

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

Farmakologisk behandling af overaktiv blæresyndrom – hvad skal jeg *nu* vælge?

Af Louise Størling Hedegaard*, Anders Rune Lander* og Jon Trærup Andersen*

Definition

Overaktiv blæresyndrom (OAB) er et symptomatisk defineret syndrom med *pludselig, bydende vandladningstrang* (*urgency*) som det dominerende symptom. Som ledsagesymptomer kan ses:

1. hyppig vandladning (pollakisuri),
2. natlig vandladning eller
3. urininkontinens i forbindelse med *urgency*-episoderne (*urgency*-inkontinens).

Diagnosen forudsætter udelukkelse af infektion, inflammation og organiske eller neurologiske forandringer i de nedre urinveje og bækken.

Det har været opfattelsen, at OAB skyldes ufrivillige sammentrækninger af detrusormusklen i blærens fyldningsfase (detrusoroveraktivitet), men specielt hos kvinder er der ringe sammenhæng mellem OAB-symptomer og samtidigt fund af detrusoroveraktivitet ved urodynamisk undersøgelse. Definitiv skelnes mellem OAB og detrusoroveraktivitet, hvor sidstnævnte er en urodynamisk diagnose.

*) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

Forekomst og lægemiddelforbrug

I en stor interviewundersøgelse blandt næsten 20.000 personer i fem forskellige lande er der vist en forekomst af OAB på 11,8% og en stigende forekomst med alderen. Forekomsten er vist flere gange at være ens blandt mænd og kvinder, men kvinder har hyppigere inkontinens i forbindelse med OAB, end mænd har.

I 2015 blev knap 43.000 personer i Danmark behandlet med lægemidler mod OAB; ca. en fjerdedel af disse var over 80 år gamle, og ca. halvdelen var i gruppen af 65-79-årige. Generelt er 60% af de behandlede kvinder. Forbruget er steget i takt med, at nye lægemidler er blevet introduceret på det danske marked.

Diagnose og differentialdiagnoser

Patienten henvender sig typisk med et eller flere generende symptomer fra nedre urinveje. En grundig anamnese og et væske-vandladnings-skema må bidrage til at klassificere symptomerne, og det er vigtigt at skelne OAB-symptomerne fra symptomer på stressinkontinens, overløbsinkontinens eller natlig polyuri (natvolumen inkl. første morgenvandladning $>1/3$ af døgnurinvolumen).

Andre tilstande, fx postmenopausal slimhindeatrofi eller urogenital

prolaps hos kvinder og prostatahypertrofi hos mænd, kan ligeledes medføre *urgency*, inkontinens, pollakisuri og nykturi, og det samme gør sig gældende for uhensigtsmæssige drikke- og vandladningsvaner.

For at stille diagnosen OAB skal man, jf. definitionen ovenfor, udelukke infektion, inflammation og organiske eller neurologiske forandringer i nedre urinveje og bækken. Til dette benyttes udredningsalgoritmen fra Dansk Selskab for Almen Medicins vejledning »Udredning og behandling af nedre urinvejssymptomer hos mænd og kvinder«, se Tabel 1.

Udredningen foregår i langt de fleste tilfælde i almen praksis, og urodynamisk undersøgelse indgår ikke rutinemæssigt i udredningen. Er der samtidig faresymptomer, såsom uforklaret hæmaturi, hurtig udvikling af symptomer (1-2 måneder), urinvejsinfektion (UVI) eller forhøjet koncentration af prostataspecifikt antigen (PSA) hos mænd, urinretention, udfyldning i det lille bækken (kvinder) eller suspekt prostata, henvises patienten til urolog/gynækolog.

Behandling

Non-farmakologisk behandling

Man bør altid indlede behandlingen

med non-farmakologiske tiltag, hvor korrektion af uhensigtsmæssige væske-vandladnings-vaner er central. Ved *urgency*-inkontinens i forbindelse med OAB kan kvinder have effekt af bækkenbundstræning.

Farmakologisk behandling

To typer lægemidler er godkendt til behandling af *urgency*-inkontinens, hyppig vandladning og imperiøs vandladningstrang hos patienter med OAB:

1. Blæreselektive, antikolinerge lægemidler: *tolterodin* (fx Detrusitol Retard), *tropiumchlorid* (fx Uraplex og Spasmolyt Depot), *solifenacin* (Vesicare), *fesoterodin* (Toviaz), *darifenacin* (Emsalex), *oxybutynin* (Kentera depotplaster)
2. β_3 -agonisten *mirabegron* (Betmiga).

