

Integrale Overactieve Blaas Clinical Trial in de klinische praktijk III

Gepubliceerd: 09-05-2012 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

De primaire doelstellingen van INTACT III zijn: 1) om prospectief het effect van sacrale neurostimulatie (SNS) te vergelijken met BOTOX® 100 U op basis van de Patient Perception of Bladder Condition (PPBC) vragenlijst (Coyne 2006) en de reductie van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38014

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

INTACT III

Aandoening

- Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)
- Nieren en urinewegen therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

blaasoveractiviteit, onhoudbare plasaandrang

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: farmaceutische en medische industrie bedrijven, Medtronic B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: integraal, klinische praktijk, klinische studie, overactieve blaas

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

*Uitkomstmaten met betrekking tot primaire doelstellingen:

- Proportie patiënten met verbetering na behandeling met minstens 2 categorieën van de Patiënt Perceptie met betrekking tot BlaasControle (PPBC) (Coyne 2005 (Bijlage 14)). Zoals eerder aangegeven de steekproef grootte is bepaald op basis van de PPBC
- aantal urgency incontinentie episodes (IEs) uit het 3-daags mictiedagboek (Bijlage 8)

Referenties:

Coyne KS, Zyczynski T, Margolis MK, Elinoff V, Roberts RG. Validation of an overactive bladder awareness tool for use in primary care settings.

Adv Ther. 2005 Jul-Aug;22(4):381-94

Secundaire uitkomstmaten

Gerelateerd aan secundaire doelstelling 1 (zie hoofdstuk 2 Protocol)

- Intensiteit urgency schaal (Patient Perception of*Intensity of Urgency Sensation (PPIUS)) (Cartwright et al. 2010) (Bijlage 12)
- Gemiddelde absolute verandering in aantal micties/24 uur (3-dagen mictiedagboek)

- Volume onvrijwillig urineverlies (uit 3-dagen mictiedagboek)

Gerelateerd aan secundaire doelstelling 2 (zie hoofdstuk 2 Protocol)

- Urine Incontinentie-Specifieke Quality-of-Life Instrument (I-QOL) (Appendix

11). Totale verandering in score van baseline, subschaal verandering van baseline

- PRAFAB (impact en ernst urine incontinentie) (Bijlage 9) (Hendriks 2007).

Totale verandering in score van baseline

Gerelateerd aan secundaire doelstelling 3 (zie hoofdstuk 2 Protocol)

- Patientsatisfactie

- % patienten met positieve respons op "Behandeling Baat Schaal" . (score is 1 or 2, i.e., "fors verbeterd" or "verbeterd").

Referenties:

Cartwright R, Srikrishna S, Cardozo L, Robinson D. Patient-selected goals in overactive bladder: a placebo controlled randomized double-blind trial of transdermal oxybutynin for the treatment of urgency and urge incontinence. BJU Int 2010; July 7 [Epub ahead of print]

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In Nederland hebben veel personen last van het overactieve blaas syndroom ofwel kortweg een overactieve blaas (OAB). Na stress urine-incontinentie, met een

prevalentie van 49 %, is het zelfs de meest voorkomende klacht van de lagere urinewegen (17 %). OAB kan in het bijzonder bij klachten van urgency urine-incontinentie de levenskwaliteit van de patiënt ernstig beperken. Volgens recente gegevens zou ruim 5 procent van de vrouwen urgency urine-incontinentie hebben, terwijl circa de helft hiervan ook hinder ondervindt. Dit betekent dat er in Nederland meer dan 300.000 vrouwen urgency urine-incontinentie hebben. Als ook de vrouwen met gemengde incontinentie worden meegeteld zijn het er meer dan 1 miljoen. De International Continence Society (ICS) definieert OAB als een disfunctie in de vulling/opslag waarbij tijdens een zgn. (mobiel) urodynamisch onderzoek ((M)UDO) onwillekeurige blaascontracties worden aangetoond terwijl de patiënt probeert deze te onderdrukken.

Patiënten hebben vaak fikse tot onhoudbare aandrang om te plassen (urgency), gaan vaak naar de wc (frequency), moeten er *s nachts een aantal keer uit (nocturia) (symptomen van urgency en frequency, zonder urine-incontinentie horen bij de zogenaamde *OAB dry*) en hebben, op basis van aandrang (urgency), onvrijwillig urineverlies (urgency, frequency met urine-incontinentie horen bij *OAB wet*).

