

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Nederlandse Vereniging voor Urologie

Zorginstituut Nederland
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. P. Pasman
T +31 (0)20 797 80 26

0530.2016052760

Datum 2 mei 2016
Betreft Beoordeling oxybutynine blaasvloeistof

Onze referentie
2016052760

Geachte heer/mevrouw,

Bedankt voor uw reactie op het conceptrapport betreffende oxybutynine blaasvloeistof bij neurogene blaas en idiopathische overactieve blaas. Oxybutynine blaasvloeistof is beschikbaar als apotheekbereiding. Aanleiding voor de beoordeling is de vraag van u, namens de Nederlandse Vereniging voor Urologie, en vragen van zorgverzekeraars, of deze behandeling rationele farmacotherapie is. Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het beoordelingsrapport dat als bijlage is toegevoegd.

Uit onderzoek blijkt dat intravesicaal toegediende oxybutynine overeenkomstige effecten heeft als orale oxybutynine met minder bijwerkingen, bij patiënten met neurogene blaas (deze patiënten moeten meestal katheteriseren). Tevens blijkt uit onderzoek dat intravesicaal toegediende oxybutynine een klinisch relevant effect heeft t.o.v. placebo bij patiënten met idiopathische overactieve blaas, met minder bijwerkingen dan orale oxybutynine; echter het ongemak van (speciaal voor dit doeleinde) katheteriseren is een belangrijke reden tot staken. Oxybutynine blaasvloeistof is een geschikte vorm van het geneesmiddel voor patiënten die al katheteriseren of die katheteriseren kunnen aanleren. Gezien de kosten van oxybutynine blaasvloeistof heeft het een plaats in de behandeling na orale of transdermale oxybutynine. Deze conclusies zijn in lijn met geldende richtlijnen van de NVU en standpunten van de NVU zoals uitgebracht in 2015.

Conclusies Zorginstituut Nederland

De apotheekbereiding oxybutynine blaasvloeistof bij de behandeling van neurogene blaas kan worden beschouwd als rationele farmacotherapie wanneer patiënten niet uitkomen met andere medicamenteuze of minimaal invasieve behandeling, en is daarmee rationele farmacotherapie.

De apotheekbereiding oxybutynine blaasvloeistof bij de behandeling van idiopathische overactieve blaas kan worden beschouwd als rationele farmacotherapie alleen wanneer patiënten niet uitkomen met conservatieve behandeling en andere medicamenteuze behandeling, en wanneer katheterisatie haalbaar en acceptabel is.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
2 mei 2016

Onze referentie
2016052760

Hoogachtend,

mw. mr. M. van der Veen-Helder
Programmamanager Pakket

cc: VWS

Beoordelingsrapport over oxybutynine blaasvloeistof bij neurogene blaas en idiopathische overactieve blaas

Zaaknummer 2015096704

Volgnummer 2015136487

Contactpersoon mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris
+31 (0)20 797 80 26

Auteur(s) mw. S. Weinreich

mw. S. Knies

Afdeling Sector Zorg, afdeling Pakket

1 Samenvatting

Het Zorginstituut heeft een beoordelingsrapport vastgesteld voor oxybutynine blaasvloeistof bij de behandeling van neurogene blaas en idiopathische overactieve blaas. Oxybutynine blaasvloeistof is beschikbaar als apotheekbereiding. Onderzocht is of oxybutynine blaasvloeistof kan worden aangemerkt als rationele farmacotherapie. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). Hierbij is zij tot de volgende conclusie gekomen.

Uit onderzoek blijkt dat intravesicaal toegediende oxybutynine overeenkomstige effecten heeft als orale oxybutynine met minder bijwerkingen, bij patiënten met neurogene blaas (deze patiënten moeten meestal sowieso katheteriseren). Tevens blijkt uit onderzoek dat intravesicaal toegediende oxybutynine een klinisch relevant effect heeft t.o.v. placebo bij patiënten met idiopathische overactieve blaas, met minder bijwerkingen dan orale oxybutynine; echter het ongemak van (speciaal voor dit doeleinde) katheteriseren is een belangrijke reden tot staken. Oxybutynine blaasvloeistof is een geschikte vorm van het geneesmiddel voor patiënten die al katheteriseren of die katheteriseren kunnen aanleren. Gezien de kosten van oxybutynine blaasvloeistof heeft het een plaats in de behandeling na orale of transdermale oxybutynine. Deze conclusies zijn in lijn met geldende richtlijnen van de NVU en standpunten van de NVU zoals uitgebracht in 2015.

De apotheekbereiding oxybutynine blaasvloeistof bij de behandeling van neurogene blaas kan worden beschouwd als rationele farmacotherapie wanneer patiënten niet uitkomen met andere medicamenteuze of minimaal invasieve behandeling, en is daarmee rationele farmacotherapie.

De apotheekbereiding oxybutynine blaasvloeistof bij de behandeling van idiopathische overactieve blaas kan worden beschouwd als rationele farmacotherapie alleen wanneer patiënten niet uitkomen met conservatieve behandeling en andere medicamenteuze behandeling, en wanneer katheterisatie haalbaar en acceptabel is.

2 Vraagstelling

Is de apotheekbereiding oxybutynine blaasvloeistof bij de behandeling van neurogene blaas te beschouwen als rationele farmacotherapie?

Is de apotheekbereiding oxybutynine blaasvloeistof bij de behandeling van idiopathische overactieve blaas te beschouwen als rationele farmacotherapie?

3 Regelgeving

Een bijzondere vorm van niet-geregistreerde geneesmiddelen zijn de apotheekbereidingen.

Bij de vraag of apotheekbereidingen zijn aan te merken als te verzekeren zorg zijn een aantal zaken van belang.

- Is oxybutynine blaasvloeistof een geneesmiddel in de zin van de Geneesmiddelenwet¹?
- Is een nagenoeg gelijkwaardig geregistreerd geneesmiddel door de Minister uitgesloten van vergoeding?
- Kan de toepassing van oxybutynine blaasvloeistof bij neurogene blaas en idiopathische overactieve blaas worden beschouwd als rationele farmacotherapie²? De definitie van rationele farmacotherapie luidt als volgt:

“De behandeling, preventie of diagnostiek van een aandoening met een geneesmiddel in een voor de patiënt geschikte vorm, waarvan de werkzaamheid/effectiviteit blijkt uit wetenschappelijke literatuur en dat tevens het meest economisch is voor de zorgverzekering”

In het onderstaande komen deze vragen achtereenvolgens aan de orde.

