

# Antikolinerg behandling versus ikkemedicinsk behandling af overaktiv blæresyndrom hos voksne

## Gennemgang af Cochrane-review

Professor Jørgen Nordling

Herlev Hospital, Urologisk Afdeling

Mange lider af vandladningsproblemer, der kan give sig udtryk i meget forskellige symptomer såsom natlig vandladning, slap stråle, efterdryp, urininkontinens osv. Med den stigende forståelse af patofysiologien ved funktion og dysfunktion af de nedre urinveje er det diagnostiske system paradoksalt nok blevet mere og mere baseret på symptomer. Dette skyldes som det tidligere meget betegnende er blevet sagt, at: *the bladder is a bad witness*, eller sagt med andre ord, at forskellige patofysiologiske mekanismer resulterer i de samme vandladningssymptomer, hvorfor man ikke fra symptomerne kan sige noget om de bagvedliggende årsager. Samtidig mangler vore diagnostiske metoder (især urodynamiske undersøgelser) høj sensitivitet og specificitet, hvorved den diagnostiske udredning bliver både besværlig og usikker.

En af de diagnoser, der er blevet et resultat af denne udvikling, er overaktiv blæresyndrom eller OAB karakteriseret ved symptomet *urgency* [1], der er defineret som en bydende, pludselig vandladningstrang, der er vanskelig at udskyde. Da dette symptom kan ses ved mange andre tilstande såsom infravesikal obstruktion, benign prostatahyperplasi eller blærebetændelse er diagnosen afgrænsning flydende, selv om der i definitionen er taget højde for »fravær af anden indlysende årsag«.

Behandlingen af OAB bliver derfor empirisk, og behandlingsresultaterne er ofte svære at sammenligne på grund af forskelle i udvælgelsen af patientgrundlaget. Cochrane-samarbejdet har meget prisværdigt forsøgt at se på, hvilken evidens der er for de mange forskellige behandlingstilbud, der er til patienter med OAB. Der er tidligere publiceret Cochrane-reviews om, hvorvidt antikolinerg behandling er bedre end ingen behandling/placebo [2], hvorvidt antikolinergika er bedre end anden medicin [3], og hvorvidt forskellige antikolinergika har forskellig effekt.

### Hovedresultater

I dette *review* sammenlignes de mest almindelige konservative behandlinger som blæret træning, bækkenbundstræning og elektrostimulation med medicinsk behandling med antikolinergika. De vigtigste resultater af denne sammenligning er, at medicinsk behandling gav bedre resultater end blæret træning,

og at kombinationen af antikolinergika og blæret træning gav bedre resultater end den enkelte behandling alene, selv om effekten af at lægge blæret træning oven i antikolinergika ikke var statistisk signifikant. Ca. en tredjedel havde bivirkninger i form af tør mund ved behandling med antikolinergika.

### Styrke og svagheder

Cochrane-analysers konklusioner er baseret på grundlag af artikler, hvori der stilles meget store krav til inklusion og metode. Dette betyder ofte, at der ikke kan drages konklusioner, fordi evidensen er for svag. Dette er i sig selv en vigtig information, der kan give behandlingssystemet mulighed for at fravælge dyre behandlinger uden evidens for effekt. Ulempen er, at patienter med ofte svært invaliderende lidelser efterlades i et behandlingsmæssigt tomrum.

### Kliniske og videnskabelige perspektiver

I denne artikel accepteredes 13 artikler med i alt 1.770 patienter. Umiddelbart lyder det rimeligt, men da sammenligningerne indeholder mange undergrupper, der ikke kan slås sammen, bliver resultatet magert. Således er der i dag fem antikolinergika markedsført på indikationen OAB, men disse præparater er forskellige i kemisk gruppe (kvartære og tertiære ammoniumforbindelser) og i dosering (hurtig versus langsom absorption eller plaster). Behandling med disse sammenlignes med blæret træning, bækkenbundstræning, elektrostimulation og kirurgi. Alle disse ikkemedicinske behandlinger kan udføres på mange forskellige måder, hvoraf en del slet ikke er nævnt i artiklen. For eksempel indgår der fire arbejder i sammenligningen mellem antikolinergika og elektrostimulation, hvor der i de to arbejder er brugt propanthelin og oxybutynin versus vaginal elektrisk stimulation, mens der i de to andre arbejder er brugt oxybutynin versus transkutan elektrisk nervestimulation i det ene og versus nervus tibialis posteriorstimulation i det andet. Propanthelin fås ikke mere, og oxybutynin fås i Danmark kun som plaster. Det er indlysende, at disse resultater ikke egner sig til vidtgående kliniske konklusioner i Danmark.