Deze symptomen kunnen apart voorkomen of in combinatie. Een patiënt met een overactieve blaas produceert vaak kleine plasjes (< 150 ml.), hetgeen kan wijzen op een kleinere functionele blaascapaciteit. Nogal eens is er sprake van grote porties urineverlies, tot verlies van de hele plas toe. Dit laatste heeft een dramatisch effect op de emotionele en morele gevoelens van de getroffen personen. Met name bij jonge vrouwen heeft een overactieve blaas forse impact. Het belangrijkste effect van incontinentie op mannen is *het niet meer hebben van controle, terwijl bij vrouwen in het algemeen *het gevoel gedwongen te zijn voorzorgsmaatregelen te nemen* de belangrijkste factor op de ervaren impact van het urineverlies lijkt te zijn (Teunissen 2005).

De kosten voor incontinentiemateriaal bedragen ongeveer $\times$ 300 per persoon per jaar (CvZ: GI Peilingen 2007). Indien geen adequate interventie wordt uitgevoerd is het gebruik van incontinentiemateriaal meestal een blijvende noodzaak. Deze kosten zijn elk jaar terugkerend, terwijl adequate interventies weliswaar aanvankelijk duur zijn maar renderen op langere termijn.

Sociaal-maatschappelijk zijn de kosten nog veel hoger door indirecte kosten vanwege ziekteverzuim op het werk en milieutechnische zaken als het opruimen van incontinentiemateriaal, etc.

De totale economische kosten in Nederland voor alleen al incontinentie absorptiemateriaal werden voor 2006 berekend op meer dan $\times$ 163 miljoen (CvZ: GI Peilingen 2007).

Rationale voor botulinum toxine injecties en SNS

In het geval patiënten onomkeerbare symptomen ontwikkelen was tot voor kort de enige overgebleven behandeloptie een ingrijpende operatieve reconstructie zoals een blaas augmentatie met als doel de blaascapaciteit te vergroten. Bovenop het risico van een grote operatie, zijn complicaties zoals metabole stoornissen en chronische retentie veelvoorkomend terwijl bovendien incontinentie door deze ingrepen niet eens gegarandeerd wordt. Dientengevolge worden deze ingrepen als

laatste optie beschouwd bestemd voor een heel klein gedeelte van de patiënten (Chartier-Kastler 2007). Daarom zijn, na falen van conservatieve therapie, voor het overgrote deel van de OAB patiënten met urine-incontinentie die geen baat hebben gehad van anticholinergica, bekkenfysiotherapie of PTNS, andere meer acceptabele en effectieve behandelopties nodig.

Tegenwoordig zijn implanteerbare neuromodulatie systemen, zoals sacrale neuromodulatie of SNS beschikbaar. Klinische studies suggereren dat SNS aanhoudend effectief is bij een goed geselecteerde patiëntenpopulatie met refractaire OAB, met matige risico's van met de procedure gerelateerde complicaties. SNS lijkt veilig, omkeerbaar en minimaal invasief terwijl de behandeling in principe andere behandelopties niet in de weg staat. Deze therapie kan een effectief alternatief zijn voor meer invasieve technieken. Alhoewel SNS de potentie heeft een goed gevestigde behandeloptie in Nederland te worden, is deze behandeling tot op heden nog niet wijd verspreid. Redenen hiervoor zijn de hoge kosten van het apparaat en de procedure en in het verleden voorkomen van technische problemen (Janknegt et al, 2001). Ook het gebruik van Botulinum Type A (vooral BOTOX®) bij OAB patiënten is bekend. In een paar RCTs zijn bij idiopathische OAB die geen baat hebben gehad van conservatieve therapie hebben de effecten, veiligheid en duurzaamheid onderzocht (Brubaker, 2008; Sahai, 2007). Deze onderzoeken ondersteunen het gebruik van BOTOX® bij idiopathische OAB patiënten.

