

BUDSKABER

Overaktiv blæresyndrom

(urgency og urge-inkontinens)

– overvej indikationen for farmakologisk behandling

På baggrund af den beskedne effekt og de potentielle bivirkninger bør indikationen for farmakologisk behandling overvejes nøje. Ved fortsat indikation overvej valg af lægemiddel, idet der er store prisforskelle.

Effekten af de forskellige præparater i denne gruppe er stort set ligeværdig, dette gælder også Betmiga.

Første valg er nonfarmakologisk behandling (blære og/eller bækkenbundstræning).

Overvej derfor pausering af farmakologisk behandling og vurder herefter den fortsatte indikation.

Hvis man vælger farmakologisk behandling:

- 1. valg: Solifenacin (fx Vesicare) eller tolterodin (fx Detrusitol Retard), der begge har generelt tilskud. Pr 6.11.2019 er solifenacin billigst.
- 2. valg: Mirabegron (Betmiga, β_3 -agonist), der er dyrere og har klausuleret tilskud. Mirabegron anvendes ved manglende effekt, kontraindikation eller uacceptable antikolinerge bivirkninger til solifenacin og tolterodin.
- Forud for farmakologisk behandling bør foretages 3 døgns væske-vandladningsskema og gives almene råd om væskeindtag og toiletvaner
- Effekten af de forskellige præparater i denne gruppe er begrænset men stort set ligeværdig, dette gælder også Betmiga. Der er gennemsnitligt en effekt svarende til 0,6 færre vandladninger/døgn og et fald på 0,5 inkontinensepisoder/døgn overfor placebo
- Solifenacin og tolterodin er antikolinerge og har antikolinerge bivirkninger fx mundtørhed, obstipation, urinretention, sløret syn, takykardi, svimmelhed, døsighed og kognitiv påvirkning. Hos ældre ses øget faldtendens
- Mirabegron har ikke antikolinerge bivirkninger, men risiko for takykardi og muligvis hypertension

Rent praktisk

- Antikolinergika, såvel som mirabegron, kan umiddelbart seponeres/skiftes til et andet præparat
- Overvej indikationen nøje. Det anbefales at følge op på behandlingen efter 4 uger og herefter regelmæssigt. Ved længerevarende behandling anbefales opfølgning hver 6.-12 måned . Det bør overvejes at pausere behandling cirka tre uger årligt med henblik på vurdering af fortsat behov.
- Ved anlæggelse af permanent kateter bør behandlingen seponeres
- Bivirkningerne ved de antikolinerge præparater kan reduceres ved at dosere til natten
- De antikolinerge præparater er kontraindiceret ved bl.a. urinretention og ukontrolleret snærvinklet glaukom
- Mirabegron er kontraindiceret ved svær, ukontrolleret hypertension



UDDYBENDE INFORMATION

PRÆPARATER, DOSERING OG PRISER

Lægemiddel	Virkning	Dosis	Tilskudsstatus	Pris pr. dag/kr. (06.11.2019)
Solifenacin (Vesicare)	Antikolinergikum	5-10 mg x 1	Generelt, uklausuleret	0,68
Tolterodin (Detrusitol retard)	Antikolinergikum	4 mg x 1	Generet, uklausuleret	4,30
Mirabegron (Betmiga)	β3-agonist	50 mg x 1	Klausuleret	11,47
Oxybutynin depotplaster (Kentera)	Antikolinergikum	1 plaster x 2 ugentligt	Klausuleret	17,02
Darifenacin (Emselex) Fesoterodin (Toviaz) Tropium (Uraplex) Tropium Depot (Spasmolyt depot)	Antikolinergikum		Ikke tilskud	

Virkningsmekanisme

Der findes overordnet 2 typer af lægemidler til behandling af overaktiv blæresyndrom – de antikolinerge midler og en β3-agonist. De antikolinerge midler blokerer acetylcholinaktiviteten i blæren og hæmmer dermed aktiviteten af detrusormusklen. Præparaterne har varierende selektivitet for de forskellige receptor-undertyper, hvilket kan have betydning for bivirkningsprofilen [1,2]. β3-agonisten stimulerer β3-adrenoceptorer i blæren og virker relaksierende på den glatte blæremuskulatur (blæretømningsfasen hæmmes ikke) [1].

