

Farmakoterapi ved urininkontinens og/eller blæretømningsbesvær

Urinblæren og proximale urethra udgør en funktionel enhed, som varetager blærefyldning og -tømmning. Abnorm funktion af blæren og/eller urethra kan være idiopatisk, psykogen eller en følge af uhen-sigtsmæssige drikke- og vandladningsvaner. Abnorm funktion kan også opstå som følge af ændret anatomi, som ved benign prostata-hypertrofi/prostatacancer, cystocele, uterusprolaps, skrumpeblære eller efter operationer.

En stor gruppe vandladningsforstyrrelser skyldes neurogen blæredysfunktion (NBD), som ved dissemineret sklerose, apoplexia cerebri, parkinsonisme eller perifere neuropatier (diabetes mellitus, alkoholisme).

Blære/urethradysfunktion kan medføre ændringer i blærens reser-voirfunktion og/eller blæretømnin-gen (pumpefunktion).

Terminologi

Det Internationale Kontinens-selskab (International Continence Society = ICS) publicerede i 2002 en revideret standardiseringsrapport vedrørende terminologien for de nedre urinvejes funktion og dysfunktion. Fællesbetegnelsen for symptomer på dysfunktion i nedre urinveje er *lower urinary tract symptoms* (LUTS).

LUTS inddeles i symptomer re-laterede til blærens reser-voirfunktion eller til blærens pumpefunktion. Urininkontinens, imperiøs vandladningstrang, hyppig vandladning (pollakisuri) og nykturi er således symptomer på defekt reser-voirfunktion. Symptomer på de-fekt pumpefunktion er slap stråle, fraktioneret vandladning, bugpres-

semiktion, fornemmelse af ufuld-stændig blæretømmning samt akut eller kronisk urinretention.

Overaktiv blære (OAB) er et symptomkompleks karakteriseret ved bydende vandladningstrang (urgency) med eller uden urgein-kontinens, sædvanligvis ledsaget af pollakisuri og nykturi uden tilste-deværelse af infektion, inflamma-tion, organiske eller neurologiske forandringer i de nedre urinvejes funktion. OAB-syndromet ses ved en lang række af de ætiologier til blære/urethradysfunktion, som er anført ovenfor. Kan skyldes ufrivil-lige detrusorkontraktioner i blærens fyldningsfase. Overaktiv blære har dokumenteret signifikant negativ effekt på livskvaliteten, og risikoen for at udvikle OAB-syndromet stiger med alderen med kraftig stigning hos både kvinder og mænd over 40 år.

Et stort amerikansk populations-studie af voksne fandt en præva-lens af OAB på ca. 16% hos mænd og ca. 17% hos kvinder. Trods den høje prævalens formodes mange patienter fortsat at være ubehand-lede, enten fordi de ikke diskuterer vandladningssymptomer med de-res læge eller har den tro/indstil-ling, at OAB-symptomer er en del af den normale aldringsproces, og/eller at der ikke findes effektive be-handlingsmuligheder.

Stressinkontinens skyldes oftest insufficient uretral lukkefunktion fx efter fødsler eller ved descensus af blære eller uterus.

Neurogen blæredysfunktion (NBD) skyldes sygdomme eller læsioner i blærens centrale eller perifere in-nervation som ved apoplexia cerebri, parkinsonisme, dissemineret sklerose eller perifer neuropati (dia-

April 2006

**Farmakoterapi ved
urininkontinens og/eller
blæretømningsbesvær side 1**

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Tlf.: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag, København

Tryk:
Scanprint, Viby J.

ISSN 1600-2555

betes)/nervelæsion (efter fx rectum-amputation).

Farmaka med evidens for klinisk effekt på overaktiv blære

Hovedtransmittersubstansen i blærens parasympatiske innervation er acetylcholin. Antimuskarine farmaka, som virker ved kompetitiv hæmning af de postganglionære receptorer, undertrykker derfor blærens kontraktilitet. Antikolinergika har derfor gennem de sidste 40 år været hjørnестenen i farmakologisk behandling af OAB. Talrige randomiserede, dobbeltblinde undersøgelser har dokumenteret, at de tilgængelige antimuskarine farmaka har beskeden effekt som symptomatisk behandling af OAB.