De fleste patienter med OAB behandles i dag i primærsektoren med antikolinergika. Der er evidens for, at tillæg af blæret træning kan give en yderligere effekt. Er denne effekt ikke tilstrækkelig og ønsker patienten yderligere behandling, henvises der som regel til en urologisk eller gynækologisk afdeling eller en speciallæge. Yderligere konservative behand-

## Abstract

**Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults**

Alhasso AA, McKinlay J, Patrick K, Stewart L

*The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 4 (Status: New)*

Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD003193.pub3

This version first published online: 18 October 2006 in Issue 4, 2006

Date of Most Recent Substantive Amendment: 22 August 2006

This record should be cited as: Alhasso AA, McKinlay J, Patrick K, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD003193. DOI: 10.1002/14651858.CD003193.pub3.*

**Background**

Overactive bladder syndrome (OAB) is defined as urgency, with or without urgency incontinence, usually with frequency and nocturia. Pharmacotherapy with anticholinergic drugs is often the first line medical therapy, either alone or as an adjunct to various non-pharmacological therapies. The commonest non-pharmacologic therapies are: bladder training, pelvic floor muscle training with or without biofeedback and electric stimulation to affect detrusor muscle activity.

**Objectives**

To compare the effects of various anticholinergic drugs with various non-pharmacologic therapies for idiopathic OAB.

**Search strategy**

We searched the Cochrane Incontinence Group Specialised Register (searched 29 November 2005), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (January 1966 to September 2004), PREMEDLINE, dissertation abstracts and the reference lists of relevant articles.

**Selection criteria**

All randomised, or quasi-randomised, controlled trials of treatment with anticholinergic drugs for OAB or urge urinary incontinence in adults, in which at least one management arm involved a non-drug new therapy. Trials amongst patients with neuropathic bladder dysfunction were excluded.

**Data collection and analysis**

Two authors evaluated the trials for appropriateness for inclusion and methodological quality. Three authors were involved

in the data extraction. Data extracted was based on predetermined criteria. Data analysis was based on standard statistical approaches used in Cochrane reviews.

**Main results**

Thirteen trials with 1770 participants were included; all were designed as parallel groups except for one cross-over trial. Trial groups were well matched for baseline characteristics in all trials. Treatment duration was 3-12 weeks, with one trial carrying out a follow-up analysis at 24 weeks after starting treatment.

During treatment, symptomatic improvement was more common amongst those on anticholinergic drugs compared with bladder training (RR 0.73; 95% CI 0.59 to 0.90). Combination of anticholinergics with bladder training was also associated with more improvement than bladder training alone but with wide confidence intervals (RR 0.55; 95% 0.32 to 0.93). Similarly, the limited data favoured a combination of anticholinergics with bladder training compared with anticholinergics during treatment but the difference was not statistically significant (RR for improvement 0.81; 95% CI 0.61 to 1.06). For all comparisons, there were too few data to compare symptoms after treatment had ended. Adverse effects, such as dry mouth, were reported by around a third of those taking anticholinergics.

