

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

## Farmakologisk behandling af overaktiv blære – hvad skal jeg vælge?

Af Søren Brostrøm, IRF

*Antimuskarinika er første linje ved medicinsk behandling af overaktiv blære, men den kliniske effekt er beskeden, bivirkninger er hyppige, og de færreste patienter kan fastholdes på behandlingen. Behandlingen bør vurderes efter 2-4 uger, og der er stor individuel variation i effekt og bivirkninger. Ved utilstrækkelig effekt eller uacceptable bivirkninger kan præparatskift eller dosisændring forsøges. I daglig klinisk praksis kan man lade sig vejlede af bivirkningsprofil og pris ved valg af antimuskarinika. Et godt førstevalg er tropsiumklorid i den almindelige formulering. Lokal østrogen kan tillægges for yderligere at reducere irritative gener hos postmenopausale kvinder med overaktiv blæresyndrom (OAB) og samtidig urogenital slimhindeatrofi.*

Symptomer fra de nedre urinveje er uspecifikke og kan skyldes forhold både i og uden for de nedre urinveje. Symptomer, der relaterer sig til blærens reservoirfunktion, er: pludselig bydende vandladningstrang (imperiositet, urgency), hyppig vandladning (pollakisuri, frequency), tranginkontinens (urgency urininkontinens, UUI), anstrengelsesinkontinens (stress urininkontinens) og natlig vandladning (nykturi).

### Overaktiv blæresyndrom

Overaktiv blæresyndrom (OAB) er et symptomatisk defineret syndrom med urgency som det dominerende symptom og evt. samtidig pollakisuri, nykturi eller UUI. Definitioner og diagnostiske kriterier for OAB/UUI er omstridte og patofysiologien dårligt belyst. Det er således uklart, om »urgency« (den pludselige, bydende vandladningstrang) skal opfattes som et klart patologisk »enten/eller«-fænomen eller som en del af et kontinuum fra normal vandladningstrang.

OAB er hyppigt forekommende, med estimater fra befolkningsstudier, der tyder på, at omkring hver sjette borger over 40 år kan have det. Stigende alder og kvindeligt køn er risikofaktorer. Urgency og frequency kan være mindst ligeså belastende for patienten som evt. urinlækager.

Der er dårlig overensstemmelse mellem symptomer på overaktiv blære (urgency) og tilsvarende urodynamiske fund (detrusor-overaktivitet). OAB/UUI er som symptomatisk defineret syndrom uden veldefineret patofysiologi med mange mulige konkurrerende årsager: detrusoroveraktivitet, aldersbetinget neuromuskulær degeneration, sensoriske forstyrrelser, postmenopausal slimhindeatrofi eller

urogenital prolaps hos kvinder, prostatahypertrofi hos mænd, uhensigtsmæssige drikke- og vandlandingsvaner etc. Kausal terapi er sjældent muligt ved OAB/UUI, og førstevalgsbehandlingen er derfor oftest konservativ og symptomlindrende.

### Udredning

Alle patienter bør udredes med væskevandladningsskema, urinundersøgelse m.v., jfr. Dansk Selskab for Almen Medicins kliniske vejledning »Nedre urinvejssymptomer hos mænd og kvinder«, 2009. Hos kvinder bør man bl.a. udelukke urogenital prolaps (cystocele m.v.), stress-urininkontinens (anstrengelsesurininkontinens) og udfyldninger i det lille bækken. Hos mænd bør prostatalidelser udelukkes. Hvis nykturi er det dominerende symptom, bør natlig polyuri udelukkes med væskevandladningsskemaet (natvolumen inkl. første morgenvandladning > 1/3 af døgnurinvolumen) og behandles specifikt ved væskerestriktion, diuretika og evt. antidiuretisk hormon.

Justering af væske- og vandladningsvaner bør altid forsøges før medicinsk behandling af OAB. Antimuskarinika er første linje ved medicinsk behandling; mekanismen antages at være en kompetitiv

hæmning af muskarine receptorer på de glatte muskelceller i blærevæggen (detrusor), men central modulation af sensoriske signaler kan også være et led i virkningen.

### Beskeden klinisk gevinst ved antimuskarinika

Der er ikke væsentlig forskel i effekt på OAB-symptomer mellem de antimuskarinika, der findes på det danske marked: Emselex (darifenacin), Toviaz (fesoterodin), Kentera (oxybutynin), Vesicare (solifenacin), Detrusitol (tolterodin) og Spasmo-Lyt (trospiumklorid).