De primære effektparametre har i langt de fleste studier været antallet af vandladninger per døgn (reduceres med 1-2 i forhold til placebo), antallet af inkontinensepisoder per døgn (reduceres med ½-1 i forhold til placebo) og patientoplevelt symptombedring/symptomfrihed. Sekundære effektparametre har været fund ved cystometri, forekomst af bivirkninger, påvirkning af patientens symptomspecifikke livskvalitet og de økonomiske konsekvenser ved langtidsbehandling. Et nyligt publiceret review af de foreliggende randomiserede placebo-kontrollerede studier af overaktiv blære har konkluderet, at behandlingseffekten af antikolinergika kun er marginalt bedre end placeboeffekten, og at den observerede forskel mellem aktivt lægemiddel og placebo formentlig er af usikker klinisk betydning. Endelig ser det ud til, at effekten af blæretræning versus placebo er af samme størrelsesorden, som fundet i reviewet.

Antikolinergika (antimuskarinika)

Antikolinergika passerer kun i ringe omfang blod-hjernebarrieren og har derfor få bivirkninger (ofte kognitive) fra centralnervesystemet, men derimod udtalte perifere antikolinerge bivirkninger som akkommodationsparese, mundtørhed, takykardi og obstipation. De tilgængelige antikolinergt virkende lægemidler har varierende effekt

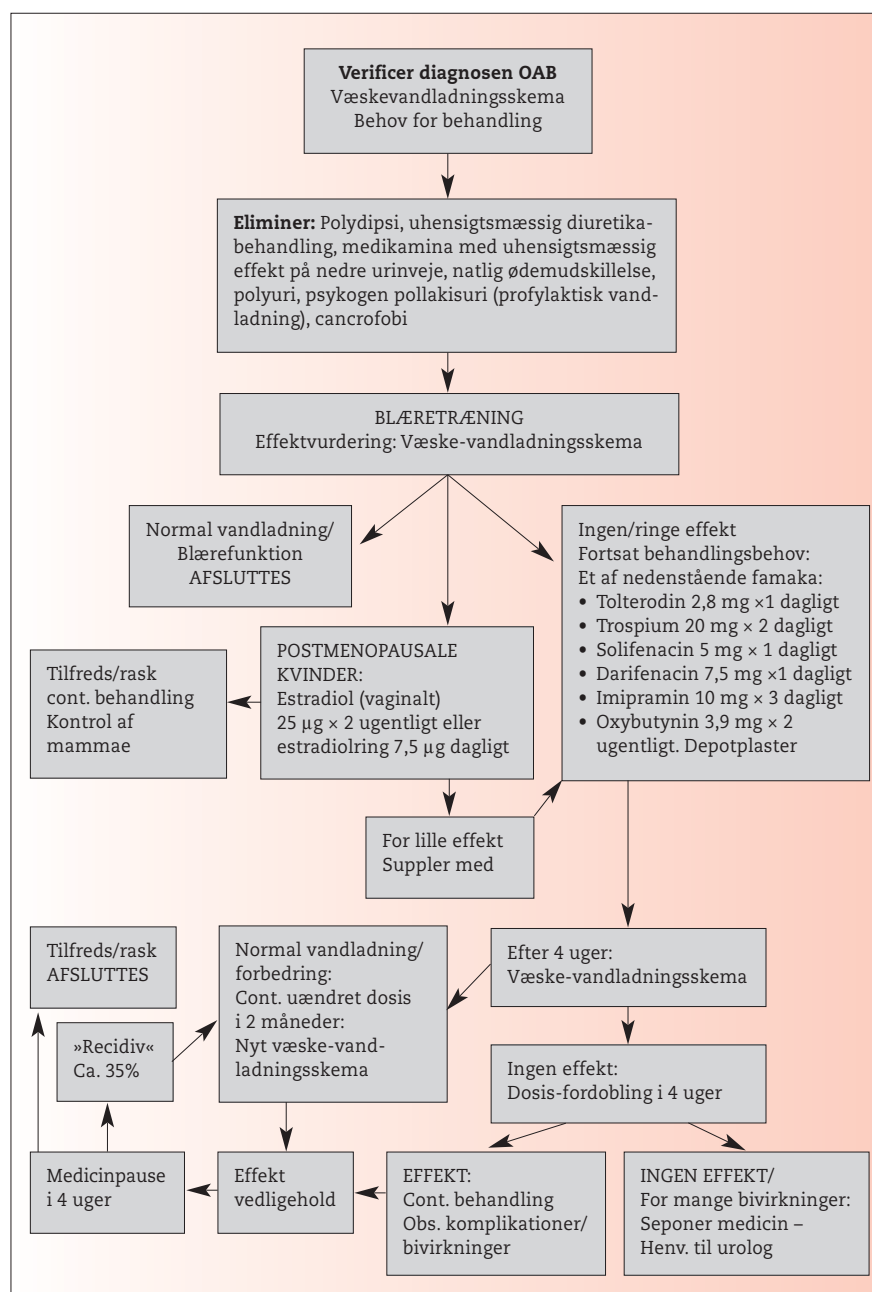
på de forskellige undertyper af muskarinreceptorer med deraf følgende varierende hyppighed af bivirkninger fra mave-tarmkanal, spytkirtler og øjne.