Indikation

Farmakologisk behandling af overaktiv blæresyndrom med imperiøs vandladningstrang (urgency), ofte ledsaget af pollakisuri, nykturi og/eller urgency-inkontinens [3].

Effekt

Der mangler direkte sammenlignende studier til sammenligning af effekten af de forskellige antikolinerge midler og mirabegron [4]. Det vurderes, at der ikke er klinisk relevant forskel i effekten af de forskellige midler, og der er generelt beskeden effekt på hårde endepunkter [4]. I gennemsnit ses et fald på 0,5 inkontinensepisoder/døgn ift. placebo (hos patienter med ≥ 3 inkontinensepisoder/døgn), og et fald på 0,6 vandladninger/døgn (hos patienter med ≥ 8 vandladninger/døgn) [4].

Blæresymptomernes påvirkning af patienternes livskvalitet måles på forskellige skalaer, og effekten af den farmakologiske behandling er generelt moderat men med stor variation

mellem patienter. På en skala fra 0-100 sås en placebokorrigeret forbedring på henholdsvis 3,5 point (tolterodin) og 4,7 point (mirabegron) efter 12 ugers behandling [8].

Bivirkninger

For de antikolinerge midler ses mundtørhed (hos op mod 25 % [5]), obstipation, sløret syn og urinretention. Sjældnere ses CNS bivirkninger i form af svimmelhed, døsighed og kognitiv påvirkning (herunder forværring af demens). Hos de ældre, der er særligt følsomme for CNS bivirkningerne, ses erfaringsmæssigt øget faldtendens. Bivirkningerne kan reduceres ved at dosere til natten.

De antikolinerge midler er kontraindiceret ved bl.a. urinretention og ukontrolleret snærvinklet glaukom [2].

For mirabegron ses GI gener, takykardi, hovedpine, svimmelhed og urinvejsinfektioner. Sjældnere er set stigning i BT samt mundtørhed.

Mirabegron er kontraindiceret ved svær, ukontrolleret hypertension [3].

Generelt er der ikke stor forskel i bivirkningerne mellem de forskellige antikolinerge præparater. Solifenacin, darifenacin og fesoterodin er ikke vist at forårsage kognitiv påvirkning. Desuden krydser tolterodin og tropium teoretisk ikke blodhjerne-barrieren [3]. Plaster med oxybutynin giver mindre mundtørhed (men til gengæld ofte hudirritation) [3]. Solifenacin 10 mg giver muligvis mere mundtørhed og obstipation end tolterodin 4 mg [9].



Farmakokinetik og interaktioner

Trospium er det eneste af disse stoffer, der udskilles uomdannet renalt. Depot trospium (Spasmo-lyt depot) anbefales derfor ikke ved GFR <30 ml/min. Trospium skal indtages en time før måltid, hvilket kan påvirke compliance [3].

De øvrige præparater metaboliseres i leveren via CYP enzymerne (overvejende CYP2D6 og CYP3A4). Deres nedbrydning kan derfor påvirkes af andre lægemidler (fx duloxetin, makrolider og svampemidler) [2].

Anvendelse af tolterodin er dog kun problematisk hos de få personer, der er langsomme CYP2D6-omsættere (7 % af befolkningen). Hos disse anbefales samtidig behandling med potente CYP3A4 hæmmere ikke (fx makrolider, svampemidler og HIV proteasehæmmere) [2].

For solifenacin gælder, at der ved samtidig behandling med potente CYP3A4 hæmmere, skal anvendes en lav dosis (5 mg dagligt) [2]. Mirabegron er en moderat hæmmer af CYP2D6, hvilket kan være problematisk ved kombination med bl.a. TCA, SNRI, flere antipsykotika og metoprolol (som metaboliseres via CYP2D6) [3].

Kombination af antikolinerge blærespasmolytika med andre lægemidler med antikolinerg effekt (fx tricykliske antidepressiva, sederende antihistaminer, antipsykotika og antikolinerge parkinsonmidler) øger risikoen for bivirkninger (fx konfusion hos ældre og urinretention hos mænd med prostatahypertrofi) [2,3,10].