In de behandeling van OAB vullen SNS, als een minimaal invasieve chirurgische interventie, en botulinum toxine injectie therapie zodoende het gat tussen conservatieve behandeling en uitgebreide invasieve chirurgie. Momenteel is SNS al geregistreerd in Nederland. Voor de indicatie OAB is botulinum toxine injectie therapie tot op heden (nog) niet geregistreerd in Nederland. Daarenboven, het lijkt dat de injecties slechts een tijdelijk effect hebben en daarom elke 6-9 maanden herhaald moeten worden. Om deze redenen lijkt SNS superieur aan botulinum toxine injectie therapie wat betreft effectiviteit en lijkt het veiliger dan de laatste optie. Om onze kennis en inzicht in deze materie te verdiepen willen we de effecten en veiligheid van SNS met botulinum toxine injectie therapie vergelijken bij volwassen patiënten met idiopathische OAB.

Referenties:

Teunissen TAM, Weel van C, Lagro-Janssen ALM. Urinary incontinence in older people living in the community examining helpseeking behaviour. Br J Gen Pract 2005; 55: 776-82.

Health Insurance Board/CVZ. GIPeilingen 2007. Ontwikkelingen genees- en hulpmiddelengebruik; 2008 august. Report No.: nr. 29.

Chartier- Kastler E. Sacral Neuromodulation for treating the symptoms of OAB and non-obstructive UR: >10 years of clinical experience. 2007 BJU International

Janknegt RA, Hassouna MM, Siegel SW, et al. Long-term effectiveness of sacral nerve stimulation for refractory urge incontinence. Eur Urol 2001; 39(1): 101-106

Brubaker L, Richter HE, Visco A, Mahajan S, Nygaard I, Braun TM, Barber MD, Menefee S, Schaffer J, Weber AM, Wei J; Pelvic Floor Disorders Network. Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. J Urol. 2008 Jul;180(1):217-22. Epub 2008 May 21

Sahai A, Khan MS, Dasgupta P. Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial. J Urol. 2007 Jun;177(6):2231-6

Doel van het onderzoek

De primaire doelstellingen van INTACT III zijn:

- 1) om prospectief het effect van sacrale neurostimulatie (SNS te vergelijken met BOTOX® 100 U op basis van de Patient Perception of Bladder Condition (PPBC) vragenlijst (Coyne 2006) en de reductie van urine incontinentie episodes gemeten met het 3-daags mictiedagboek (na week 12 na de (eerste) behandeling, na 6 en 12 maanden na behandeling) bij patiënten met idiopathische OAB met urine-incontinentie van wie de symptomen niet voldoende opgelost zijn met conservatieve therapie, i.e., anticholinergica of bekkenfysiotherapie of PTNS
- 2) om prospectief adverse events/effects van sacrale neurostimulatie (SNS) te vergelijken met BOTOX® 100 U

Metingen worden verricht na week 12 na de (eerste) behandeling, na 6 en 12 maanden na behandeling.

Secundaire doelstellingen van INTACT III

- 1) om prospectief het effect van SNS te vergelijken met BOTOX® 100 U op vermindering van urgency (gemeten met de PPIUS vragenlijst waarbij de perceptie van verminderde aandrang bij de patiënt gemeten wordt, vermindering van frequency (aantal micties/24 u gemeten met het 3-daags mictiedagboek) en reductie van het volume onvrijwillig urineverlies (gemeten met het 3 -daags mictiedagboek),
- 2) om prospectief het effect van SNS te vergelijken met BOTOX® 100 U op de kwaliteit van leven (gemeten met de I-QoL en de impact en ernst van het onvrijwillig urineverlies (gemeten met de PRAFAB vragenlijst (Hendriks 2007),
- 3) om prospectief het effect van SNS te vergelijken met BOTOX® 100 U op de satisfactie van de patiënt gemeten met de "Patiënt satisfactie vragenlijst" en de indruk van de patiënt met betrekking tot vooruitgang (gemeten met de *Behandeling Baat Schaal*) bij patiënten met idiopathische OAB met

urine-incontinentie van wie de symptomen niet voldoende opgelost zijn met conservatieve therapie, i.e., anticholinergica of bekkenfysiotherapie of PTNS.

Metingen worden verricht na week 12 na de (eerste) behandeling, na 6 en 12 maanden na behandeling.

