerde urgency al dan niet gepaard

met urine incontinentie[17]. In de laatste 20 jaar van de 20ste eeuw hebben verschillende klinische studies getracht de functionele rol van de urethra binnen OAB te verduidelijken door middel van continue urethrale drukmetingen tijdens urodynamisch onderzoek. Een consensus hierover werd echter nooit bereikt. Tijdens deze continue urethrale drukmetingen zijn in vullingsfase plotselinge drukvariëaties (UPV) aangetoond. In 1980 heeft de ICS een definitie urethra instabiliteit (URI) gedefinieerd als urine incontinentie die optreedt als het gevolg van plotse UPV, in de afwezigheid van een detrusor contractie. Omdat dit fenomeen zeldzaam is, werd de term na een jaar weer verlaten en is er vervolgens weinig over dit onderwerp gepubliceerd. In 2007 beschreef Groenendijk dat de aanwezigheid van UPV een betere voorspeller is dan de aanwezigheid van DO voor het voorspellen van succes met behandeling door sacrale zenuwstimulatie[18].

In 2014 heeft de denktank van de ICS-research society een sessie gewijd aan UPV, gevolgd door een rapport dat concludeerde dat UPV zeker geassocieerd is met mictieklachten en het belang van verder onderzoek naar urethrale functie werd onderstreept[19, 20]. Als verder onderzoek kan bevestigen dat UPV een goede voorspeller voor succes van bepaalde behandelingen is, of als blijkt dat patiënten met UPV beschouwd moeten worden als subgroep binnen OAB, kunnen we een belangrijke bijdrage leveren aan therapie op maat bij patiënten met OAB.

Het doel van dit proefschrift was om de rol van urethrale functie binnen OAB te verduidelijken. In **hoofdstuk 1** wordt de achtergrond, zoals hierboven uitgebreider geschetst. In **hoofdstuk 2** worden de resultaten van de anatomische studie naar de aanwezigheid en verdeling van beta-3 receptoren (ADRB3) in de urethra beschreven. Het handhaven van de urethrale druk staat voornamelijk onder controle van het sympathische zenuwstelsel. Zoals hierboven beschreven is er sinds 2014 een (adrenerge) beta-3 agonist, mirabegron, beschikbaar voor de behandeling van OAB. In onze praktijk hebben we bij een aantal patiënten verslechtering van hun klachten gezien tijdens behandeling met mirabegron. Dit impliceert een mogelijk oorzaak in de urethra gemedieerd door mirabegron. De aanwezigheid van ADRB3 in de urethra is tot op heden niet beschreven. Het doel van dit hoofdstuk is om de aanwezigheid van ADRB3 in de urethra te onderzoeken. Hiervoor werden 5 humane vrouwelijke anatomische preparaten gebruikt. Het urethra-specimen werd transversaal in vier gedeeltes, op het niveau van de blaashals, de proximale urethra, de mid-urethra en de distale

urethra en werden kleuringen verricht om de aanwezigheid van ADRB3 aan te tonen. Vervolgens hebben we ADRB3-expressie aangetoond in de epitheliale laag van de urethra op alle niveaus, behalve op het niveau van de meatus. De mate van expressie van ADRB3 was het grootst in de mid-urethra. Er werd geen direct contact gezien tussen de ADRB3-receptoren en zenuwweefsel. In de dwarsgestreepte spierlaag op niveau van externe urethrale sfincter werd ook ADRB3-expressie gezien. Dit is de eerste studie die ADRB3-expressie in de humane urethra aantoont. De afwezigheid van een directe verbinding tussen ADRB3-receptoren en zenuwvezels duidt op een extra, onbekende afferente signaleringsroute uitgaande van de urethra.