Effekten i forhold til placebo er meget beskeden: metaanalyser viser, at aktiv behandling giver 1-2 færre miktionspr. døgn og ½ færre inkontinensepisoder pr. døgn sammenlignet med placebo. Reduktionen er typisk fra f.eks. 12 til 10 miktionspr. døgn ved aktiv behandling.

Placeboeffekten er betydelig med 41% i placebo grupperne, der rapporterede at være blevet symptomfri eller væsentligt forbedret, og med kun 15% flere (altså 56 %) symptomfri eller væsentlig forbedrede ved aktiv behandling, hvilket modsvarer et »number needed to treat« på 7. Færre end 200 kontinente per 1.000 behandlede kan

således tilskrives farmakologisk behandling. Gevinsten vurderet ved livskvalitetsmål er yderst beskeden.

De fleste patienter ophører med behandlingen. I et dansk studie var det under halvdelen, der fortsat indløste recept på antimuskarinika efter 6 måneder, efter 1 år var det under en fjerdedel og efter 2 år under en tiendedel. Trods dosering to gange dagligt på tom mave kunne flere dog fastholdes på trospiumklorid, hvor 36% holdt ved efter 1 år, 22% efter 2 år og 16% efter 3 år. Den lavere pris på generisk trospiumklorid kan have været medvirkende.

### Bivirkninger er hyppige; fokus på CNS

Bivirkningerne ved antimuskarinika er hyppige og relaterede til antimuskarine receptorers vævsfordeling: hyppigst ses mundtørhed, derudover træghed afføring/obstipation, øjentørhed og akkomodationsbesvær. Det M3-receptorselektive darifenacin (Emselex) synes at have flere gastrointestinale bivirkninger. Transdermal oxybutin (Kentera) er vist at have mundtørhed og obstipation på placebo-niveau, formentlig fordi aktive metabolitter fra first-pass metabolisme undgås, og serumniveau er stabilt over døgnet.

Plasteret tolereres dog dårligt af mange patienter grundet hudgener.

Effekt (og bivirkninger) er dosisrelateret. Dosistitreringsstudier med Emselex (darifenacin), Toviaz (fesoterodin) og Vesicare (solifenacin) har vist, at omkring halvdelen af patienterne efter 2-4 ugers behandling kan fordoble dosis med yderligere reduktion i inkontinensepisoder, men samtidig med markant øgning i bivirkningsfrekvens.

Der er stigende fokus på CNS-bivirkninger ved antimuskarin behandling. Acetylcholin spiller en væsentlig rolle i kognitive funktioner, og det er tilsyneladende svært at opfange CNS-bivirkninger ved de uspecifikke, åbne spørgsmål, der anvendes ved bivirkningsregistrering i de fleste RCTs.

Ved brug af mere specifikke målemetoder som EEG, søvnstudier og kognitive test er der fundet signifikante og væsentlige CNS-påvirkninger ved specielt oxybutin, således sv.t. til 16 års »hjernealdning« i en population af raske ældre forsøgspersoner. Data er primært for oralt administreret oxybutin, der ikke markedsføres i Danmark, men der savnes god evidens for at kunne udelukke CNS-påvirkning ved brug af den transdermale administration.

**Tabel 1.** Antimuskarinika til overaktiv blære

	CNS	Mundtørhed	Træg mave	Vedholdenhed	Interaktioner	Dosistitrering	Pris pr. døgn 1/10-2012
<i>Trospiumklorid</i> (Spasmo-Lyt Depot 60 mg ×1) (Uraplex, Urivesc 20 mg ×2)	☺			☺	☺		10,36 kr. ☺ 6,65 kr.
<i>Oxybutynin TDS</i> (Kentera 3.9 mg/d)	☹	☺	☺	☹			16,34 kr.
<i>Tolterodin ER</i> (Detrusitol R 2.8 mg)							11.96 kr.
<i>Solifenacin</i> (Vesicare 5/10 mg)						☺	13,49 kr. 12,56 kr.
<i>Darifenacin</i> (Emselex 7,5/15 mg)	☺		☹			☺	13,46 kr. 14,38 kr.
<i>Fesoterodine</i> (Toviaz 4/8 mg)						☺	11,15 kr. 11,68 kr.