Klinische hypothesen

SNS is effectiever dan BOTOX® 100 U op basis van een verschil tussen de studiegroepen in de proportie van idiopathische OAB patiënten met een positief effect gemeten met de Patiënt Perceptie van de Blaasconditie (PPBC) op meetmoment week 12 na de (eerste) behandeling na 6 en 12 maanden na behandeling.

SNS is effectiever dan BOTOX® 100 U bij de verbetering van de symptomen van idiopathische OAB gemeten als het verschil tussen groepen in de vermindering van episodes van onvrijwillig urineverlies na 6 en 12 maanden na behandeling.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde klinische trial (vergelijking tussen Botox injecties en Sacrale Nerve Stimulation (SNS) voor INTACT III= fase 3 van het model, indien er sprake is van noodzaak voor een invasieve ingreep.

Indien een nieuw informed consent getekend is en aan alle in- en exclusiecriteria voldaan is, kunnen na INTACT II niet succesvolle patiënten (verbetering < 2 categorieën op de PPBC of < 50% minder IEFs) meedoen aan INTACT III (zie Flowchart 1). Het project wordt uitgevoerd in de regio Zuid-Limburg, met deelname van huisartsen en urologen, met ondersteuning op het gebied van onderzoek door het PcCM van het MUMC+.

Het gaat om een mono-centrum, enkelblind, gerandomiseerd, parallelgroup onderzoek om de effecten en de veiligheid te vergelijken van SNS (Groep 1) met een enkele behandeling met BOTOX® (Groep 2) eventueel gevolgd door een tweede en derde behandeling met BOTOX® (Groep 2) bij patiënten met idiopathische OAB met urine-incontinentie wiens symptomem niet voldoende bestreden zijn met conservatieve therapie, i.e., anticholinergica, bekkenfysiotherapie of PTNS.

Na een kwalificatieperiode van 3 tot 6 weken, worden patiënten die voldoen aan de in- en exclusiecriteria gerandomiseerd in één van twee behandelarmen (SNS of BOTOX® 100 U) in een ratio van 1:1 met random permuted blok grootte van 4. Om de behandeltoewijzing te maskeren zal een onafhankelijke onderzoeksassistent een door de computer gegenereerde randomisatielijst en behandeltoewijzing voorbereiden. Indien de patiënt in groep 1 terechtkomt zullen de afdeling urologie en het PcCM van het MUMC+ de SNS uitvoeren, bij allocatie naar groep 2 zullen de botox injecties toegediend worden bij de afdeling urologie van het MUMC+. Patiënten worden gestratificeerd op basis van het aantal urgency urine-incontinentie episodes op baseline, ≤ 9 or > 9 IEFs, genoteerd in het 3-daags mictiedagboek gedurende de kwalificatieperiode.

Omdat er verschillen in onderliggende oorzaken van het gezondheidsprobleem OAB met betrekking tot geslacht kunnen zijn worden patiënten ook op basis van geslacht gestratificeerd.

Patiënten in Groep 2 zijn geschikt voor een tweede en mogelijk derde BOTOX® injectie indien aan alle van te voren gedefiniëerde criteria voor de 2de en de 3de injectie wordt voldaan (zie Sectie 5.9.2.5)..

Eén randomisatie nummer wordt aan elke patiënt toegewezen voor de 1e behandeling en wordt geplakt aan één van de volgende behandelarmen:

A) Groep 1: SNS

B) Groep 2: BOTOX® 100 U (Behandeling 1)/BOTOX® 100 U (Behandeling 2)

Bij patiënten worden regelmatig effecten en veiligheid gemeten tijdens hun visites na afloop van de behandeling, nl. week 15/16 (3 maanden) en week 52 (12 maanden) na de behandeling in beide groepen en in Groep 2 ook tijdens week 24-27 en week 40. In beide groepen is de follow-up 12 maanden. Bij patiënten in Groep 2 worden de effecten en veiligheid van maximaal 3 botox injectie behandelingen gemeten, indien de eerste twee niet succesvol waren (zie Sectie 5.9.2.5 voor kwalificatie voor Behandeling 2 (Botox 2) met een maximale studieduur van 12 maanden (indien de patiënt voldoet aan de criteria voor Behandeling 2 gedurende week 24 en de behandeling (Botox 2) krijgt gedurende week 27 en - indien nodig -voldoet aan de criteria voor Behandeling 3 (Botox 3) gedurende week 51 en de behandeling (Botox 3) gedurende week 52 krijgt).