¹Een geneesmiddel is in de Geneesmiddelenwet als volgt gedefinieerd: een substantie of een samenstel van substanties die bestemd is om te worden toegediend of aangewend voor dan wel op enigerlei wijze wordt gepresenteerd als zijnde geschikt voor: (a) het genezen of voorkomen van een ziekte, gebrek, wond of pijn bij de mens, (b) het stellen van een geneeskundige diagnose bij de mens, of (c) het herstellen, verbeteren of anderszins wijzigen van fysiologische functies bij de mens door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen

² Besluit zorgverzekering artikel 2.8 eerste lid onder b 1

4 Beantwoording vragen

Is oxybutynine blaasvloeistof een geneesmiddel in de zin van de Geneesmiddelenwet?

Oxybutynine blaasvloeistof wordt gebruikt bij patiënten met neurogene blaas voor verbetering van de blaasfunctie en voor het behoud van de nierfunctie.¹ Het wordt gebruikt bij patiënten met idiopathische overactieve blaas die onvoldoende symptoomverlichting bereiken met bestaande behandelingen.²

Conclusie: ja

Is een nagenoeg gelijkwaardig geregistreerd geneesmiddel door de minister uitgesloten van vergoeding?

Nee

Gaat het om rationele farmacotherapie?

Hierbij zijn drie subvragen van belang:

- Is de werkzaamheid voldoende wetenschappelijk onderbouwd?

Neurogene blaas

Pathofysiologie

Neurogene blaas ontstaat door schade aan de zenuwcontrole van de lage urinewegen door o.a. een dwarslaesie, multipele sclerose, beroerte (CVA), cauda equina syndroom en diabetes mellitus.¹ Neurogeen blaaslijden veroorzaakt een functionele stoornis in de vulling of de lediging van de blaas.

Symptomen

Een neurogene blaas kan resulteren in urine-incontinentie door detrusoroveractiviteit (overactieve blaas) en overloop door acontractiele blaas (verlamde blaas) en/of sluitspierinsufficiëntie.¹

Prevalentie

Er zijn ongeveer een half miljoen mensen met een neurogene blaas in Nederland.¹ De NVU heeft geschat dat circa 400 volwassenen met neurogene blaas in aanmerking komen voor behandeling met intravesicale oxybutynine.²

Een schatting is niet voorhanden betreffende het aantal kinderen met een neurogene aandoeningen en een indicatie voor intravesicale behandeling met oxybutynine.

Het totaal aantal patiënten (niet alleen met neurogene blaas) dat in aanmerking komt voor intravesicale oxybutynine kan ook geschat worden uit de huidige aanspraak op het GVS. De GIP databank vermeldt dat in 2014 het aantal gebruikers 412 was. Daarvan waren 58 patiënten (14%) jonger dan 15 jaar.

Ernst

Neurogeen blaaslijden kan leiden tot allerlei complicaties.¹ Stoornissen in de blaaslediging kunnen residu en retentie veroorzaken die leiden tot urineweginfecties en steenvorming.¹ Verder kunnen hoge druk in de blaas en opstijgende

urineweginfecties resulteren in chronische nierschade.¹ Neurogene blaas kan leiden tot sociale isolatie, minder arbeidsparticipatie en een verminderde kwaliteit van leven.¹ De meeste patiënten met neurogene blaas hebben levenslang zorg nodig om de kwaliteit van leven te behouden en de levensverwachting te maximaliseren.¹

Behandeling

Het doel van behandeling bij neurogene blaas is behoud van nierfunctie, verbetering van urine continentie, verbetering van blaaslediging en optimalisatie van kwaliteit van leven. Hierbij is van groot belang dat hoge detrusordrukken worden voorkomen. De behandeling wordt beschreven in de multidisciplinaire richtlijn Neurogene blaas.¹ Er zijn verschillende conservatieve behandelingen (bijvoorbeeld blaascompressie technieken, fysiotherapie) en medicamenteuze therapie. Volgens de Richtlijn neurogene blaas bestaat er nog geen optimaal medicament tegen neurogene detrusor overactiviteit. Anticholinergica worden het meest voorgeschreven, waaronder middelen die niet geregistreerd zijn voor neurogene blaas. Oxybutynine chloride en tolterodine tartraat zijn geaccepteerde en effectieve behandelingen.¹ Oxybutynine pleister geeft minder anticholinerge bijwerkingen dan de tablet maar kan lokale huidreacties geven. Bovendien is maar één dosering mogelijk. Voor kinderen is oxybutynine tablet of stroop de eerste keus.³

In de huidige richtlijn Neurogene blaas staat vermeld dat intravesicale toediening van anticholinergica een alternatief kan zijn voor patiënten, waaronder kinderen, die onvoldoende reageren op orale anticholinergica of bijwerkingen hebben. Toediening geschiedt via een katheter. De bijwerkingen bij intravesicale toediening zijn minder maar kunnen nog steeds optreden.

Recente NVU standpunten

De volgende twee paragrafen bespreken recente (2015) standpunten van de NVU over intravesicale oxybutynine. De standpunten bespreken op geïntegreerde wijze verschillende ziektebeelden. De terminologie in de standpunten (vetgedrukt) staat gelijk aan de een aantal termen (tussen haakjes) die gebruikt worden in de rest van dit rapport:

Neurogene overactieve blaas (neurogene blaas)

Niet-neurogene overactieve blaas (idiopathische overactieve blaas)

Overactieve blaas op basis van een neurologische oorzaak (neurogene blaas)

Overactieve blaas op basis van een aanverwante oorzaak (idiopathische overactieve blaas)

De werkgroep Functionele en Reconstructieve Urologie van de NVU heeft op 22-6-2015 een standpunt geformuleerd over de apotheekbereiding intravesicaal oxybutynine ter aanvulling van de huidige richtlijn. In aanmerking komen **volwassenen met neurogene of niet-neurogene overactieve** blaas die niet goed reageren op de bestaande behandeling vanwege ontbreken van effect of door het optreden van hinderlijke bijwerkingen.⁴ Met 'de bestaande behandeling' wordt bedoeld conservatieve behandelingen en hoofdzakelijk orale anticholinergica (waaronder oxybutynine) en betamimetica (**alleen bij niet neurogene patiënten**).² Pleisters met oxybutynine kunnen niet bij iedereen gebruikt worden omdat ze niet altijd effectief zijn en veel huidreacties geven. De effectiviteit van intravesicale oxybutynine is volgens de werkgroep aangetoond in een multicenter RCT uit 2015,⁵ (besproken hieronder), waarbij intravesicale behandeling effectiever was dan orale toediening en minder bijwerkingen had.⁴ Aanvullend bewijs voor minder bijwerkingen is te verklaren uit studie die de farmacokinetiek van intravesicaal versus oraal toegediende oxybutynine vergeleek in gezonde volwassenen.⁶ Bij intravesicale toediening was de biobeschikbaarheid van oxybutynine ongeveer driemaal hoger dan bij orale toediening. Bovendien was bij intravesicale toediening de plasmaconcentratie van het belangrijkste anticholinerge metaboliet, dat bijwerkingen veroorzaakt buiten de blaas, ongeveer vijf keer lager. Intravesicale toediening vermijdt first-pass metabolisme.