Centrale kognitive funktioner moduleres fortrinsvist af M1-receptorer, og stoffer med en anden receptorselektivitet kan derfor forventes at have en bedre CNS-profil. CNS-affektion ved de nævnte kognitive test har således ikke kunnet demonstreres ved tolterodin og det M3-højselektive darifenacin (Emselex), hvor evidensen er stærkest for sidstnævnte. Trospiumklorid (Spasmo-Lyt m.v.), som er et hydrofilt stof med beskeden evne til at passere blod-hjerne-barrieren, synes heller ikke at have CNS-bivirkninger.

### Hvad skal jeg vælge?

I betragtning af den beskudne effekt er behandlingen med de nyere antimuskarinika kostbar med udgifter på ca. 12-16 kr. pr. døgn ved anbefalede doser. Der er generelt tilskud til alle præparater. Trospiumklorid (Spasmo-Lyt m.v.) er i den almindelige formulering (ikke depot) som det eneste præparat udsat for generisk konkurrence og sædvanligvis væsentligt billigere.

Alle antimuskarinika med undtagelse af trospiumklorid (Spasmo-Lyt m.v.) undergår hepatisk metabolisme via det CYP-afhængige enzym-system i leveren. Hos en patient med polyfarmaci og interaktionspotentiale kan man derfor med fordel vælge trospiumklorid. I daglig klinisk praksis kan man lade sig vejlede af bivirkningsprofil og pris ved valg af antimuskarinika. I tabellen side 2 angiver ☺, at præparatet er at foretrække, og

☹ angiver, at andre præparater er at foretrække. Et godt førstevalg er trospiumklorid i den almindelige formulering under hensyn til pris, bivirkningsprofil, interaktionspotentiale og vedholdenhed. Ved manglende effekt kan optitrering med solifenacin (Vesicare), darifenacin (Emselex) eller fesoterodin (Toviaz) forsøges. Ved obstipationstendens bør skiftes fra darifenacin (Emselex). Ved udtalt mundtørhed kan oxybutin-plaster (Kentera) forsøges, men patienten skal informeres om den store risiko for hudgener.

Der er stor individuel variation i effekt og bivirkninger. Ved utilstrækkelig effekt eller uacceptable bivirkninger kan præparatskift eller dosisændring forsøges. Da både effekt og bivirkninger ses inden for de første 2-4 ugers behandling, er der ikke grund til at fortsætte et givet behandlingsregime længere end dette. Ved behandlingssvigt efter forsøg med dosistitrering af to eller flere antimuskarinika kan patienten henvises til urogynækologisk eller urologisk specialafdeling med henblik på udredning og behandling, hvor bl.a. urodynamisk undersøgelse, intravesikal injektion af botulinumtoksin eller sakral neuromodulation kan tilbydes.

### Andre farmaka

Flavoxat (Urispadol) har været markedsført til blærespasmer siden 1972, men evidensen er mangelfuld, og det frarådes derfor.

Lokal østrogen kan reducere urgency hos postmenopausale kvinder med OAB og samtidig urogenital slimhindeatrofi. Tre mindre studier har vist effekt i samme størrelsesorden som antimuskarinika på de irritative gener (urgency), men ikke på urinlækager. Et randomiseret studie med tilføjelse af estriol vaginalcreme (Ovestin) til tolterodin (Detrusitol) hos postmenopausale kvinder med OAB fandt, at adjuverende lokal østrogen gav en yderligere reduktion af vandladningsfrekvens og forbedring af den sygdomsspecifikke livskvalitet, sammenlignet med tolterodin alene. Effekten var dog beskeden, ca. ½ færre miktion pr. døgn.

Lokal østrogenbehandling anbefales ved irritative gener hos postmenopausale kvinder med OAB og samtidig urogenital slimhindeatrofi, og behandlingen bør fortsættes mindst 3-6 måneder for sikker effekt. Der er formentlig ikke forskel på effekt og sikkerhed for de forskellige lokale østrogenpræparater, og man kan lade sig vejlede af pris og administrationsmåde ved præparatvalg.

Ovestin er håndkøbslægemiddel, men patienten kan ved receptudlevering sikres klausuleret tilskud (til pensionister og ved forandringer i vulva og vagina forårsaget af nedsat eller ophørt østrogenproduktion).

### Referencer og habilitet

Se artiklen på [www.irf.dk](http://www.irf.dk).