In **hoofdstuk 3** zijn de resultaten van een systematische review van de literatuur over urethra instabiliteit beschreven. De klinische relevantie van UPV binnen OAB is tot op heden controversieel gebleven. We hebben de verschillende meetmethoden, gebruikte materialen, definities en de methodologische kwaliteit van de gerapporteerde studies in de huidige literatuur beoordeeld. Deze achtergrondinformatie is essentieel om UPV in perspectief van OAB te plaatsen en om een werkdefinitie UPV voor dit proefschrift te definiëren. Literatuuronderzoek werd uitgevoerd in PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane, Central, Cinahl, Academic Science Premier, ScienceDirect en WileyOnline. In totaal werden 487 abstracts gescreend, waarvan 25 artikelen voldeden aan de vooraf gedefinieerde inclusiecriteria. Alle auteurs beoordeelden alle full text papers onafhankelijk, consensus over methodologische kwaliteit werd verkregen volgens Oxford level of evidence. De gerapporteerde incidentie varieerde van 2 tot 95%, hetgeen tekenend is voor het gebrek aan consensus en meetmethoden. Studies waren van matige methodologische kwaliteit. De associatie tussen DO, OAB en UPV werd wel consistent gerapporteerd. We concludeerden dat UPV een eigen entiteit binnen OAB zou kunnen zijn, maar dat de grote variatie in meetmethoden en definities zowel fundamenteel onderzoek als klinische vooruitgang belemmert. De klinische relevantie zal dus nader moeten worden onderzocht, in een goed gedefinieerde studiepopulatie met gestandaardiseerde urodynamische meetmethode. Resultaten van gevalideerde subjectieve en objectieve evaluaties zullen met elkaar moeten worden vergeleken.

Hoofdstuk 4 beschrijft de resultaten van de prospectieve studie naar de toegevoegde waarde van een multi-sensor urethrale katheter in het aantonen van UPV tijdens vullingscystometrie. Voor verder onderzoek en definitie van UPV, is het belangrijk om te bepalen hoe deze aandoening

het best kan worden aangetoond en of het gebruik van een enkele urethrale sensor katheter net zo representatief is als het gebruik van een katheter met drie urethrale sensoren (triple-sensor) in het aantonen van UPV. De studie werd verricht in het LUMC waar 75 patiënten met een indicatie voor urodynamisch onderzoek prospectief werden geëvalueerd. Alle patiënten ondergingen twee maal een vullingscystometrie. Een serie werd uitgevoerd met een standaard dual air-balloon sensor urodynamische katheter, de andere serie met een triple-sensor katheter. UPV werd gedefinieerd als een urethraal drukverval van meer dan 30 cm H₂O. De prevalentie van UPV bleek 37,3% te zijn en daarmee hoger dan die van DO. De triple-sensor katheter was gevoeliger dan de dual air-balloon katheter: in 8 patiënten werd UPV aangetoond met beide katheters en bij 18 patiënten alleen in de meting met de triple-sensor katheter. Dit verschil in detectie was significant ($p < 0001$). De dual air-balloon katheter is nuttig om mee te starten, echter, het meten met triple-sensor katheter heeft duidelijk toegevoegde waarde voor het aantonen van UPV. Als er een klinische verdenking op UPV bestaat is het aan te raden patiënten te verwijzen naar een tertiair centrum voor urodynamisch onderzoek met een triple-sensor katheter.

Zoals beschreven in hoofdstuk 2 hebben we geconstateerd dat een aantal patiënten die werden behandeld met mirabegron, een verergering van hun klachten ondervond. Het effect van een mirabegron op de urethrale druk tijdens de vullingsfase is onbekend. Het doel van de prospectieve studie beschreven in **hoofdstuk 5**, was om de invloed van mirabegron op urethrale drukvariëaties tijdens urodynamisch onderzoek vast te stellen, gecombineerd met klinische symptomen en klachtenbeleving, vóór en na behandeling. Uit eerder onderzoek is gebleken dat antimuscarinica geen effect hebben op de urethrale druk. Het effect van mirabegron op de urethrale druk is nooit eerder beschreven. Met de kennis van de bevindingen uit hoofdstuk 2, verwachtten we een effect te zien van mirabegron op de urethrale druk, zeker bij patiënten met UPV. Er werden 51 patiënten geïnccludeerd in het Haaglanden Medisch Centrum en het Haga ziekenhuis. Patiënten werden geëvalueerd met een plasdagboek, twee gevalideerde vragenlijsten en twee maal urodynamisch onderzoek, een onderzoeken voor en een na 6 weken behandeling met mirabegron. De prevalentie van UPV was met 31% ten tijde van het eerste urodynamisch onderzoek, conform de bevindingen in hoofdstuk 4, hoger dan de prevalentie van DO. Voor de complete groep gold dat behandeling met mirabegron resulteerde in significante verbetering van klachten en in