Begge typer lægemidler virker *blære-relaxerende* ved hhv. blokade af de parasympatiske signaler til urinblæren og en stimulation via de sympatiske receptorer i urinblæren.

Antikolinergika til overaktiv blæresyndrom

Effekt

I metaanalyser er det vist, at de antikolinerge lægemidler (*tolterodin*, *tropiumchlorid*, *solifenacin*, *fesoterodin*, *darifenacin* og *oxybutynin*) har meget sammenlignelig, om end begrænset, effekt. Sammenlignet med placebo reduceres antallet af inkontinensepisoder i gennemsnit med under een og antallet af vandladninger og *urgency*-episoder med hver en pr. døgn (se Tabel 2). *Baseline*-værdierne for disse tre parametre varierer fra studie til studie, men typisk har patienterne i studierne 2-6 inkontinensepisoder og 10-12 vandladninger pr. døgn.

Bivirkninger

De typiske bivirkninger ved disse lægemidler er relateret til den antikolinerge virkning og er mundtørhed, akkomodationsbesvær og gastrointestinale gener. Hyppigst er mundtørhed, som ses hos op til en fjerdedel.

Tabel 1. Udredningsalgoritme i almen praksis hos hhv. mænd og kvinder med nedre urinvejssymptomer.

Mænd	Undersøgelser	Kvinder
X	Væske-vandladningsskema	X
X (DAN-PSS)	Symptomscoringsskema	X (ICIQ)
X	Urin: blod, leukocytter, nitrit, glukose	X
X	S-kreatinin	
X	S-PSA (formål og konsekvens diskuteres med patienten)	
X	Palpation af abdomen (tumorer og blæredæmpning)	
X (prostatastørrelse, symmetri, konsistens, tumorer, obstipation)	Rektaleksploration/gynekologisk undersøgelse	X (slimhindeatrofi, genitalprolaps, tumorer i det lille bækken, obstipation, knibekraft)
X	Måling af residualurin	(X)

DAN-PSS = Dansk Prostata Symptom Scoringsskema; ICIQ = *International Consultation on Incontinence Questionnaire*; PSA = prostataspecikt antigen.

Hos nogle få procent ses de alvorligere bivirkninger som døsigthed, svimmelhed og konfusion grundet blokade af de parasympatiske signaler i CNS. CNS-bivirkninger er dog sjældnere for *tropiumchlorid*, *tolterodin* og *darifenacin*, som er vandopløselige stoffer, der vanskeligt krydser den intakte blod-hjerne-barriere. Herudover binder *darifenacin* sig vanskeligt til muskarinreceptorerne i CNS, hvilket også reducerer CNS-relaterede bivirkninger. Ældre og patienter med CNS-lidelser (specielt demens) vil være mere tilbøjelige til at udvikle CNS-bivirkninger og er samtidig mere sårbare overfor disse, som fx ved fald.

Darifenacin giver hyppigere obstipation end de øvrige antikolinergika, hvilket kan forværre symptomerne ved OAB.

I kliniske studier er det vist, at de antikolinerge lægemidler i terapeutiske doser ikke forårsager klinisk relevant QT-forlængelse. De antikolinerge lægemidler er kontraindicerede ved urinretention, ukontrolleret snævervinklet glaukom og myasthenia gravis.

Interaktioner

Traditionelt har man anbefalet *tropiumchlorid* til behandling af OAB ved polyfarmaci hos patienten, idet stoffet udskilles uomdannet renalt og derfor ikke er involveret i interaktioner via CYP-systemet. Der er derfor sjældent risiko for interaktioner med patientens øvrige medicin.

For både *tolterodin*, *darifenacin*, *solifenacin*, *fesoterodin* og *oxybutynin* er der risiko for interaktioner via CYP-systemet, og deres omsætning kan derfor påvirkes af lægemidler som eksempelvis *verapamil*, *carbamazepin*, *rifampicin*, *phenobarbital*, *phenytoin*, *fluoxetin* samt makrolidantibiotika, proteasehæmmere og svampemidler (*ketoconazol*, *itraconazol* og *terbinafin*).

Tolterodin er imidlertid vist kun at have interaktionspotentiale hos de ca. 7% af befolkningen, som er CYP2D6-poor metabolizers, og som samtidig får lægemidler, som hæmmer CYP3A4 (såsom makrolidantibiotika, svampemidler og proteasehæmmere). Dvs. at *tolterodin* for alle

praktiske formål også er anvendeligt hos patienter med polyfarmaci og interaktionsrisiko.

