

## Legemidler i praksis

# Behandling av overaktiv blære-syndrom

Overaktiv blære-syndrom er ein symptombasert tilstand der dei viktigaste elementa er hyppig og sterk trong til vannlating, med eller utan samtidig urinlekkasje. Det finst no fleire medikament som kan nyttast ved tilstanden i tillegg til blæretreningsprogram. Effektane av medikamenta har vore omdiskuterte. Det ligg no føre ferske behandlingstilrådingar frå ein internasjonal konsensuskonferanse. Det er truleg liten klinisk forskjell på dei alternative legemidla som er tilgjengelege i Noreg.

*Oppgitte interessekonflikter:*

Se til slutt i artikkelen

Se også kunnskapssprøve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

### Steinar Hunskaar

steinar.hunskaar@isf.uib.no  
Seksjon for allmennmedisin  
Institutt for samfunnsmedisinske fag  
Universitetet i Bergen  
Kalfarveien 31  
5018 Bergen

Overaktiv blære som klinisk term er ganske nytt og fanst knapt i litteraturen før 1990, men var brukt som eit omgrep knytta til funn av kontraksjonar i detrusormuskelen ved urodynamiske undersøkingar. I tilknytning til utvikling av nye legemiddel såg ein sterkt aukande omtale i litteraturen, frå nesten ingen i 1995 til 50–60 artiklar årleg registrerte i Medline etter 2002. Det er interessant at det var legemiddelindustrien som definerte omgrepet i starten, vanlegvis knytta til inklusjonskriteria i kliniske studiar. Typisk vart overaktiv blære definert som ein kombinasjon av hyppig vannlating (oftast > 8–10 gonger i døgnet) og sterk vannlatingstrong (urgency).

Først i 2002 tok International Continence Society (ICS) i bruk omgrepet og definerte det i sin terminologistandard (1). ICS tek utgangspunkt i sterk trong til vannlating (urgency) som det sentrale symptomet i definisjonen: «Urgency, med eller utan samtidig

urinlekkasje, vanlegvis med hyppig vannlating (frequency) og nokturni, kan omtalast som overaktiv blære-syndrom, urge syndrom eller urgency frequency syndrom.» Denne definisjonen er vid og kan ikkje brukast direkte i epidemiologiske eller kliniske studiar. Det har òg vist seg vanskeleg å utvikle kliniske registreringsmetodar for sterk vannlatingstrong (urgency).

Symptoma kan indikere detrusoroveraktivitet ved urodynamisk undersøking, men kan også skuldast andre dysfunksjonar i nedre urinvegar. Definisjonen byggjer også på at infeksjon og andre sjukdommar er utelukka. I mange tilfelle vil ein ikkje kunne påvise patologiske tilhøve ved vidare undersøkingar.

### Epidemiologi

Fordi overaktiv blære-syndrom er eit kriteriebestemt symptomkompleks, vil prevalensen vere heilt bestemt av og variere etter kriteriane brukte i den enkelte studien. Både nokturni, subjektivt oppfatta sterk trong og hyppig vannlating er prevalente tilstandar i befolkninga, utan at dei nødvendigvis skal oppfattast som sjukdommar eller behandlingstrengande.

Stewart og medarbeidarar (2) undersøkte prevalensen i USA ved telefonintervju av 5 204 personar. Definisjonen var > 3 episodar med urgency siste månad, og i tillegg vannlatingfrekvens > 8 eller påverka væskeinntak, reisemønster eller toalettbesøk, samt eventuelt urgeinkontinens. Dei fann ein prevalens på 16 %, sterkt aldersavhengig, lik hos begge kjønn, stigande frå om lag 7 % i aldersgruppa under 35 år til meir enn 30 % hos dei over 75 år. Av dei med overaktiv blære-syndrom hadde 55 % av kvinnene urininkontinens mot berre 16 % av mennene. Milsom og medarbeidarar (3) undersøkte prevalensen i Europa hos 16 776 personar over 40 år i Frankrike, Italia, Spania, Storbritannia, Sverige og Tyskland. Definisjonen var minst ein av:

- Frekvens > 8 eller/og nokturni ≥ 2
- Unormal sterk vannlatingstrong (urgency)
- Urgeinkontinens

Trass i ulik definisjon var deira funn nærast identiske med resultatene i den amerikanske studien, litt overvekt av kvinner i alderen opptil 60 år, deretter overvekt av menn, og ingen forskjell mellom nasjonane.

### Diagnostikk

Allmennpraktikarar kan ta hand om tilstanden. Diagnosen er sannsynleg ved typisk

sjukehistorie, eventuelt støtta av miksjonsliste. Ved overaktiv blære-syndrom er det normal status ved gynekologisk/rektal undersøking, normal urinstrimmel og ingen varselteikn i form av hematuri, symptom på obstruksjon, smerter eller andre symptom eller teikn på nevrologisk, systemisk eller lokal sjukdom. Ved urininkontinens av urge- eller blandingstype kan ytterlegare utgreiing vere indisert seinare (4). Urodynamisk undersøking er ikkje naudsynt.