significante urodynamische veranderingen. Vervolgens hebben we de groep gesplitst in patiënten met en zonder UPV. De bovengenoemde significante veranderingen gelden dan nog steeds voor patiënten met UPV, maar niet voor patiënten zonder UPV. De grootste verandering trad op in de urodynamische parameter “first sensation of filling” (FSF). De studie is helaas underpowered gesloten, maar deze bevindingen vormen voldoende fundament voor verder klinisch onderzoek.

In een poging om een gelokaliseerde behandeling voor patiënten met UPV te ontwikkelen, werd in het LUMC een pilot-onderzoek verricht naar de effectiviteit van subtrigonale botuline-A toxine injecties bij de behandeling van patiënten met een hoge urethrale druk en/of UPV. Deze resultaten worden beschreven in **hoofdstuk 6**.

Alle beschikbare behandelingen voor OAB hebben gemeen dat ze interfereren in de afferente of efferente signaleringsroute tussen de blaas en de hersenen. Het verschil zit in de lokalisatie en de mate van interferentie. We veronderstelden dat patiënten met UPV meer zouden kunnen profiteren van een gelokaliseerde behandeling op de plaats van het urodynamisch geïdentificeerde probleem. Retrospectieve resultaten van 4 patiënten met een lange historie van idiopathisch refractaire OAB en 1 patiënt met blaaspijn syndroom worden beschreven. Bij alle patiënten werd UPV urodynamisch aangetoond met een triple-sensor katheter. Naar analogie van vroegere chirurgische denervatie behandelingen werd de behandeling gestart met een para-urethrale, subtrigonale lokale injectie met lidocaïne. Als OAB klachten met meer dan 50% verbeterden werd de behandeling vervolgd met botuline-A toxine injecties. Bij 4 van de 5 patiënten resulteerde deze behandeling in een subjectieve verbetering van meer dan 50%. In 1 patiënt was UPV niet meer aanwezig op het controle urodynamisch onderzoek. Bij 3 andere patiënten veranderde de amplitude van UPV van meer dan 40cm H₂O naar maximaal 20cm H₂O. De grootste verandering trad, net als in hoofdstuk 5, op in een verbetering van FSF.

In conclusie kunnen we stellen dat UPV een veelvoorkomend urodynamisch fenomeen is binnen de patiëntenpopulatie met OAB. Patiënten met OAB en UPV verschillen in respons op bepaalde behandelingsmodaliteiten van patiënten met OAB zonder UPV.

Op het jaarlijkse congres van de EAU in 2019 werd door een expert-panel uiteengezet dat de pijlpijn voor medicamenteuze therapie ten behoeve van behandeling van OAB in de nabije toekomst leeg is en dat grote behoefte is aan het verbeteren van de efficiëntie in het behandelen

van urgency en nycturie. UPV lijkt een goede verklaring te zijn van sensore urgeklachten, deze verbeterden significant in behandeling met ADRB3-receptor agonist en in behandeling met lokale BontA-injectie. Dit levert een belangrijke bijdrage aan het verbeteren van therapie op maat bij patiënten met OAB.

Toekomstig onderzoek zal deze bevindingen in een grotere prospectieve populatie moeten toetsen. Ook zal er verder anatomisch onderzoek moeten worden verricht om de afferente signaleringsroutes en daarmee ook verdere mogelijkheden van toegespitste lokale behandelingsmogelijkheden verder te exploreren. De ICS moet UPV weer opnemen in haar terminologie om gestandaardiseerd onderzoek mogelijk te maken.