Samtidig administration af andre lægemidler med antikolinerge egenskaber (fx tricykliske antidepressiva, antipsykotika og visse antiparkinsonmidler) bør over-vejes nøje, da dette kan medføre mere udtalte bivirkninger (fx forstoppelse, mundtørhed, urinretention, døsigthed, svimmelhed og konfusion).

Specielt hos ældre bør man være opmærksom på det samlede antikolinerge »load« fra patientens medikamina, da ældre har større risiko for at udvikle bivirkningerne.

Antikolinergika kan derudover nedsætte virkningen af lægemidler, der stimulerer motiliteten af mave-tarm-kanalen, fx *metoclopramid*.

Mirabegron

Effekt

Mirabegron er en β_3 -agonist, og godkendelsesstudierne viste, at *mirabegron* i sammenligning med placebo reducerer antallet af inkontinensepisoder med 0,4 pr. døgn (*baseline* 0,3-16,7 pr. døgn), antallet af vandladninger med 0,6 pr. døgn (*baseline* 6,7-25,7 pr. døgn) og antallet af *urgency*-episoder med 0,6 pr. døgn (ingen oplysninger om *baseline*), se Tabel 2.

Bivirkninger

De hyppigste bivirkninger ved behandling med *mirabegron* er takykardi, UVI, svimmelhed, hovedpine og gastrointestinale gener. Grundet tilfælde med alvorlig hypertension hos patienter i behandling med *mirabegron* er dette stof kontraindiceret ved højt blodtryk (systolisk blodtryk ≥ 180 mmHg og/eller diastolisk blodtryk ≥ 110 mmHg), og blodtrykket skal måles før behandlingsstart og monitoreres jævnligt. Mundtørhed er forekommende på placeboniveau. I kliniske studier er det vist, at *mirabegron* i terapeutiske doser ikke forårsager klinisk relevant QT-forlængelse.

Boks. Lægemedelanbefaling: Farmakologisk behandling af overaktiv blæresyndrom.

1. valg: tolterodin (fx Detrusitol Retard)

Afprøv 4-8 uger og vurder effekt og bivirkninger. Seponer, hvis patienten har uacceptable bivirkninger eller utilstrækkelig effekt.

2. valg: mirabegron (Betmiga)

Afprøv 4-8 uger og vurder effekt og bivirkninger. Seponer og overvej henvisning af mænd til urologisk og kvinder til gynækologisk udredning, hvis der er uacceptable bivirkninger eller utilstrækkelig effekt.

Generelt savnes langtidserfaring med *mirabegrons* bivirkningsprofil.

Interaktioner

Da der er risiko for øget koncentration af *digoxin* ved samtidig behandling med *mirabegron*, bør S-digoxin monitoreres.

Opsummering

I Tabel 2 gives et overblik over effekten, hyppigste bivirkninger og prisen for et døgn behandling med de antikolinerge lægemidler og *mirabegron*.

Som det fremgår af ovenstående gennemgang samt Tabel 2, har både de antikolinerge lægemidler og *mirabegron* beskeden effekt på symptomerne ved OAB.

Effekten er sammenlignelig alle præparaterne imellem, men bivirkningsprofil og interaktionspotentialer varierer lidt indenfor gruppen af antikolinerge lægemidler og en del, når de antikolinerge lægemidler sammenlignes med *mirabegron*. Samlet set må *mirabegron* siges at have en mere attraktiv bivirkningsprofil end de antikolinerge lægemidler, mens stoffer som *trospiumchlorid* og *tolterodin* har en attraktiv interaktionsprofil.

Der er stor prisforskel på lægemidlerne, og *mirabegron* placerer sig i den dyre ende med en pris på ca. 13 kr. pr. dag, jf. Tabel 2. Det billigste præparat er *tolterodin* med en pris på ca. 2 kr. pr. dag. Nogle præparater (*solifenacin*, *fesoterodin* og *darifenacin*) findes i to styrker. Da det er depottabletter, kan tabletterne ikke deles, og prisen pr. dag kan således ikke nedbringes ved at udskrive den høje dosis og dele tabletten. Alle præparater har aktuelt ge-

nerelt tilskud, men Medicintilskuds-nævnet revurderer i øjeblikket området. Der blev i 2015 udbetalt godt 85 mio. kr. i tilskud til lægemidler mod OAB. To præparater (*solifenacin* og *mirabegron*) tegner sig for 80% af det udbetalte tilskud – to præparater, som ikke har bedre effekt end de øvrige, men som koster ca. seks gange så meget som det billigste præparat.

Lægemedelanbefaling

Non-farmakologiske tiltag bør afprøves, før farmakologisk behandling iværksættes.