Totale duur van het hele onderzoek (INTACT I, II & II) is 4 jaar.

Inschatting van te voorziene problemen

Er worden geen grote problemen met betrekking tot de in dit protocol voorkomende diagnostiek en behandeling verwacht. Alle methoden zijn op dit moment gangbare onderzoeks- en behandeltechnieken. Fase 3 is alleen door de randomisatie procedure experimenteel van karakter, en er worden alleen maar metingen op basis van dagboeken en vragenlijsten verricht. Buiten het urodynamisch onderzoek en de cystoscopie, beide reguliere, in het algemeen acceptabele maar invasieve onderzoeksmethoden, zijn vooral de behandeltechnieken in fase 3 invasief van karakter. Op grond van literatuur en uitgebreide expertise in eigen huis worden hierbij geen grote problemen verwacht.

Verdere informatie met betrekking tot de onderzoeksopzet/design van INTACT III, zie Bijlage 20.

Onderzoeksproduct en/of interventie

INTERVENTIE FASE 3 = INTACT III Bij onvoldoende succes binnen de daarvoor geïdentificeerde geprotocolleerde periode volgt fase 3 van de behandeling. De uroloog kiest nu tussen SNS en botox injecties. Binnen het project zal dit betekenen dat er een randomisatie zal plaatsvinden tussen SNS en botox. Indien de patiënt een behandeling met botox injecties loot, zal deze behandeling net als de SNS behandeling in het MUMC

plaatsvinden. Bij opheffen klachten wordt de patiënt nog eens na 6 en 12 maanden geëvalueerd. SNS is een behandeling gericht op het herstel van geselecteerde OAB patiënten (Siegel 2000, Aboseif 2007). Bij deze techniek worden elektrische impulsen met lage intensiteit gegenereerd door een implanteerbare neurostimulator (INS) ook wel implanteerbare pulse generator (IPG), genoemd en via een electrode geleid naar één van de sacrale zenuwwortels (meestal S3) die betrokken zijn bij de controle van de lagere urineweg functies. De behandeling met SNS is gebaseerd op een protocol dat (gedeeltelijk) is ontwikkeld bij de afdeling urologie van het MUMC+. Dit protocol is beschreven in het document "Nieuwe DBC Urologie Neuromodulatie met een geïmplanteerd neurostimulatie systeem voor de behandeling van patiënten met functiestoornissen van de lagere urinewegen" (Messelink et al. 2008). Voor meer detail zie paragraaf "Treatment procedure" en "Intervention" van het INTACT III protocol (Bijlage 20). De neurostimulator wordt geprogrammeerd en ingesteld door een arts door middel van een apparaatje via een magneet. Met behulp van de in de hand gehouden patiënt programmeur kan de patiënt zelf de INS stoppen en weer starten en tevens de amplitudo van de stimulator vergroten of verkleinen. Voordat er een permanente implantatie wordt uitgevoerd wordt eerst een test via een permanente lead (2-fasen procedure) uitgevoerd om vast te stellen of de kandidaat geschikt is of niet voor een permanente implantatie. Deze testfase duurt 1-6 weken. De patiënt kwalificeert zich indien gedurende de testfase er een verbetering van minstens 50% plaatstvindt van variabelen uit het mictiedagboek en symptomen van de lagere urinewegen. De definitieve implantatie vindt plaats door een minimaal invasieve ingreep die in het "dagcentrum" van het MUMC wordt uitgevoerd. Botox injecties Elke eenheid van BOTOX® (Botulinum Toxine Type A) Purified Neurotoxin Complex, (formule nr. 9060X) bevat: 100 eenheden (U) Clostridium botulinum toxine Type A, 0.5 mg albumin (menselijk), en 0.9 mg sodium chloride in een steriele, vacuum-gedroogde vorm zonder condoom. Eén eenheid (U) komt overeen met de gemeten mediaan dosis dodelijk intraperitoneaal (LD50) in muizen. De botulinum toxine injecties worden ook toegediend in het "dagcentrum" van het MUMC +. Een flexibele of stijve cystoscoop kan voor het vastleggen van studiemateriaal met betrekking tot de behandeling gebruikt worden. BOTOX® injecties worden beschouwd als een minimaal invasieve techniek. De uroloog ontvangt één spuit voorgevuld met 10 mL studie medicatie en één spuit voorgevuld met zout van de onafhankelijke medicatie samensteller. De 10 mL studie medicatie wordt toegediend als 20 injecties van elk 0.5 mL. Referenties Bent AE, Gousse AE, Hendrix SL, Klutke CG, Monga AK, Yuen CK et al. Validation of a two-item quantitative questionnaire for the triage of women with urinary incontinence. Obstet Gynecol. 2005;106:767-73 ZonMw final report. The effects of involving a nurse practitioner in primary care for adult patients with urinary incontinence. Programme DoelmatigheidsOnderzoek 2003-2006 Subsidy round round 04, 2008 Faber E, Custers JWH, Berghmans LCM, van Dongen JJAM, Van Groenigen COM, Gruppings-Morel MHM et al. Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraak Incontinentie voor urine. Huisarts Wetensch. 2007;;50:S9-S12 Ref Botox Messelink EJ, Heesakkers JPFA, van Koeveeringe GA, Koldewijn EL. Neuromodulatie met een geïmplanteerd neurostimulatie systeem voor de behandeling van patiënten met functiestoornissen van de lage urinewegen. Dossier Nieuwe DBC Urologie Juni 2008