Antikolinergika er kontraindiceret ved akut snærvinklet glaukom.

Evidensniveauet af de i Danmark registrerede antimuskarine farmaka for OAB er højest for tolterodin og trospium, som er de primært rekommanderede lægemidler til behandling af OAB. For de nyere muskarinantagonister (solifenacin og darifenacin) ser det ud til, at effek-

tiviteten er på niveau med/muligvis lidt bedre end tolterodin, om end der kun foreligger få prospektive dobbeltblinde sammenlignende studier af kort behandlingsvarighed (12 uger).

Subjektiv symptomforbedring ved behandling med antikolinergika er registreret i de fleste placebo-kontrollerede studier, om end et dansk studie har vist klar præference for placebo over for behandling med emeproniumbromid, flavoxat eller kombinationsbehandling med begge lægemidler. Valide beregninger af NNT (numbers needed



Figur 1. Evidensbaseret behandlingsalgoritme for farmakoterapi ved overaktiv blære (OAB-bydende vandladningstrang, pollakisuri og nykturi med eller uden urgeinkontinens).

to treat) for antikolinergika ved OAB foreligger ikke i litteraturen.

Mundtørhed er rapporteret hos 25-30 % under behandling med tolterodin, og kun 70 % af patienterne kunne gennemføre behandling i op til 9 måneder.

Glat muskelrelaksantia med antikolinerg virkning

Denne lægemiddelgruppe omfatter oxybutynin og flavoxat. Oxybutynin har sin hovedindikation ved OAB pga. neurogen overaktiv detrusor.

Oxybutynin er behæftet med en høj frekvens af bivirkninger i form af tør mund. Imidlertid kan oxybutynin administreres transdermalt (depotplaster), hvilket har reduceret de systemiske bivirkninger signifikant. Flavoxat doseres 4 gange i døgnet og har en rapporteret terapeutisk effekt tæt på placeboniveau.

Tricykliske antidepressiva

Imipramin har dokumenteret effekt på overaktiv detrusorfunktion samt i behandlingen af enuresis nocturna hos børn.

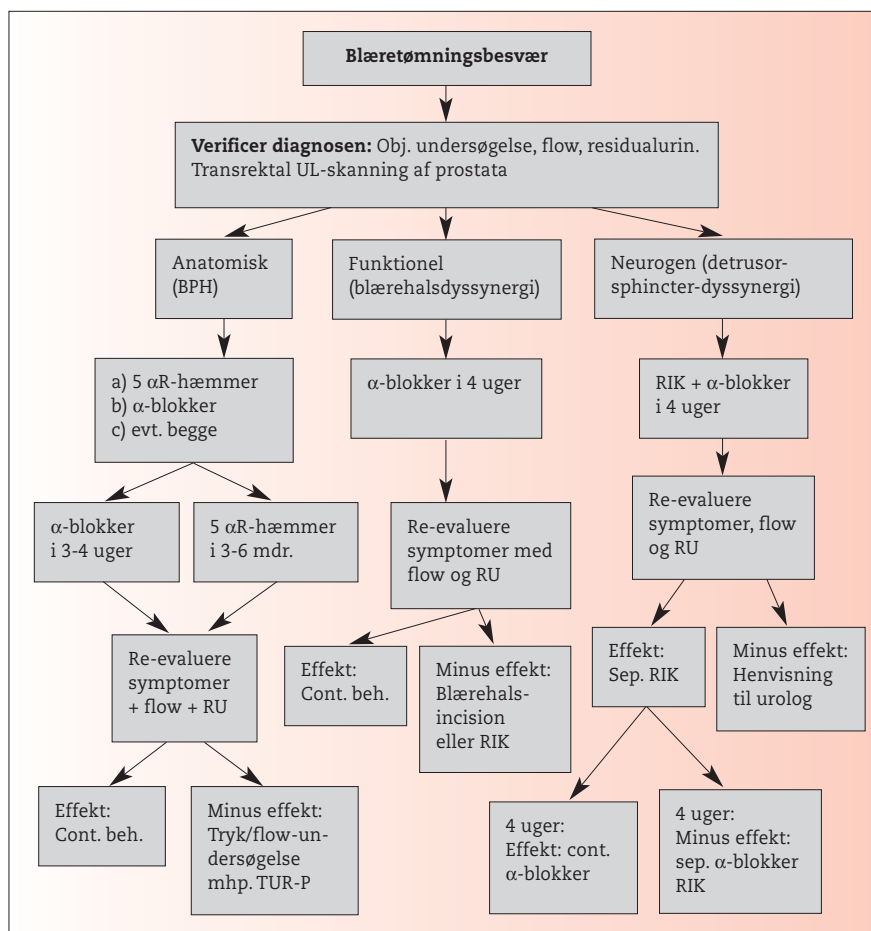
Til OAB-symptomer kan imipramin anvendes i lav dosering, fx 10 mg × 3 dagligt. Højere doser medfører risiko for toksiske kardielle bivirkninger, specielt hos børn.