De werkgroep Kinderurologie van de NVU heeft omstreeks april 2015 een standpunt ingenomen over de indicaties om kinderen te behandelen met de apotheekbereiding intravesicale oxybutynine. Die zijn: **kinderen met overactieve blaas op basis van een neurologische of aanverwante oorzaak** die leidt tot intravesicale drukken >30 cm H₂O, kinderen met therapie-resistente incontinentie die een hoger dan oraal veilige dosis nodig hebben en kinderen die bijwerkingen hebben. Voorwaarde is dat het kind een aandoening heeft waarvoor intermitterend katheteriseren noodzakelijk is. Pleisters met oxybutynine zijn geen alternatief, omdat zij niet doseerbaar zijn op het lichaamsgewicht van kinderen.⁷ Overigens is de grens van 30 cm H₂O niet gevalideerd.²

Tot slot wordt voor de volledigheid hier vermeld dat wanneer conservatieve en medicamenteuze behandeling van neurogene blaas onvoldoende is, er minimaal invasieve behandelingen beschikbaar zijn. Intermitterende katheterisatie is de gouden standaard voor de behandeling van overactieve, neurogene blaas. Botulinum toxine injecties in de detrusor is de meest effectieve minimaal invasieve behandeling om overactiviteit te verminderen bij neurogeen blaaslijden.¹ Het kan echter niet bij iedereen ingezet worden vanwege bijwerking, gebrek aan effect of

doordat het voor een andere indicatie (zoals spasmen) ingezet is.¹ Intravesicale toediening van vanilloïden zijn minder effectief dan botulinum toxine injecties en zij worden nauwelijks in Nederland gebruikt.¹ Overigens zijn zij niet geregistreerd voor neurogene blaas. Overige minimaal invasieve behandelingen (gericht op blaashals, urethra en vesicoureterale reflux) en invasieve behandelingen vallen buiten het bestek van dit rapport.

Idiopathische overactieve blaas

Pathofysiologie en symptomen

Patiënten met het overactieve blaas syndroom voelen plotselinge en dringende aandrang om te urineren (*urgency*), met of zonder drang-incontinentie. Vaak gaat dit gepaard met frequent urineren, nycturie of beide. *Urgency* en drang-incontinentie volgen meestal uit onwillekeurige toename in blaasdruk door overactiviteit van de detrusor. De diagnose wordt gesteld na urodynamisch onderzoek. Als er geen oorzaak gevonden wordt is er sprake van idiopathische overactieve blaas. Overactieve blaas komt vaak voor, bij beide geslachten en bij verschillende leeftijdsgroepen.⁸

Ernst

De symptomen hebben een ongunstig effect op kwaliteit van leven. Echter, niet alle patiënten hebben dermate last dat zij medische behandeling zoeken.⁸

Prevalentie

Volgens de NVU heeft ongeveer 15% van de bevolking overactieve blaas, waarbij een zeer gering percentage intravesicale oxybutynine nodig heeft. Eén gespecialiseerd centrum behandelt nu ca. 10 patiënten per jaar. Als dit geldt voor 100 ziekenhuizen zouden 1000 patiënten in aanmerking komen, maar de helft lijkt realistischer (500).⁹ Een andere schatting van de NVU achtte het aantal nog lager, namelijk 100 (specifiek volwassenen).² Een schatting is niet voorhanden betreffende het aantal kinderen met een niet neurogene aandoeningen en een indicatie voor intravesicale behandeling met oxybutynine.

Het totaal aantal patiënten (niet alleen met idiopathische overactieve blaas) dat in aanmerking komt voor intravesicale oxybutynine kan ook geschat worden uit de huidige aanspraak op het GVS. De GIP databank vermeldt dat in 2014 het aantal gebruikers 412 was. Daarvan waren 58 patiënten (14%) jonger dan 15 jaar.

Behandeling

De richtlijn Incontinentie in de tweede en derde lijn (Nederlandse Vereniging voor Urologie, NVU, 2014) beveelt eerst conservatieve behandelingen aan waaronder eenvoudige klinische interventies, leefstijlaanpassingen, blaastraining e.a. In de tweede instantie is medicamenteuze behandeling mogelijk, met antimuscarinica (een andere term voor anticholinergica) als eerste keus (zie onder). Een Cochrane review (Nabi, 2006)¹⁰ beschouwde gerandomiseerd onderzoek met diverse orale anticholinergica (waaronder oxybutynine) ten opzichte van placebo. Anticholinergica gaven statistisch significante verbetering in symptomen en een bescheiden verbetering in kwaliteit van leven.¹⁰ Mirabegron, een bèta-3-agonist, heeft een plaats in de behandeling pas na onvoldoende effect van een anticholinergicum, volgens een stappenplan voor aandrangincontinentie dat momenteel ontwikkeld wordt door het Farmacotherapeutisch Kompas. Als conservatieve of medicamenteuze behandelingen niet voldoende effect hebben, is chirurgie een optie.¹¹

Voor urge-incontinentie (zoals bij idiopathische overactieve blaas syndroom) is er geen consistent bewijs dat het ene anticholinergicum beter is dan het andere bij symptoomvermindering of verbetering van kwaliteit van leven.¹¹

In het voorjaar van 2015 hebben twee werkgroepen van de NVU standpunten uitgebracht over intravesicale oxybutynine voor respectievelijk volwassenen en kinderen. De strekking van deze standpunten voor patiënten met idiopathische overactieve blaas is hierboven al besproken onder de sectie Neurogene blaas/behandeling.

Literatuuronderzoek.

PICO

De populatie betreft patiënten met neurogene blaas en niet-neurogene overactieve blaas die onvoldoende reageren op andere anticholinergische behandelingen of die hinderlijke bijwerkingen ervan ervaren. In principe gaat het om patiënten die katheterisatie al toepassen.