### Legemiddel ved overaktiv blære-syndrom

Målet med farmakologisk behandling er å dempe symptoma (5). Val av legemiddel blir ein balansegang mellom effekt, biverknader og vilje til å bruke medikament over lang tid. Dei mest brukte medikamenta er no muskarinreseptorantagonistane (tab 1). Dei blokkerer effektivt acetylkolinaktiviteten i blæra og er mest aktive i fyllingsfasen, sjølv om det da er liten aktivitet i kolinerge nerveendar. Det er ingen klinisk relevant effekt på kontraksjonsevna ved vannlating, men urinretensjon førekjem.

Muskarinreseptorane er delt inn i fem subtypar, M<sub>1</sub>–M<sub>5</sub>, og ein har prøvd å utvikle legemiddel med mest mogeleg blæreselektivitet for å unngå biverknader. I detrusormuskelen er det mest M<sub>2</sub> (2/3) og M<sub>3</sub> (1/3), men det er M<sub>3</sub> som betyr mest for kontraksjonen. M<sub>1</sub> og M<sub>3</sub> er også til stades i spyttkjertlar og gir biverknader i form av tørr munn, frå auga kan det oppstå akkomodasjonsproblem (M<sub>3</sub>/M<sub>2</sub>) og andre kjende antikolinerge effektar oppstår i andre organ. Det er per i dag lite dokumentasjon på at reseptorselektivitet hos medikamenta påverkar effekten på blæresymptoma. Alle medikament av denne typen bør brukast med varsemd hos eldre på grunn av auka eliminasjonstid, auka fare for interaksjonar og risiko for påverknad av kognitiv funksjon. Studiar av eldre pasientar viser li-

### ! Hovudbodskap

- Overaktiv blære-syndrom er eit symptomkompleks med hyppig og sterk trong til vannlating, med eller utan urgeinkontinens, som kan utredast og behandlast i allmennpraksis
- Blæretrening og muskarinreseptorantagonistar i kombinasjon bør vere behandlingssmessig førsteval

**Tabell 1** Legemiddel ved overaktiv blære-syndrom. Gradering av dokumentasjon og styrken på tilrådingane er basert på 3rd International Consultation on Incontinence, 2004 (6)

Legemiddel	Dokumen-tasjon for effekt <sup>2</sup>	Tilrå-ding <sup>3</sup>
<i>Muskarinreseptor-antagonistar</i>		
Atropin <sup>1</sup> , hyoscyamin <sup>1</sup>	3	C
Darifenasin <sup>1</sup>	1	A
Solifenasin <sup>1</sup>	1	A
Tolterodin <sup>1</sup>	1	A
Trospium	1	A
<i>Andre, samansette</i>		
Oksybutynin	1	A
Propiverin	1	A
Imipramin <sup>1</sup>	3	C

<sup>1</sup> Preparat registrerte i Noreg i april 2005  
<sup>2</sup> Kvalitetsgradering av evidens  
 1. Systematisk analyse av randomiserte kontrollerte studiar, metaanalysar, gode randomiserte, kontrollerte studiar  
 2. Kohortstudiar med god kvalitet, randomiserte kontrollerte studiar med lågare kvalitet  
 3. Systematisk analyse av pasientkontroll-studiar eller fleire gode pasientkontroll-studiar  
<sup>3</sup> Gradering av tilrådingar  
 A Evidensgrad 1. Sterk tilråding  
 B Evidensgrad 2 eller 3. Moderat tilråding  
 C Evidensgrad 4. Svak tilråding, spesielle indikasjonar

kevel at medikamenta vanlegvis vert godt tolererte.

Dei best dokumenterte medikamenta er darifenasin, oksybutynin, solifenasin og tolterodin (6). Alle er prøvd ut i fleire gode randomiserte, kontrollerte studiar. Tolterodin har ikkje subtypeselektivitet, men blir omtalt som å ha funksjonell selektivitet for urinblæra framfor spyttkjertlane, basert på eksperimentelle studiar in vivo. Darifenasin og solifenasin er M<sub>3</sub>-selektive, den første har i tillegg svært lang halveringstid (50 timar). Oksybutynin har meir blanda effektar, mellom anna lokalanestetisk og kalsiumblokkerande, men det er truleg effekten på muskarinreseptorane som er klinisk viktige.

Utfallsmål i kliniske studiar har vanlegvis vore subjektiv reduksjon av symptom, talet på vannlatingar, talet på lekkasjeepisodar, blærevolum ved første trong til vannlating og maksimalt blærevolum. Studiane viser stort sett statistisk signifikante effektar på alle eller dei fleste av desse variablane.