Antidiuretika

Desmopressin er en langtidsvirkende syntetisk vasopressinanalogue, der kan doseres som nasalspray eller i tabletform. Desmopressin har dokumenteret effekt på nykturi ved dissemineret sklerose og nykturi pga. polyuri. Desmopressin er dokumenteret sikkert ved langtidsbehandling af enuresis nocturna. De væsentligste bivirkninger er hyponatriæmi og væskeretention med vægtøgning.

Morfinpræparater

Morfatropin-Papaverin (MAPP) administreret rektalt (suppositorier) er effektivt ved behandling af blærespasmer/blærekrampe. Hovedindikationsområdet er blærespasmer efter transuretrale indgreb på prostata eller blære. Supp. MAPP fremstilles magistrelt og indeholder:



Figur 2. Evidensbaseret behandlingsalgoritme for farmakoterapi ved LUTS, blæretømningsbesvær og symptomgivende prostatahypertrofi.

Atropin 5 mg, morfin 10 mg, papaverin 40 mg + hårfedt til 2,2 ml. Kan doseres op til 4-6 gange per døgn.

Østrogener

Meta-analyser har vist effekt af østrogenbehandling (østradiol og østriol) på OAB-syndromet hos postmenopausale kvinder sammenlignet med placebo. Lavdosis vaginal administration (vagitorier/vaginalring) har bedre effekt end systemisk behandling.

Farmakoterapi ved stressinkontinens

Den primære behandling af stressinkontinens (SI) hos kvinder og mænd er bækkenbundstræning, submukøs injektion i urethra af fyldstoffer (bulking agents) eller operation.

Østrogenbehandling – systemisk eller lokalt – har ikke vist sig effektivt ved stressinkontinens, men derimod ved lokalsymptomer på østrogenmangel (slimhindeatrofi) og

ved recidiverende urinvejsinfektioner efter menopausen.

Serotonin- og noradrenalin-genoptagelseshæmmere

Duloxetine tilhører denne gruppe farmaka og er også udviklet som antidepressivum. Øget serotonin- og noradrenalinmængde i nervus pudendus' spinale motoriske kerner medfører øget aktivitet og kontraktion af urethras tværstribede lukkemuskulatur. Kan således anvendes ved stress inkontinens, hvor bækkenbundstræning ikke har den ønskede effekt. Duloxetins væsentligste bivirkning er kvalme.

Medicinsk behandling af LUTS, blæretømningsbesvær og symptomgivende prostatahypertrofi

Overaktiv blæresyndromet (OAB) er en belastning i dagligdagen, og derfor ofte den primære årsag til ønske om behandling. Besværet vandladning er et symptom, der

Adressemærkatet er udskrevet
fra Lægeforeningens edb-register.
Adresseændringer m.v. bedes
meddelt til DADL,
Registreringsafdelingen,
Esplanaden 8C,
1263 København K.
(Benyt venligst ændringsmeddelelsen
i Ugeskrift for Læger).

kommer snigende og ikke belaster livskvaliteten i samme grad.

Obstruktive symptomer fra urinvejene er langsom start på vandladningen, slap urinstråle, behov for at bruge bugpressen, fornemmelse af manglende blæretømning og ofte også gentagne urinvejsinfektioner på grund af residualurin.

Behandlingstilbudet afhænger af patientens symptomer og behandlingsønske. Hvis der er påvirkning af nyrefunktionen på grund af dårlig blæretømning, er der indikation for aktiv terapi med kateterisation og eventuelt subakut operation. Ved normal nyrefunktion er de primære undersøgelser væske-, vandladnings- og symptomscore-skema samt objektiv undersøgelse.