De interventie is intravesicale oxybutynine.

Voor gecontroleerde studies zijn alle vergelijkende behandelingen (waaronder placebo) relevant. Gerandomiseerde, gecontroleerd, geblindeerd onderzoek is het meest wenselijk. Bij overactieve blaas zijn ook observationele studies overwogen, omdat het aantal patiënten dat reeds katheteriseert mogelijk klein is.

Relevante uitkomstmaten voor gunstige effecten bij overactieve blaas zijn klinische eindpunten en kwantificeerbare symptomen.¹² Bij neurogene blaas zijn met name urodynamische uitkomsten relevant.⁴ Alle ongunstige effecten zijn relevant. Er is geen specifieke follow-up tijd gesteld noch een behandelsetting.

Zoekstrategie

Klinische studies over *neurogene blaas* en *overactieve blaas* zijn geïdentificeerd via literatuurverwijzingen in de Richtlijn neurogene blaas, het NVU standpunt 'Rationale voor gebruik van intravesicale oxybutynine bij volwassenen' en de NVU plaatsbepaling 'Rationale voor gebruik van intravesicale oxybutynine bij kinderen'.^{1,4,7} Daarnaast is systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd. Wat betreft neurogene blaas is in oktober 2015 gezocht met de term 'neurogenic detrusor overactivity AND intravesical oxybutynine' in Pubmed, Cochrane en Embase. Wat betreft overactieve blaas is in Medline de Cochrane library gezocht respectievelijk op 26 november en 11 december 2015. In Medline zijn de volgende termen gebruikt: (("Urinary Bladder, Overactive"[Mesh] OR "Urinary Incontinence"[Mesh]) OR ((Detrusor[tiab] OR bladder[tiab]) AND overactiv*[tiab]) OR (urinary[tiab] AND incont*[tiab])) AND oxybutynin AND (intravesical[tiab] OR "Administration, Intravesical"[Mesh]) NOT (animals[mesh] NOT humans[mesh])). Vervolgens zijn artikelen geselecteerd op non-neurogenic bladder/detrusor. In de Cochrane Library is gezocht met de vrije tekst woorden 'overactive bladder' en een filter voor reviews.

Selectiecriteria

De in- en exclusie van artikelen gebeurde in de eerste instantie op basis van titel, vervolgens abstract en tot slot full-text. De gebruikte studiekekenmerken waren conform de PICO.

Geïnccludeerde artikelen

1 RCT bij neurogene blaas bij volwassenen (Schröder 2015)⁵

1 RCT bij overactieve blaas bij volwassenen (Enzelberger 1995)¹³

1 observationele studie bij overactieve blaas bij volwassenen (Guerrero 2006)¹⁴

Neurogene blaas resultaten

Kenmerken van de geïnccludeerde studie

Een Duits-Zwitserse onderzoeksgroep (Schröder 2015) publiceerde een gerandomiseerde, gecontroleerde, open label, multicenter trial met intravesicaal versus oraal toegediende oxybutynine.⁵ Doel was om de superioriteit aan te tonen van intravesicale t.o.v. orale toediening van oxybutynine, met betrekking tot effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid. Na een gerandomiseerde behandelperiode (28 dagen) konden succesvol intravesicaal behandelde patiënten doorgaan met de behandeling gedurende een extensieperiode van 11 maanden (alleen de ongunstige effecten uit die fase worden, summier, besproken in dit rapport).

De inclusiecriteria waren volwassenen (18-70 jaar) met urodynamisch bevestigde neurogene detrusor overactiviteit (d.w.z. neurogene blaas), minimaal 6 weken ervaring met *clean intermittent catheterization* en geïnformeerde toestemming. Onder de exclusiecriteria waren behandeling met botulinum toxine A voor urologische disfunctie in de 6 maanden voorafgaand aan de trial of andere (medicamenteuze) behandeling voor neurogene blaas in de 4 weken voorafgaand aan screening. 35 patiënten zijn geïnccludeerd. Het aantal was gebaseerd op een flexibel studie design.

Het intravesicaal toegediende preparaat is bereid met oxybutynine die geregistreerd is door Grachtenhaus Apotheke (oxybutynine 0,1% Grachtenhaus®). Het is driemaal daags toegediend in een volume van 10 ml (30 mg oxybutynine/dag). De vergelijkende behandeling was tabletten met 5 mg oxybutynine hydrochloride driemaal daags (15 mg oxybutynine hydrochloride/dag).

De primaire uitkomstmaat was het verschil in maximale blaascapaciteit tussen baseline en dag 28, met superioriteit van intravesicale oxybutynine gesteld op het significantie niveau 0,0102 (1-tailed). Secundaire uitkomstmaten waren verschillende andere urodynamische parameters alsmede klinische parameters genoteerd door de patiënt in een dagboek (b.v. aantal dagelijkse incontinentie episodes, frequentie van katheterisaties). Een vragenlijst over kwaliteit van leven in relatie tot incontinentie (IQoL, gevalideerd)¹⁵ is ook afgenomen. Secundaire uitkomstmaten tussen de behandelarmen zijn geanalyseerd met ANCOVA, 2-tailed, $\alpha=0,05$. Het is niet duidelijk welke toets is gebruikt voor veranderingen binnen de behandelarmen. De ongunstige effecten, waaronder anticholinergische effecten, zijn geïnventariseerd.

Resultaten

35 patiënten zijn toegewezen aan een behandeling. Omdat er 1 dropout was is de primaire analyse uitgevoerd op 34 patiënten die de studie hebben afgerond (*full analysis set*, FAS, 17 per behandelarm). Uitkomsten zijn vermeld in Tabel 1.