Hvis der vurderes at være behov for farmakologisk behandling, anbefales det billigste præparat, *tolterodin*, anvendt som førstvalg hos en nydiagnosticeret patient med OAB i almen praksis. Der vurderes ikke at være tilstrækkelig gevinst, hverken i forhold til effekt eller bivirkninger, ved anvendelse af de dyrere præparater som førstvalg.

Tolterodin har effekt i samme størrelsesorden som de øvrige præparater, bivirkningsprofilen er acceptabel, og præparatet har ringe interaktionspotentialer og giver sjældent CNS-bivirkninger, så der er væsentlige fordele ved at anvende dette præparat.

Det anbefales at afprøve lægemidlet i 4-8 uger og herefter vurdere effekt og bivirkninger. Er der utilstrækkelig effekt eller uacceptable bivirkninger, anbefales seponering. Ved fortsat behandlingsønske, anbefales *mirabegron* som andetvalg.

Mirabegron har ikke nødvendigvis bedre effekt, men forventeligt en bedre bivirkningsprofil end de antikolinerge lægemidler.

Udebliver effekten fortsat, eller skulle der være uacceptable bivirkninger, seponeres behandlingen, og patienten henvises evt. til udredning og behandling hos gynækolog (kvinder) eller urolog (mænd).

Korrespondance

korresponderende forfatter er Louise Størling Hedegaard: louisestoerling@gmail.com

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt forfatterens habilitetserklæringer på www.irf.dk

IRF's Stormøde 2017

Ved vi nok om virkningen af medicin til ældre mennesker? Det spørgsmål var til debat, da IRF den 8. februar inviterede til Stormøde i Bella Centeret i København. Dagen bør på spændende oplæg og en livlig debat med bl.a. professor Rudi Westendorp fra Center for Sund

Aldring på Københavns Universitet, Mirjana Saabye fra Ældresagen og klinikere fra flere specialer. Læs mere om Stormødet på vores hjemmeside www.irf.dk.

Tabel 2. Oversigt over effekt, hyppigste bivirkninger og pris for mirabegron, og antikolinerge lægemidler til OAB.

Indholdsstof (præparatnavn) Type	Reduktion i forhold til placebo			Hyppigste bivirkninger (placebo), %	Anbefalet døgndosis og pris pr. 4. januar 2017
	Urgency-episoder pr. dag	Vandladninger pr. dag	Inkontinens-episoder pr. dag		
Anticholinergika					
Tolterodin (fx Detrusitol Retard)	1,1	0,8	0,4	Mundtørhed: 23,4 (7,7)	4 mg: 1,92 kr.
Trospiumchlorid (fx Uraplex)	1,2	1,1	0,8	Mundtørhed: 20-33 (6,5) Obstipation: 7-9,5 (3,8)	2×20 mg: 6,78 kr.
Trospiumchlorid depot (fx Spasmolyt Depot)	1,0	0,8	0,6	Mundtørhed: 8,7-12,9 (4,6) Obstipation: 4,6-9,4 (1,8)	60 mg: 9,60 kr.
Solifenacin (Vesicare)	5 mg: 1,3 10 mg: 1,6	5 mg: 1,0 10 mg: 1,3	5 mg: 0,8 10 mg: 0,8	Mundtørhed: 11 (5 mg)-22 (10 mg) (4)	5 mg: 11,43 kr. 10 mg: 12,43 kr.
Fesoterodin (Toviaz)	4 mg: 0,8 8 mg: 1,3	4 mg: 0,8 8 mg: 0,9	4 mg: 0,8 8 mg: 1,1	Mundtørhed: 28,8 (8,5)	4 mg: 12,57 kr. 8 mg: 14,00 kr.
Darifenacin (Emselex)	7,5 mg: 1,7 15 mg: 1,5	7,5 mg: 1,3 15 mg: 1,1	7,5 mg: 0,8 15 mg: 1,5	Mundtørhed: 20,2 (7,5 mg)-35 (15 mg) (8-9) Obstipation: 14,8 (7,5 mg)-21 (15 mg) (5,4-7,9)	7,5 mg: 7,42 kr. 15 mg: 10,29 kr. 2 plastre pr. uge: 17,06 kr./dag
Oxybutynin (Kentera depotplaster)	Ej oplyst	0,5	0,6 0,6	Reaktioner på applikationsstedet: 23,1 (ej oplyst) Mundtørhed: 8,6 (5,3)	
Selektiv β_3-agonist	0,6	0,6	0,5	Mundtørhed: 2,8 (2,6) Hypertension: 5,9 (7,7)	50 mg: 12,78 kr.
Mirabegron (Betmiga)					