Blærehals, prostata og urethras glatte muskulatur indeholder talrige alfa-adrenerge nerver fra den sympatiske innervation. Derfor har behandling med alfa-adrenerg blokering medikamina effekt på obstruktive symptomer og besværet vandladning. Alfa-1 adrenerge blokkere er mere selektive for urinvejene end for andre organer. Alle alfa-adrenerge farmaka har bivirkninger: Hovedpine, hævede slimhinder i næsen, ortostatisk hypotension, asteni og svimmelhed. Retrograd ejakulation kan forekomme ved afslapning af blærehalsen under alfa-adrenerg blokade.

Alfa-adrenerg blokering medikamina

Der foreligger talrige randomiserede undersøgelser af alfa-adrenerge blokkere både i forhold til placebo og indbyrdes. Effekten hos den enkelte patient er ens for de tilgængelige alfa-adrenerge blokkere. Ved effekt på vandladningen, dvs. bedre flow og fornemmelse af bedre blæretømning, indtræder denne inden for 3-6 uger. Bivirkninger er i løbet af denne periode også blevet acceptable for de fleste. Alfuzosin 2,5

og 10 mg og tamsulosin 0,4 mg er i Danmark registreret til behandling af vandladningsgener ved benign prostatahyperplasi.

Undersøgelser har vist, at doxazosin 4 mg og terazosin 2 og 5 mg også har stor effekt på vandladningen. I Danmark er disse ikke registreret til denne indikation, men de benyttes specielt, hvis patienten også har behov for antihypertensiv terapi.

5-alfa-reduktasehæmmere

Et andet medicinsk behandlingsprincip er hæmning af prostatas vækst. Prostatas vækst er afhængig af, at dihydrotestosteron stimulerer proteinsyntesen intracellulært. 5-alfa-reduktase er det enzym, der omdanner testosteron til dihydrotestosteron. I 1992 fremkom 5-alfa-reduktasehæmmeren finasterid, som blokerer omdannelsen af testosteron til dihydrotestosteron. Talrige undersøgelser har vist, at prostata skrumpet under finasteridbehandling, og mange patienter fik bedre vandladning (uroflow), mindre risiko for akut urinretention og mindre behov for kirurgi (NNT på ca. 20). Effekten er størst, hvis prostatas volumen er over 40 cm³. Effekten indtræder først efter 3-6 måneder. Hos 5-10% vil der opstå reversibel nedsat libido og impotens. Der er senere udviklet et nyt præparat – dutasterid – som hæmmer både 5-alfa-reduktase type 1 og type 2, i modsætning til finasterid, der kun hæmmer 5-alfa-reduktase type 1. Den kliniske effekt af dutasterid og finasterid er ens. Behandlingen skal være kontinuerlig for at have effekt.

Kombinationsterapi med alfa-blokker og 5-alfa-reduktasehæmmer

Flere store studier med mere end 3.000 patienter har vist lidt større klinisk effekt af doxazosin og dutasterid i forhold til de enkelte stoffer alene og i forhold til placebo. Behandlingsprincippet er, at man primært giver begge medikamina. Efter 6 måneder seponeres alfa-blokkeren, og 5-alfa-reduktasehæmmerbehandlingen fortsættes.

Hos nogle mænd med LUTS er de irritative symptomer værst, altså overaktiv blæresyndrom. Enkelte undersøgelser har vist, at patienten i disse tilfælde kan have glæde af en kombination af alfa-blokkerbehandling og et antikolinergikum.

Neurogen blæredysfunktion og infravesikal obstruktion

Mænd og kvinder kan som følge af neurologiske lidelser have blære- og sphincterdysfunktion, således at der opstår detrusor-sphincterdyssynergi: Detrusormuskulaturen kontraherer sig samtidig med den uretrale sphincter. Vandladningen præges af meget højt blæretryk og insuffICIENT blæretømning med risiko for nyreskade. Disse patienter kan have glæde af alfa-blokkerterapi – ofte i en lille dosis, fordi de let udvikler hypotension.

Konklusion

Mange af de medikamina, der her er omtalt for blære-urethra-dysfunktion, har tendens til ved langtidsbehandling »ikke at virke mere« eller »virke svagere«. Hvad årsagen er hertil, vides ikke, men det gør det nemt at skifte præparat.

Jens Thorup Andersen, Roskilde Amts Sygehus Roskilde, Urologisk afd.

Steen Walter, Odense Universitetshospital, Urologisk afd. L

Dine patienter kan læse om urininkontinens og blæretømningsbesvær på:

www.medicinmedfornuft.dk