REFERENCES

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A: The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003, 61(1):37-49.
2. Coyne KS, Sexton CC, Vats V, Thompson C, Kopp ZS, Milsom I: National community prevalence of overactive bladder in the United States stratified by sex and age. *Urology* 2011, 77(5):1081-1087.
3. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ: How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU international* 2001, 87(9):760-766.
4. Wennberg AL, Molander U, Fall M, Edlund C, Pecker R, Milsom I: Lower urinary tract symptoms: lack of change in prevalence and help-seeking behaviour in two population-based surveys of women in 1991 and 2007. *BJU international* 2009, 104(7):954-959.
5. Lagro-Janssen T, Smits A, Van Weel C: Urinary incontinence in women and the effects on their lives. *Scandinavian journal of primary health care* 1992, 10(3):211-216.
6. Dmochowski RR, Newman DK: Impact of overactive bladder on women in the United States: results of a national survey. *Current medical research and opinion* 2007, 23(1):65-76.
7. Vaughan CP, Johnson TM, 2nd, Ala-Lipasti MA, Cartwright R, Tammela TL, Taari K, Auvinen A, Tikkinen KA: The prevalence of clinically meaningful overactive bladder: bother and quality of life results from the population-based FINNO study. *European urology* 2011, 59(4):629-636.
8. Coyne KS, Wein A, Nicholson S, Kvasz M, Chen CI, Milsom I: Economic burden of urgency urinary incontinence in the United States: a systematic review. *Journal of managed care pharmacy : JMCP* 2014, 20(2):130-140.
9. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D: The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *European urology* 2008, 54(3):543-562.
10. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJ: Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 1:CD005429.
11. Wagg A, Compion G, Fahey A, Siddiqui E: Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience. *BJU Int* 2012, 110(11):1767-1774.
12. Sicras-Mainar A, Rejas J, Navarro-Artieda R, Aguado-Jodar A, Ruiz-Torres A, Ibanez-Nolla J, Kvasz M: Antimuscarinic persistence patterns in newly treated patients with overactive bladder: a retrospective comparative analysis. *Int Urogynecol J* 2014, 25(4):485-492.
13. Chapple CR, Cardozo L, Nitti VW, Siddiqui E, Michel MC: Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurourol Urodyn* 2014, 33(1):17-30.
14. Chapple CR, Nazir J, Hakimi Z, Bowditch S, Fatoye F, Guelfucci F, Khemiri A, Siddiqui E, Wagg A: Persistence and Adherence with Mirabegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice. *European urology* 2017, 72(3):389-399.
15. Barrington F: The components reflexes of micturition in the cat, Parts I and II. *Brain* 1931, 54:177-188.
16. Barrington F: The component reflexes of micturition in the cat: Part III. *Brain* 1941, 64:239-243.

17. Jung SY, Fraser MO, Ozawa H, Yokoyama O, Yoshiyama M, De Groat WC, Chancellor MB: Urethral afferent nerve activity affects the micturition reflex; implication for the relationship between stress incontinence and detrusor instability. *J Urol* 1999, 162(1):204-212.
18. Groenendijk PM, Heesakkers JP, Lycklama ANAA: Urethral instability and sacral nerve stimulation-a better parameter to predict efficacy? *J Urol* 2007, 178(2):568-572.
19. Gammie A, Bosch R, Djurhuus JC, Goping I, Kirschner-Hermanns R: Do we need better methods of assessing urethral function: ICI-RS 2013? *Neurourol Urodyn* 2014, 33(5):587-590.
20. Kirschner-Hermanns R, Anding R, Rosier P, Birder L, Andersson KE, Djurhuus JC: Fundamentals and clinical perspective of urethral sphincter instability as a contributing factor in patients with lower urinary tract dysfunction--ICI-RS 2014. *Neurourol Urodyn* 2016, 35(2):318-323.