Tabel 1: Gunstige effecten na 4 weken behandeling met oxybutynine bij patiënten met neurogene blaas

<i>Schröder e.a. 2012⁵</i>			
	<i>intravesicaal</i>	<i>oraal</i>	<i>Verskil tussen de groepen (p)^a</i>
	<i>(n =17 FAS)</i>	<i>(n =17 FAS)</i>	
<i>primair eindpunt</i>			
maximale blaascapaciteit, ml (SD)	+116,6 (27,5), p=0,0002	+18,1 (27,5), p=0,5141	0,0086
<i>secundaire eindpunten</i>			
maximale detrusordruk, cm H ₂ O (SD)	-20,1 (3,3), p<0,0001	-17,2 (3,3), p<0,0001	0,5382
reflex volume, ml (SD)	+112,5 (34,3), p=0,0026	+129,8 (34,3), p=0,0007	0,7244
detrusor compliance, ml/cm H ₂ O (SD)	+26,2 (8,0) p=0,0028	+19,2 (7,8), p=0,0195	0,5339
gekatheteriseerd urine volume, ml/dag (SD)	+318,4 (148,5), p=0,0400	+406,0 (148,5), p=0,0102	0,6845
aantal keer ongewenst urineverlies per dag	-1,18 (0,28), p=0,0002	-0,94 (0,28), p=0,0021	0,5483
frequentie van katheteriseren	+0,12 (0,19), p=0,5368	-0,04 (0,19), p=0,8425	0,5689
detrusor lekdruk ^b , ml	-18,0 (15,6), p=0,1036	-20,0 (30,4), p=0,2799	0,9106 ^c
blaas vulvolume tijdens urineverlies ^d , ml	+140,0 (156,0),p=0.1152	+77,8 (50,9), p=0,0552	0,4736 ^c
kwaliteit van leven (IQoL)	'geringe verbetering t.o.v. baseline'	'geringe verbetering t.o.v. baseline'	0,7301

^aANCOVA

^bAlleen bij patiënten met urineverlies: n=4 in beide groepen

^ct-toets

^dAlleen bij patiënten met urineverlies: n=5 intravesicaal, n=4 oraal

De primaire uitkomstmaat, verandering van de maximale blaascapaciteit, was groter (gunstiger) bij de intravesicaal behandelde groep dan de oraal behandelde groep en statistisch significant. De veranderingen in secundaire urodynamische parameters, klinische parameters en kwaliteit van leven waren niet statistisch significant verschillend tussen de behandelarmen.

Wel was er binnen beide behandelarmen statistisch significante verbetering in verschillende secundaire urodynamische en klinische uitkomstmaten, ten opzichte van de uitgangswaarden: maximale detrusordruk, reflexvolume, compliance, gekatheteriseerd urine volume en aantal keer ongewenst urineverlies per dag. Detrusor lekdruk en blaasvolume tijdens urineverlies is alleen gemeten bij de subgroep van patiënten met urineverlies. In beide behandelarmen veranderden deze parameters in de gunstige richting, echter zonder statistische significantie te bereiken. Kwaliteit van leven veranderde slechts in geringe mate in beide behandelarmen. Het aantal katheterisaties per dag verbeterde niet.

Bijwerkingen traden op bij 55,6% en 82,4% van de patiënten die respectievelijk intravesicale en orale oxybutynine kregen. Het totaal aantal bijwerkingen was drie keer hoger in de oraal behandelde groep (81 vs 27). De oraal behandelde patiënten hadden in totaal meer anticholinergische bijwerkingen dan de intravesicaal behandelde (gastrointestinaal, cardiovasculair, met betrekking tot het gezichtsvermogen en het centraal zenuwstelsel, en psychisch), maar intravesicaal behandelde hadden meer anticholinergische bijwerkingen in de nieren en urinewegen (niet gespecificeerd in het artikel). Een deel van de bijwerkingen wordt weergegeven in Tabel 3. Overigens, in de extensiefase van het onderzoek is geen toename in anticholinerge bijwerkingen geobserveerd.

Kwaliteit van het bewijs

Het belangrijkste risico op vertekening is het feit dat de studie open label was. De onderzoekers meenden dat een dubbeldummy opzet de bereidheid tot participatie zou doen afnemen. Daarnaast zijn patiënten vooraf geïnformeerd dat orale toediening een hoger risico had op ongunstige effecten dan intravesicale toediening. Dit zou kunnen leiden tot overrapportage van bijwerkingen in de orale behandelarm. Echter, dit wordt gecompenseerd doordat de orale dosering de helft was van de intravesicale. Overigens was de orale dosering in lijn met het advies in het Farmacotherapeutisch Kompas.

Het risico op vertekening door andere oorzaken lijkt klein. Patiënten zijn toegewezen aan een behandelarm volgens een blok randomisatie schema. Dropouts, protocol overtredingen en exclusie wegens *noncompliance* waren beperkt en vergelijkbaar over de twee studie-armen. Het artikel vermeldt niet of de urodynamische metingen geblindeerd zijn uitgevoerd, maar het lijkt niet waarschijnlijk dat kennis van de behandelarm de uitkomsten zou beïnvloeden. Data analyse is wel geblindeerd verricht. Zowel een FAS als een PP analyse zijn verricht. De PP analyse had 1 patient minder per behandelarm dan de FAS analyse en wordt hier niet verder besproken. Een volledige ITT analyse zou slechts 1 patiënt meer hebben betrokken dan de FAS. Drie van de vijf studieauteurs hebben financiële ondersteuning gehad van Grachtenhaus Apotheke, maar het artikel presenteert voldoende data om de lezer zelf een conclusie te laten trekken over effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid van intravesicale versus orale oxybutynine. Concluderend, de risico's op vertekening lijken beperkt.

De studiepopulatie komt in ieder geval deels overeen met de beoogde doelgroep. Hoewel het artikel niet vermeldt hoeveel patiënten eerder gefaald hadden op anticholinergica, vermeldt het dat een grote meerderheid van hen eerder medicatie

had gebruikt voor neurogene detrusoractiviteit. De studie gebruikte een hogere dosering intravesicale oxybutynine dan gebruikelijk is in Nederland, volgens de NVU (zie kostenoverzicht), maar het is niet duidelijk of dit de relatieve effectiviteit aanzienlijk overschat voor de Nederlandse situatie. In ieder geval was in de studie intravesicale oxybutynine veel werkzaamere dan orale op de primaire uitkomstmaat, en waren beide behandelingen werkzaam op veel secundaire uitkomstmaten.

Discussie

Er is bewijs uit één RCT dat na één maand behandeling, verschillende urodynamische en klinische uitkomsten in vergelijkbare mate verbeteren na intravesicale en orale behandeling met oxybutynine. Orale behandeling is geregistreerd en opgenomen in richtlijnen, waardoor de gunstige effecten als klinisch relevant beschouwd worden.³ Derhalve mag aangenomen worden dat intravesicale behandeling ook een klinisch relevant, gunstig effect heeft. In lijn hiermee zijn overigens twee observationele studies bij kinderen met neurogene blaas (totaal 54 patiënten), waarin behandeling met intravesical oxybutynine gepaard ging met verbetering op urodynamische parameters en continentie, en slechts enkele, niet ernstige, bijwerkingen.^{16,17}

De precieze grootte van de gunstige effecten van intravesicale oxybutynine is niet bekend voor patiënten die niet uitkomen met orale anticholinergica. Het is plausibel dat intravesicale oxybutynine een gunstiger bijwerkingen profiel heeft dan orale oxybutynine bij de doelgroep, op basis van farmacokinetisch onderzoek,⁶ de onderhavige RCT en het feit dat gebruikelijke dosering van intravesicale oxybutynine lager is in de Nederlandse praktijk dan in de onderhavige RCT.