Inschatting van belasting en risico

De volgende risico's kunnen optreden tijdens de duur van het onderzoek

urine retentie waarvoor CIC nodig is

verhoogd PVR waarvoor CIC interventie nodig is bij de volgende criteria:

**Patient heeft een PVR van ≥ 350 mL (afgezien van symptomen), OF

**Patient heeft een PVR ≥ 200 mL en < 350 mL en de patient heeft daarmee samenhangende symptomen zoals mictieproblemen, gevoel van volheid van de blaas waarvoor naar mening van de onderzoeker CIC nodig is

urineweg infectie (UWI)

Er is sprake van UWI als aan de volgende criteria wordt voldaan, afgezien van symptomen

**positieve urinecultuur met aantal bacteriën $> 10^5$ CFU/mL

**leukocyturia > 5 /hpf

hinder/gevoeligheid/pijn bij locatie tined lead of permanent implantaat bij SNS of infectie/ontsteking op die plekken

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

postbus 5800

6202 az

NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

postbus 5800

6202 az

NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

OAB patiënten geschikt voor SNS en botulinum toxine type A

Ter inclusie in de studie zal de MUMC + uroloog nagaan of de patiënt voldoet aan de volgende criteria tijdens recruitering/assessment:

1. Patiënt, niet succesvol in INTACT I en II of non-responder op conservatieve behandelingen zoals gespecificeerd in INTACT I en op PTNS zoals gespecificeerd in INTACT II, verwezen naar een MUMC+ uroloog
2. schriftelijk informed consent getekend
3. schriftelijke informatie is ontvangen in relatie met privacy gegevens en wetgeving
4. patiënt is man of vrouw met een leeftijd tussen 18 en 75 jaar (Amundsen 2005)
5. patiënt weegt ≥ 40 kg
6. symptomen van idiopathische OAB, in casu urgency, frequency, met urine-incontinentie direct voorafgaand aan de kwalificatieperiode, vastgesteld aan de hand van de anamnese
7. patiënt ervaart gemiddeld 3 episodes van urgentie urine-incontinentie vastgelegd in het 3-daags plasdagboek tijdens de kwalificatieperiode (kwalificatie dag -14 tot start 1e therapiedag)
8. patiënt ervaart urine frequency, gedefinieerd als een gemiddelde van ≥ 8 x plassen/24 uur, i.e., en totaal van ≥ 24 x plassen vastgesteld aan de hand van het 3-daags plasdagboek ingevuld tijdens de kwalificatieperiode die loopt van 14 dagen voorafgaand tot aan de 1e behandeldag.
9. vrouwelijke en potentieel vruchtbare patient heeft een negatieve zwangerschapstest
10. patient heeft een negatief urine-sediment op randomizatedag 1 (voor nitriet, bloed en leukocyten esterase) en, naar mening van de onderzoeker, patiënt heeft geen UTI op dag van behandelingen.
11. in staat zelfstandig onderzoeksvereisten zoals zelfstandig naar het toilet gaan, urine per mictie te verzamelen gedurende 24 uur, mictiedagboeken in te vullen en in staat om alle onderzoeksafspraken naar mening van de onderzoeker na te komen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