**Tabel 2.** Lokale østrogenpræparater.

Præparat	Administrationsmåde	Dosering	Pris pr. døgn. 1/10-2012
Ovestin (estriol 1 mg/g)	Vaginalcreme	Dagligt i 14 dage, herefter 2 gange ugentligt	2,05 kr.
Ovestin (estriol 0,5 mg)	Vagitorier	Dagligt i 14 dage, herefter 2 gange ugentligt	1,84 kr.
Vagifem(17β-estradiol 25 µg /10 µg)	Vaginaltabletter	Dagligt i 14 dage, herefter 2 gange ugentligt	2,88 kr. (25 µg) 3,96 kr. (10 µg)
Estring	Vaginalindlæg	Skiftes hver 3. måned	4,98 kr.

## Ny vejledning fra Sundhedsstyrelsen om ordination af antibiotika

af Tove Rønne, Sundhedsstyrelsen

Sundhedsstyrelsen har udsendt en vejledning om ordination af antibiotika. Vejledningen træder i kraft 15. november 2012 og kan findes ved at søge 'antibiotika' på [www.sst.dk](http://www.sst.dk) eller [www.retsinformation.dk](http://www.retsinformation.dk).

Tidligere har antibiotikaordination baseret sig på ekspertanbefalinger, fx antibiotikavejledningen i [medicin.dk](http://medicin.dk), retningslinjer fra de videnskabelige selskaber og lokale instrukser mv. Dette skal også være tilfældet fremover, dog med overholdelse af dels nogle generelle regler for antibiotikaordination, dels reglerne for tre specielle antibiotika, som Sundhedsstyrelsen særligt ønsker at målrette – og om muligt begrænse – brugen af.

Formålet med vejledningen er at forebygge udvikling af antibiotikaresistens, samt at kritisk vigtige antibiotika forbeholdes alvorligt syge eller kun bruges, hvor der ikke er alternativer. Da sygdomsmønstret og de diagnostiske muligheder i primær- og sekundærsektor er meget forskellige, gælder dette også for reglerne i de to sektorer. Dog indledes vejledningen med et generelt regelsæt, der gælder for alle lægers ordination af antibiotika.

For primærsektoren gælder bl.a. følgende:

- Carbapenemer må ikke ordineres i primærsektoren
- Fluorokinoloner bør kun anvendes efter mikrobiologisk diagnostik, når

andre midler ikke kan anvendes. Vejledningen nævner nogle ganske særlige tilfælde, hvor behandling med fluorokinoloner kan iværksættes, inden prøvesvaret foreligger

- Cefalosporiner bør kun anvendes efter mikrobiologisk diagnostik, når andre midler ikke kan anvendes. Behandlingen kan iværksættes inden prøvesvaret foreligger, hvis patienten er gravid, har penicillinallergi og behandlingskrævende infektion

Vejledningen er blevet til i et samarbejde med en arbejdsgruppe under Det nationale Antibiotikaråd, og det er hensigten at udbygge vejledningen i takt med resistensudviklingen.

## Tilskud til flere opioider bortfalder til marts

Af Dorte Glintborg, IRF

Den 4. marts 2013 mister en række opioider det generelle tilskud. Nogle vil fremover have klausuleret tilskud. Der er dog som altid mulighed for at søge enkelttilskud.

Blandt de hyppigst anvendte opioider, som mister det generelle tilskud, er visse depotkapsler og depottabletter med tramadol, Ketogan samt depotplastre med buprenorfin (Norspan, Transtec). Dog vil de to laveste styrker af Norspan (5 og 10 µg/time) fremover have generelt klausuleret tilskud til patienter med »opioidkrævende kroniske smerter, hvor

behandling med orale smertestillende lægemidler med generelt tilskud ikke er mulig«. I praksis: Skriv kun »tilskud« på recepten, hvis patienten ikke er i stand til at sluge en depottablet. I alle andre tilfælde (og indikationen fortsat er aktuel): Forsøg at skifte til oral behandling – med mindre helt særlige forhold taler imod.

Rotation mellem forskellige opioider og formuleringer er ikke lige let for alle. Derfor har IRF udarbejdet to vejledninger heri: en vejledning i, hvordan man skifter fra buprenorfin depotplaster til fentanyl depotplaster

eller oral morfin, samt en vejledning i, hvordan man skifter fra Ketogan til morfin – alternativt nedtrapper Ketogan, hvis indikationen ikke længere er aktuel.

IRF's to vejledninger er i oktober udsendt sammen med brevet om tilskudsændringerne fra Sundhedsstyrelsen og kan downloades fra [www.irf.dk](http://www.irf.dk)

På [www.laegemiddelstyrelsen.dk](http://www.laegemiddelstyrelsen.dk) kan du se, hvilke lægemidler der fortsat har tilskud efter den. 4. marts 2013.