Conclusie:

Bij de behandeling van neurogene blaas hebben intravesicale oxybutynine en orale oxybutynine een klinisch relevant, gunstig effect. De resultaten zijn grotendeels vergelijkbaar tussen de behandelingen; waarschijnlijk heeft behandeling met intravesicale oxybutynine minder bijwerkingen.

Overactieve blaas resultaten

Kenmerken van de geïncludeerde RCT

Onderzoekers in Oostenrijk (Enzelberger 1995) hebben intravesicale oxybutynine onderzocht in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde trial.¹³ De deelnemers waren 52 vrouwen met idiopathische detrusor overactiviteit (d.w.z. overactieve blaas). Stress incontinentie (urodynamisch gediagnosticeerd) en neurologische aandoeningen waren exclusiecriteria. Allen hadden last van frequente mictie overdag (>5 keer per 12 uur) en 's nachts (>2 keer) en *urgency*. Ongeveer de helft van de patiënten was eerder chirurgisch behandeld voor urine-incontinentie. Het artikel vermeldt niet of de patiënten katheterisatie al toepasten. Na geïnformeerde toestemming en randomisatie zijn patiënten behandeld met 20 mg oxybutynine opgelost in 40 ml steriel water of placebo (water). De intravesicale behandeling is poliklinisch gegeven, eenmaal daags gedurende 12 dagen. Twee weken na de behandeling is urodynamisch onderzoek gedaan en hebben patiënten vragenlijsten ingevuld over mictie en bijwerkingen van de behandeling.

³ Het gunstige effect van orale anticholinergica t.o.v. placebo blijkt uit een Cochrane review over idiopathische overactieve blaas.¹⁰

Resultaten

26 vrouwen zijn gerandomiseerd naar elke behandelarm. Er waren 3 dropouts in de oxybutynine groep (vanwege het dagelijks katheteriseren) en 6 in de placebogroep (vanwege het uitblijven van verbetering). De analyses zijn gedaan per protocol. Urodynamische uitkomsten en mictiefrequentie zijn gepresenteerd in Tabel 2. 82% van de met oxybutynine behandelde groep (19/23) en geen van de met placebo behandelde groep (0/20) heeft een stabiele blaas conditie bereikt (niet nader gedefinieerd). Bij patiënten die geen stabiele blaas conditie hebben bereikt, is klinische verbetering (minder vaak urineren overdag en 's nachts) bereikt bij 2/4 in de oxybutynine groep en 6/20 in de placebogroep. De klinische verbetering trad meestal in tussen de derde tot vijfde behandeldag.

Tabel 2: Gunstige effecten na 12 dagen intravesicale behandeling bij patiënten met idiopathische detrusor instabiliteit (overactiviteit)

	<i>Enzelberger e.a. 1995¹³</i>			
	<i>Oxybutynine (n =23 PP)</i>		<i>Placebo (n =20 PP)</i>	
	<i>voor</i>	<i>na</i>	<i>voor</i>	<i>na</i>
<i>Urodynamische uitkomsten, mediaan (range)</i>				
eerste aandrang tot mictie (ml)	95 (30-140)	150 (80-180)*	90 (25-170)	110 (30-140)
blaascapaciteit (ml)	205 (50-340)	310 (100-390)*	195 (40-260)	207 (43-240)
maximale drukverhoging tijdens blaasvulling (cm H ₂ O)	16 (10-22)	8 (5-10)*	14 (9-19)	11 (6-12)
maximale contractie (cm H ₂ O)	32 (20-44)	14 (10-20)*	29 (18-42)	24 (11-42)
peak flow snelheid (ml/s)	27 (15-45)	22 (15-40)	30 (17-40)	32 (15-45)
residu (ml)	40 (10-50)	81 (40-140)*	35 (12-50)	38 (15-60)
<i>Overige uitkomsten</i>				
mictiefrequentie overdag (n)	7,5 (5-15)	4,0 (2-7)*	8,2 (6-12)	6,9 (5-10)
mictiefrequentie 's nachts (n)	5,1 (3-7)	1,8 (1-3)*	4,6 (3-8)	3,5 (3-6)

* p<0,05 Mann-Whitney U test

De incidentie van ongunstige effecten staat in Tabel 3. Volgens de auteurs was de ernst van bijwerkingen in de oxybutynine groep verwaarloosbaar. Drie patiënten die nuchter waren bij aanvang van de behandeling werden duizelig, maar dit ging voorbij zodra zij gegeten hadden. Droge mond, wazig zien, obstipatie, hoofdpijn en urineweginfectie traden op bij een minderheid van patiënten in beide behandelarmen. Bloeddruk en laboratoriumparameters bleven onveranderd in beide groepen.

Tabel 3 Ongunstige effecten van intravesicale oxybutynine

	<i>Enzelberger 1995¹³: overactieve blaas, 12 dagen behandeling</i>		<i>Schröder 2015⁵: neurogene blaas, 28 dagen behandeling^a</i>	
	<i>Oxybutynine intravesicaal 20 mg/dag (n =23 PP)</i>	<i>Placebo intravesic aal (n =20 PP)</i>	<i>Oxybutynine intravesicaal 30 mg/dag (n=17 FAS)</i>	<i>Oxybutynine oraal 15 mg/dag (n=17 FAS)</i>
<i>Ongunstige effect, aantal patiënten (%)</i>				
droge mond	4 (17)	2 (10)	6 (35)	14 (82)
wazig zien of verminderd gezichtsvermogen	2 (8)	1 (5)	0	3 (18)
misselijkheid	0	0	0	2 (12)
obstipatie	2 (8)	3 (15)	4 (24)	6 (35)
duizeligheid	3 (13)	0	1 (6)	4 (24)
hoofdpijn	1 (4)	1 (5)	1 (6)	0
urineweg infectie	4 (17)	2 (10)	? ^b	? ^b

^aOngunstige uitkomsten geselecteerd indien vermeld bij Enzelberger 1995.

^bNiet als aparte categorie vermeld in Schröder 2015.