OAB patiënten niet geschikt voor SNS en botulinum toxine type A

1. residu na mictie > 100 cc vastgesteld op basis van sonografie of door catheterisatie.
2. aanwezigheid van urineweginfectie (UWI), vastgesteld met urine sticks. (tijdelijk totdat UWI opgeheven is door antibiotica, daarna alsnog potentiële kandidaat)

3. patient heeft OAB (symptomen) van neurologische aard (eg, dwarslaesie, multiple sclerosis, cerebrovascular accident, ziekte van Alzheimer, ziekte van Parkinson, etc).
4. patiënt heeft voornamelijk stress incontinentie naar de overtuiging van de coördinerend onderzoeker, vastgesteld op grond van de anamnese.
5. patient heeft anticholinergics of andere anti OAB medicatie of bekkenfysiotherapie of PTNS als behandeling van OAB symptomen, including nocturia, binnen 3 maanden van randomization/dag 1.
6. patient heeft CIC of verblijfskatheter voor urine-incontinentie.
7. patient heeft behandeling met intravesicale medicatie (eg, capsaicin, resiniferatoxin) gehad binnen 12 maanden voor randomizatie/dag 1.
8. patiënt heeft een verleden of bewijs van enige bekken- of urologische afwijking, blaasoperatie of -ziekte, anders dan "OAB", die de blaasfunctie mogelijk beïnvloeden, inhoudend maar niet beperkt tot:
blaasstenen en/of operatie voor blaasstenen ten tijde van de kwalificatieperiode of binnen 6 maanden voorafgaand aan de kwalificatieperiode
operatie (waaronder minimaal invasieve operatie) binnen 1 jaar na kwalificatie voor: stress urine-incontinentie, baarmoeder verzakking, rectocele, of cystocele
9. patiënt heeft een voorgeschiedenis van interstitiële cystitis, painful bladder syndrome, naar de mening van de coördinerend onderzoeker
10. patient heeft een actieve genitale infectie, anders dan genitale puistjes, noch momenteel noch binnen 4 weken voor de kwalificatie
11. patient heeft een voorgeschiedenis van momentane diagnose blaaskanker of een andere urotheliale maligniteit, en/of heeft een resultaat van niet-onderzochte verdachte urine cytologie. Verdachte afwijkingen van de urine cytologie vereist uitsluiting van urotheliale maligniteit tot genoegdoening van de coördinerend onderzoeker volgens locale praktijk
12. patiënt van mannelijk geslacht met eerdere of huidige diagnose prostaatkanker of een prostaat specifiek antigeen (PSA) niveau van > 10 ng/L bij screening. Bij patienten met een PSA niveau van ≥ 4 ng/L maar ≤ 10 ng/L moet prostaatkanker uitgesloten worden tot genoegdoening van de onderzoeker volgens plaatselijke praktijk
13. er is bewijs dat de patiënt een urethrale of blaasobstructie heeft volgens de coördinerend onderzoeker ten tijde van de kwalificatie of het begin van 1e behandeling.
14. patiënt heeft urine retentie (gehad) of een verhoogd PVR urine volume dat behandeld is bijv. met katheterisatie, binnen 6 maanden voor de kwalificatieperiode. Let op: plasproblemen als resultaat van een operatie die binnen de 24 uur zijn opgelost tellen niet mee voor exclusie.
15. patient heeft een 24-uur total volume geplast urine > 3000 mL, verzameld over 24 opeenvolgende uren gedurende 3-dagen voorafgaand aan randomisatie/dag 1 bijgehouden in het mictiedagboekje.
16. voorgeschiedenis van 2 of meer UWI binnen 6 maanden voor kwalificatie.
17. serum creatinine level $> 2 \times$ boven normaal tijdens de kwalificatie.
18. patient lijdt aan momentane of voorafgaande niet onderzochte haematurie. Patient met een onderzochte haematurie kunnen meedoen aan het onderzoek indien de onderzoeker vastgesteld heeft dat er geen urologische/renale aan de hand is.
19. patient heeft hemophilie, of een andere factor deficiëntie, of een stoornis die bloed diathesis veroorzaakt.
20. patient met antiplatelet, anticoagulatie therapie of medicijnen met anticoagulatie effecten 3 dagen voorafgaand aan randomizatie/dag 1. Let op: Sommige medications moeten

mogelijk langer dan 3 dagen niet ingenomen worden, dit tot klinisch oordeel van de onderzoeker. Verwijs naar Sectie 6.1 Permissible Medications/Treatments for additional details.