Praktisk omkring behandlingen

På baggrund af den beskedne effekt og de potentielle bivirkninger bør indikationen for farmakologisk behandling overvejes nøje. Opfølgning bør foregå efter 3-4 ugers behandling med en individuel vægtning af effekt overfor bivirkninger og overvejelse om seponering [3]. Ved manglende effekt eller forekomst af bivirkninger kan dosisændring eller præparatskift evt. forsøges med opfølgning efter yderligere 4 uger [3]. Ved effekt bør behandlingen revurderes hver 6.-12. måned. Det bør overvejes at pausere behandling cirka tre uger årligt med henblik på vurdering af fortsat behov [11]. Følsomheden for bivirkninger må forventes at ændre sig med stigende alder, komorbiditet og skrøbelighed [6].

Behandlingsvalg ved behov for farmakologisk behandling:

1. valg: Solifenacin eller tolterodin, der begge har generelt tilskud.

2. valg: Mirabegron, der er dyrere og har klausuleret tilskud. Mirabegron anvendes ved manglende effekt, kontraindikation eller uacceptable antikolinerge bivirkninger til solifenacin og tolterodin.

Forbrug

Udgifterne til blærespasmolytika steg indtil 2016, men er siden faldet med ca. 5 % årligt. De seneste 12 måneder havde regionen en udgift på 13,7 mio. kr. i tilskud til lægemidler mod overaktiv blæresyndrom. Ca. halvdelen af personerne behandles med mirabegron. I godt halvdelen af tilfældene startes patienterne op i almen praksis. De resterende startes op på sygehusene (i høj grad på urologiske – og i mindre grad på gynækologiske afdelinger). Knap 20 % af de nyopstartede patienter er > 80 år.

Indsats på hospitalerne

Mange patienter opstarter deres behandling med lægemidler til behandling af overaktiv blæresyndrom på hospitalet. Derfor er det besluttet i Klinikforum, at der også skal tilrettelægges en indsats på hospitalerne på området.

REFERENCER

- [1] Overaktiv blære. Lægehåndbogen. Citeret 06.11.2019
- [2] www.produktresumé.dk Citeret 06.11.2019
- [3] Pro.medicin.dk. Citeret 06.11.2019
- [4] Litteraturgennemgang foretaget af Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, oktober 2016. Kan fremvises på foranledning.
- [5] Rationel Farmakoterapi, nr. 2 Feb 2017. Farmakologisk behandling af overaktiv blæresyndrom – hvad skal jeg nu vælge?
- [6] Overactive bladder. www.uptodate.com. Citeret 06.11.2019
- [7] Urinary incontinence in women: the management of urinary incontinence in women. NICE Guideline. 2015. Citeret 06.11.2019 www.nice.org.uk
- [8] Khullar V, Amarenco G et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. Eur Urol. 2013 Feb;63(2):283-95.
- [9] Maman K. et al. Comparative Efficacy and Safety of Medical Treatments for the Management of Overactive Bladder: A Systematic Literature Review and Mixed Treatment Comparison. EUROPEAN UROLOGY 65 (2014) 755–765
- [10] Rationel Farmakoterapi, nr. 11, Dec 2017. Antikolinerge lægemidler og »antikolinerg belastning« – en praktisk tilgang
- [11] National Klinisk Retningslinje. Urininkontinens hos kvinder. Sundhedsstyrelsen. 2016



Dokumentet er udarbejdet af repræsentanter fra Klinisk Farmakologisk Afdeling, AUH, farmaceuter fra Medicinteamet og praktiserende læger.

Det faglige indhold er godkendt i de relevante specialist-grupper og Den Regionale Lægemiddelkomité



INSPIRATION

Overaktiv blæresyndrom (urgency og urge-inkontinens) – overvej indikationen for farmakologisk behandling

Du kan få overblik over dine patienter i din praksis via journalsystemets statistikprogram (se vejledning).

Når du har overblik over dine patienter i denne gruppe, kan du ved at gennemgå disse finde de patienter, hvor behandlingen skal revurderes.

Mulige ideer til indkaldelse af patienter

- Via brev
- Via telefon
- I forbindelse med receptfornyelse
- I forbindelse med anden kontakt med patienten.

Overvejelser i forbindelse med konsultation

- Hvem har startet behandlingen og hvornår?
- Vurder effekt og fortsat indikation
- Vurder evt. bivirkninger
- Læg plan for eventuel fortsat behandling og opfølgning, herunder seponering eller medicinomlægning. Ved gennemførte konsultationer afregnes efter gældende regler.