Kenmerken en resultaten van de geïncludeerde observationele studie

Engelse onderzoekers publiceerden een case series over intravesicaal oxybutynine bij 11 vrouwen met idiopathische detrusor overactiviteit (d.w.z. overactieve blaas) (Guerrero 2006).¹⁴ De studie richtte zich niet op effectiviteit maar op beschrijving van de klinische praktijk. De patiënten hadden symptomen van frequent urineren, *urgency* en drang-incontinentie. Idiopathische detrusor overactiviteit was urodynamisch vastgesteld. Alle patiënten hadden minstens twee orale anticholinergica geprobeerd, met onvoldoende respons of onacceptabele bijwerkingen. 7/11 patiënten waren eerder chirurgisch behandeld voor incontinentie.

Patiënten is *clean intermittent catheterization* geleerd (twee deden het al). Patiënten dienden zelf oxybutynine toe tot maximaal driemaal daags. Zeven patiënten ervoeren symptomatische verbetering. Zes van de acht patiënten die mictiedagboeken bijhielden hadden een lagere mictiefrequentie na behandeling. Vier patiënten vonden de baten van de behandeling niet opwegen tegen de belasting van katheteriseren, en stopten. Zeven patiënten hadden last van chemische irritatie en één patiënt had problemen met mictie. Geen patiënten rapporteerden systemische bijwerkingen. De gemiddelde behandelduur was vier tot vijf weken. Op het moment van schrijven gebruikte één patiënte de behandeling regelmatig en een tweede patiënte gebruikte het incidenteel, bijvoorbeeld vóór een lange autorit.

Kwaliteit van het bewijs

De RCT van Enzelberger e.a. lijkt adequaat gerandomiseerd en geblindeerd. Een intention-to-treat analyse ontbreekt maar de meeste uitval was in de placebogroep vanwege gebrek aan effectiviteit. Dit dempt het risico op overschatting van het behandel-effect. De uitkomstmaat 'stabiele blaasconditie' is niet gedefinieerd, maar andere uitkomstmaten zijn duidelijk klinisch relevant, met name de daling in mictiefrequentie, die volgens de auteurs de meest hinderlijke klacht was bij aanvang van de studie. De dosering van intravesicale oxybutynine komt overeen met de gebruikelijke dosering in Nederland. De studiepopulatie wijkt mogelijk af van de doelgroep omdat het artikel niet vermeldt of intermitterende katheterisatie al werd toegepast vóór de studie. In ieder geval was het ongemak van katheteriseren een reden voor dropout. Bovendien had een aanzienlijk deel van de patiënten al chirurgie ondergaan voor incontinentie, wat in de Nederlandse praktijk een derdekeus behandeling is. Behandeling vond plaats in een poliklinische setting. Een case series bij een studiepopulatie vooral onervaren met katheterisatie illustreert dat intravesicale oxybutynine succesvol toegepast kan worden bij overactieve blaas maar dat gebruik van de behandeling beperkt wordt met name door het ongemak van katheteriseren.

Discussie

Er is bewijs uit één RCT dat de frequentie van urineren overdag en 's nachts., belangrijke symptomen bij overactieve blaas, afnemen na intravesicale behandeling met oxybutynine vergeleken met placebo en dat de bijwerkingen acceptabel zijn. Het is niet zeker hoe groot het behandel-effect is bij patiënten die onvoldoende baat hadden bij meer conservatieve behandelingen, waaronder orale oxybutynine, en die nog niet aangewezen zijn op meer invasieve behandelingen. Het is plausibel dat intravesicale oxybutynine een gunstiger bijwerkingenprofiel heeft dan orale oxybutynine bij de doelgroep, op basis van farmacokinetisch onderzoek⁶ en een RCT bij patiënten met neurogene blaas.⁵ Voor sommige patiënten is het ongemak van katheteriseren reden tot staken, zowel in een poliklinische onderzoekssetting als thuis. De NVU vindt het een voordeel bij deze therapie als patiënten reeds katheteriseren. Zij vindt ook dat indien patiënten in aanmerking komen voor oxybutynine blaasspoeling, dit een reden kan zijn om hen intermitterend zelfkatheterisatie aan te leren.²

Conclusie:

Intravesicale oxybutynine heeft een klinisch relevant effect op symptomen van overactieve blaas en waarschijnlijk minder bijwerkingen dan orale oxybutynine, maar het ongemak van katheteriseren beperkt de toepasbaarheid bij sommige patiënten.

- **Betreft het een behandeling van een aandoening met een geneesmiddel in een voor patiënt geschikte vorm?**

Ja; oxybutynine blaasvloeistof is geschikt voor patiënten die intermitterende katheterisatie toepassen of aan kunnen leren.

- **Is behandeling met oxybutynine blaasvloeistof het meest economisch voor de zorgverzekering?**

Een globale vergelijking is gemaakt van de kosten van verschillende oxybutynine preparaten. Dit is gedaan op basis van de prijzen zoals die vermeld worden op de medicijnkosten.nl waarbij rekening is gehouden met de verschillende doseringen.

Aanbevolen dosering

Het Farmacotherapeutisch Kompas geeft als standaarddosering van oxybutynine bij volwassenen het volgende aan:

Oraal: 2,5 mg 3 maal daags, zo nodig verhogen tot 5 mg 3-4 maal daags met een maximale dosering van 20 mg per dag in 2 tot 4 doses. Daarbij wordt aanbevolen om de laagst effectieve dosis te kiezen.

Transdermaal: tweemaal per week één pleister, die steeds op een andere plek geplakt moet worden.

Vloeistof: geen informatie beschikbaar

In de studie van Schröder et al.⁵ worden twee groepen met verschillende doseringen met elkaar vergeleken. Patiënten in beide groepen krijgen oxybutynine, maar in een andere toedieningsvorm en in een andere dosering. Groep 1 krijgt 10 ml 0,1% oxybutynine hydrochloride intravesicaal 3 maal daags. Dit komt neer op 30 mg oxybutynine per dag. De tweede groep in de studie krijgt 5 mg oxybutynine hydrochloride oraal 3 maal daags, wat neerkomt op 15 mg per dag.

De NVU⁹ heeft aangegeven dat de dosering van oxybutynine als blaasvloeistof tweemaal daags 10mg/50ml. Dat komt neer op een dosering van 20 mg per dag.

Kosten per eenheid/dosering

De kosten van de tabletten en blaasvloeistof hangt af van de dosering. In het geval er meerdere aanbieders zijn is de minimum en maximum prijs voor die specifieke dosering gegeven.