**Debatt om klinisk effekt og utfallsmål**

I april 2003 publiserte *BMJ* ein metaanalyse av 32 kliniske studiar av antikolinerge legemiddel sin effekt på overaktiv blære-syndrom (7), basert på eit Cochrane-oversikt (8). Artikkelen sin konklusjon var at sjølv om effektane av legemidla var statistisk signifikante, var dei absolutte endringane små, bortsett frå biverknadsfrekvensen, og det var grunn til å stille spørsmål om effektane var

klinisk signifikante. Analysen viste ein reduksjon av lekkasjeepisodar og vannlatingar på 0,6 per dag og auke av blærevolum på 52 ml ved første blærekontraksjon. Tørr munn vart rapport av 37% av dei som fekk aktivt medikament mot 15% av dei som fekk placebo, men det var ingen forskjell i frekvensen av seponering på grunn av biverknader (6%). Det vart også påpeikt at langtidsoppfølgingar manglar.

Artikkelen vekte stor oppsikt og vart mykje diskutert, ikkje minst i legemiddelindustrien, som hadde opparbeidd ein stor marknad for medikamenta. Fleire nye, dyre utviklingsprogram pågjekk og kunne vere trua. Kritikken mot analysen gjekk dels på at også eldre og meir ureine preparat var tatt med i analysen, men også på at utfallsmåla ikkje var dei mest relevante for pasientane, sjølv om dei var nytta i studiane. Resultata virka også paradoksale, fordi opne studiar har vist at pasientane er ganske nøgde med legemidla, og at dei som har respons, bruker dei over lang tid.

Også på den vitenskaplege sida har ein sett ei vridning av fokus; meir vekt på måling av subjektive variablar som livskvalitet og utforskning av kva som er dei viktige resultatmåla for pasienten. Det synes som om det er *urgency* som er det sentrale symptomet og som driv behandlingstilviljen, heilt i tråd med ICS sin definisjon. Det har likevel vore vanskeleg å utvikle gode spørsmål eller valide måleinstrument for dette symptomet, trass i stor vitenskapleg aktivitet på området.

**Tilrådd behandlingsstrategi**

Det finst ingen objektive kriterium for å definere ein pasient med overaktiv blære-syndrom sin trong for behandling (9). Den sterke vannlatingstrongen er truleg det sentrale symptomet, og personar med dette og andre uttalte symptom har redusert livskvalitet og oppfattar symptoma som plagsomme. Nokre pasientar treng likevel berre enkel utgreiing og deretter god informasjon om tilstanden som ein så kan observere kortare eller lengre tid. For dei som ønskjer behandling, har blæretrening (4) dokumentasjon for effekt hos begge kjønn og i alle aldrar (6, 10). Blæretrening byggjer på prinsippet om å halde igjen vannlatingstrongen, og må ikkje forvekslast med trening av bekkenbotnen. Ein bør gje nøye informasjon til pasienten og hyppig oppfølging er naudsynt for god effekt. Blæretrening og muskarinreseptorantagonistar (tab 1) i kombinasjon gir ekstra effekt og bør vere det tilrådde førsteval. Det er få samanliknande studiar av medikamenta, men på den norske marknaden kan darifenasin, solifenasin og tolterodin reknast som klinisk likeverdige (tilrådingsstyrke A). Behandlinga kan brukast over lang tid, og det er ikkje kjent at det vert toleranseutvikling for den terapeutiske effekten.

Pasienten bør til kontroll etter nokre veker for samtale om effekt og biverknader. Medikamentet bør seponerast ved manglande ef-

fekt eller uakseptable biverknader. Tilvising til urolog er aktuelt ved varselsymptom eller -funn, dersom allmennpraktikaren er usikker på diagnose eller behandling, eller ved dårleg respons på behandling.

**Oppgitte interessekonflikter:** Forfattaren har mottatt honorar, reisestøtte og/eller forskingsløyvingar frå Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Pfizer og Yamanouchi.

**Litteratur**

- Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61: 37–49.
- Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003; 20: 327–36.
- Milsom I, Abrams P, Cardozo L et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87: 760–6.
- Hunskår S. Overaktiv blære. I: Hunskår S, red. *Allmennmedisin*. 2. utg. Oslo: Gyldendal Akademisk, 2003: 580.
- Andersson K-E. The overactive bladder: pharmacologic basis of drug treatment. *Urology* 1997; 50 (suppl 6A): 74–84.
- Abrams P, Cardozo L, Khoury S et al, red. *Incontinence*. 3rd International Consultation on Incontinence. 3 utg. Plymouth: Health Publication, 2005.
- Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G et al. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 841–4.
- Hay-Smith J, Herbison P, Ellis G et al. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (4): CD003781.
- Hashim H, Abrams P. Drug treatment of overactive bladder. *Drugs* 2004; 64: 1643–56.
- Burgio KL. Influence of behavior modification on overactive bladder. *Urology* 2002; 60 (suppl 1): 72–6.