21. patient is bekend met een allergie of gevoeligheid voor welke botulinum toxine product dan ook, zoals bijv. Myobloc®, Dysport® or Xeomin® (Allergan Pharmaceuticals 2010), of antibiotica gedurende het onderzoek.

22. zwangere vrouwen, post-partum of die van plan zijn kinderen te krijgen gedurende de onderzoeksperiode of vruchtbare vrouwen die niet kunnen of willen een betrouwbare vorm van anticonceptie gedurende het onderzoek te gebruiken (zie Sectie 6.3).

23. patient doet momenteel mee of heeft juist daarvoor meegedaan aan een andere interventiestudie binnen 30 dagen voorafgaand aan de kwalificatie (of langer indien de lokale omstandigheden daartoe aanleiding geven).

24. de uroloog heeft als eerste voorkeur een behandeling met anticholinergica/antimuscarinics; 6. Eerdere botulinum toxin therapie van welke serotype dan ook voor urologische conditie.

7. Eerdere botulinum toxin therapie van welke serotype dan ook voor non-urologische conditie binnen 12 maanden voor randomisatie/dag 1.

8. Patient heeft immunisatie voor welk botulinum toxin serotype dan ook gehad.

9. Patient heeft voorgeschiedenis of bewijs van enige bekkenbodem of urologische afwijking, blaasoperatie of -ziekte, anders dan *overactieve blaas*, die de blaasfunctie beïnvloedt inhoudend maar niet beperkt tot:

**Blaasstenen en/of blaassteen operatie ten tijde van kwalificatie of binnen 6 maanden voorafgaand aan kwalificatie

**Operatie (met daarbij minimaal invasieve operatie) binnen 1 jaar voor kwalificatie: kwalificatie voor: stress urine-incontinentie, baarmoederverzakking, rectocele, of cystocele.

**momentane of gepland gebruik van implantaat electrostimulatie/neuromodulatie voor de behandeling van urine-incontinentie; gebruik van enig non-implanteerbare electrostimulatie leidt ook tot exclusie.

10. interstitiële cystitis/painful bladder syndrome, naar de mening van de onderzoeker.

11. Patient heeft actuele genitale infectie, anders dan genitale puus, ofwel momentaan of binnen 4 weken voorafgaand aan de kwalificatie periode.

12. voorgeschiedenis of huidige gediagnostiseerde blaas kanker of andere urotheliale kanker, en/of nog niet onderzochte maar verdachte urine cytologische resultaten. Verdachte urine cytologische afwijkingen vereisen uitsluiting van urotheliale kanker tot genoegdoening van de onderzoeker op basis van lokale klinische praktijk.

13. Bij mannen eerdere of huidige prostaat CA of PSA niveau > 10 ng/L bij screening. Bij patienten met PSA >= 4 ng/L but <= 10 ng/L moet prostaat kanker uitgesloten worden tot genoegdoening van de onderzoeker op basis van lokale klinische praktijk.

14. Bewijs van urethrale of blaasuitgang obstructie naar de mening van de onderzoeker tijdens kwalificatie of bij randomisatie/dag 1.

27. Patient heeft een omstandigheid of situatie die naar mening van de onderzoeker een significant verhoogd risico met zich meebrengt, mogelijk de onderzoeksresultaten kan vertekenen of die duidelijk deelname van de patient aan het onderzoek in de weg staat.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Organisatorisch/zorgonderzoek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-11-2012
Aantal proefpersonen:	166
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	sacrale neuromodulatie
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Botulinum Toxin Type A
Generieke naam:	Botulinum Toxin Type A
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2011-001484-50-NL
CCMO	NL36363.068.11