Tablet 2,5 mg: €0,03-€0,06 per tablet

Tablet 5 mg: €0,03-€0,09 per tablet

Pleister: €13,19 + eigen bijdrage van €6,87: totaal €20,06

Blaasvloeistof (dosering in studie van Schröder et al.): €13,78 (1 mg/ml 10 ml)

Blaasvloeistof (dosering aangegeven door NVU): €17,49-€22,31 (0,2 mg/ml 50 ml)

Kosten per week – uitgaande van hoogste prijs per eenheid

Oxybutynine in de vorm van tabletten en blaasvloeistof wordt dagelijks gegeven, maar een pleister blijft 3 à 4 dagen actief. Om de prijzen te kunnen vergelijken is er daarom voor gekozen om uit te gaan van de prijs van de dosering voor een week. Daarbij is steeds uitgegaan van de hoogste prijs voor een gegeven eenheid.

Tablet FK advies: €0,18 per dag (2,5 mg 3 maal daags) tot €0,36 per dag (5 mg 4 maal daags) → €1,26 per week tot €2,52 per week

Tablet studie Schröder et al.: maximaal €0,27 per dag (5 mg 3 maal daags) → €1,89 per week

Pleister: €40,12 per week (twee pleisters per week, inclusief eigen bijdrage)
Blaasvloeistof studie Schröder et al. : €41,34 (3 maal daags 1mg/ml 10 ml) per dag
→ €289,38 per week
Blaasvloeistof dosering NVU: €44,62 (2 maal daags 0,2mg/ml 50 ml) per dag →
€312,24 per week

Verhoudingen tussen toedieningsvormen

De maximale kosten voor de dosering van oxybutynine voor een week in verschillende toedieningsvormen zijn met elkaar vergeleken. Hieruit kwamen de volgende verhoudingen naar voren:

Tablet (maximale kosten) vs pleister: 1 : 15,9

Tablet (maximale kosten) vs blaasvloeistof Schröder: 1 : 114,8

Tablet (maximale kosten) vs blaasvloeistof NVU: 1: 123,9

Pleister vs blaasvloeistof Schröder: 1 : 7,2

Pleister vs blaasvloeistof NVU: 1: 7,8

Discussie

Volgens dit globale overzicht is behandeling met oxybutynine blaasvloeistof ruim 100 maal duurder dan behandeling met oxybutynine tabletten. Verder is de behandeling met oxybutynine blaasvloeistof ruim 7 maal duurder dan behandeling met oxybutynine pleisters.

Conclusie:

Oxybutynine blaasvloeistof is alleen het meest economisch voor de zorgverzekering in het geval dat oxybutynine tabletten of pleisters niet toepasbaar zijn.

5 Eindconclusie

Uit onderzoek blijkt dat intravesicaal toegediende oxybutynine overeenkomstige effecten heeft als orale oxybutynine met minder bijwerkingen, bij neurogene blaas. Tevens blijkt uit onderzoek dat intravesicaal toegediende oxybutynine een klinisch relevant effect heeft t.o.v. placebo bij patiënten met idiopathische overactieve blaas, met minder bijwerkingen dan orale oxybutynine; echter het ongemak van katheteriseren is een belangrijke reden tot staken. Oxybutynine blaasvloeistof is een geschikte vorm van het geneesmiddel voor patiënten die al katheteriseren of die katheteriseren kunnen aanleren. Gezien de kosten van oxybutynine blaasvloeistof heeft het een plaats in de behandeling na orale of transdermale oxybutynine. De apotheekbereiding oxybutynine blaasvloeistof bij de behandeling van idiopathische overactieve blaas kan worden beschouwd als rationele farmacotherapie alleen wanneer patiënten niet uitkomen met conservatieve behandeling en andere medicamenteuze behandeling, en wanneer katheterisatie haalbaar en acceptabel is.

6 FK advies

Wanneer patiënten met neurogene blaas niet uitkomen met andere medicamenteuze behandeling is intravesicale oxybutynine een optie.

Voor patiënten met idiopathische overactieve blaas die niet uitkomen met conservatieve en andere medicamenteuze behandeling, kan intravesicale oxybutynine overwogen worden, mits intermitterende katheterisatie toepasbaar is.

7 Literatuur

1. Nederlandse Vereniging voor Urologie e.a. Richtlijn neurogene blaas. 2012;
2. Werkgroep Functionele en Reconstructieve Urologie (NVU). Antwoorden op aanvullende vragen, 23-9-2015. 2015
3. Farmacotherapeutisch Kompas. 2015
4. Werkgroep Functionele en Reconstructieve Urologie (NVU). Rationale voor gebruik van intravesicale oxybutynine bij volwassenen. 2015
5. Schroder A, Albrecht U, Schnitker J, et al. Efficacy, safety, and tolerability of intravesically administered 0.1% oxybutynin hydrochloride solution in adult patients with neurogenic bladder: A randomized, prospective, controlled multi-center trial. *Neurourol Urodyn* 2015
6. Krause P, Fuhr U, Schnitker J, et al. Pharmacokinetics of intravesical versus oral oxybutynin in healthy adults: results of an open label, randomized, prospective clinical study. *J Urol* 2013;190:1791-7.
7. Werkgroep Kinderurologie (NVU). Rationale voor gebruik van intravesicale oxybutyne bij kinderen. 2015
8. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, et al. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD005429.
9. Werkgroep Functionele en Reconstructieve Urologie (NVU). Antwoorden op aanvullende vragen, 9-11-2015. 2015
10. Nabi G, Cody JD, Ellis G, et al. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003781.
11. Nederlandse Vereniging voor Urologie, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Richtlijn urine-incontinentie voor de tweede- en derdelijnszorg. 2014;
12. EMA. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of urinary incontinence. 2013
13. Enzelsberger H, Helmer H, Kurz C. Intravesical instillation of oxybutynin in women with idiopathic detrusor instability: a randomised trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:929-30.
14. Guerrero K, Emery S, Owen L, et al. Intravesical oxybutynin: practicalities of clinical use. *J Obstet Gynaecol* 2006;26:141-3.
15. European Association of Urology. Guidelines on urinary incontinence. 2015;
16. Buyse G, Verpoorten C, Vereecken R, et al. Intravesical application of a stable oxybutynin solution improves therapeutic compliance and acceptance in children with neurogenic bladder dysfunction. *J Urol* 1998;160:1084-7.
17. Amark P, Bussman G, Eksborg S. Follow-up of long-time treatment with intravesical oxybutynin for neurogenic bladder in children. *Eur Urol* 1998;34:148-53.