**Authors' conclusions**

The use of anticholinergic drugs in the management of OAB is well established. During initial treatment there was more symptomatic improvement when (a) anticholinergics were compared with bladder training alone, and (b) anticholinergics combined with bladder training were compared with each modality alone. Anticholinergics have well recognised side effects, such as dry mouth. There were too few data to assess whether or not effects are sustained after stopping treatment.

lingstiltag som bækkenbundstræning, elektrostimulation m.m. vil være meget afhængig af den lokale mulighed og kultur på henvisningsstedet. Der er ikke evidens for, at nogle af disse behandlinger giver yderligere effekt, men der er heller ikke meget evidens for, at de ikke gør det. På grundlag af denne Cochrane-analyse kan man dog nok konkludere, at effekten af disse tiltag i hvert fald ikke er overvældende positiv.

Der er i de senere år kommet mere effektive behandlingsmetoder for OAB såsom sakral nervestimulation [4] og injektion af botox-toksin i blærevæggen; især sidstnævnte behandling har vist sig at være meget effektiv. Desværre aftager effekten i løbet af 6-12 måneder, og behandlingen må gentages [5]. Tidligere tiders Clam-cystoplastik [6] er næsten forladt på indikationen OAB og bruges i dag næsten udelukkende ved skrumpeblære.

Korrespondance: *Jørgen Nordling*, Urologisk Afdeling, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: jnordling@dadlnet.dk

Antaget: 18. april 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

#### Litteratur

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78.
2. Nabi G, Cody JD, Ellis G et al. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4: CD003781.
3. Dublin N, Alhasso AA, Stewart L. Anticholinergic drugs versus other medications for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004. Report No.: Issue 2.
4. Leng WW, Morrisroe SN. Sacral nerve stimulation for the overactive bladder. *Urol Clin North Am* 2006;33:491-501.
5. Kuo HC. Will suburothelial injection of small dose of botulinum A toxin have similar therapeutic effects and less adverse events for refractory detrusor overactivity? *Urology* 2006;68:993-7.
6. Kavia R, Mumtaz F. Overactive bladder. *J R Soc Health* 2005;125:176-9.

## Komplians hos hypertensionspatienter undersøgt ved hjælp af medicinprofilen på sundhed.dk

Læge Connie Bondo Dydensborg & læge Tyge Krabbe

Region Hovedstadens Forskningsenhed for Almen Medicin

### Resume

**Introduktion:** I 2004 åbnede medicinprofilen på [www.sundhed.dk](http://www.sundhed.dk). I denne artikel beskrives anvendelsen af dette værktøj til vurdering af komplians hos patienter, der er i farmakologisk behandling for forhøjet blodtryk i en almen praksis (solopraksis).

**Materiale og metoder:** Data fra praksis for alle patienter, der havde International Classification of Primary Care-diagnosekoden K86 ukompliceret hypertension og var i farmakologisk behandling, indgik ( $n = 296$ ). Patienterne skulle have været i behandling i mindst et år forud for dataindsamlingen, som foregik i andet halvår af 2005.

**Resultater:** Vi fandt, at Medicinprofilen var et velegnet redskab til vurdering af komplians. Blandt de undersøgte patienter var komplians 95% (konfidensinterval: 92,4-97,4).

**Konklusion:** Medicinprofilen er et egnet redskab til vurdering af komplians hos farmakologisk behandlede patienter i almen praksis. Der er enkelte metodologiske problemer ved anvendelsen. Undersøgelsen viste høj komplians hos de behandlede hypertensionspatienter.

Ved komplians forstås den udstrækning, hvormed en person følger den ordinerede behandling. Vi har ikke fundet eksempler i litteraturen på danske undersøgelser af komplians hos patienter, der blev behandlet i almen praksis for en kronisk

sygdom. En væsentlig årsag er sandsynligvis, at det tidligere har været meget vanskeligt at få valide oplysninger om medicinforbrug.

Det er nu muligt at vurdere medicinkomplians, idet Lægemiddelstyrelsen den 14. juli 2004 gav mulighed for dette ved hjælp af medicinprofilen (den personlige elektroniske medicinprofil (PEM)) [1]. Systemet er udviklet af Lægemiddelstyrelsen. Den praktiserende læge kan få adgang til Medicinprofilen på de patienter, vedkommende har i behandling. Dette kræver en digital signatur, og lægen behøver ikke tilladelse fra patienten. Patienten kan ved hjælp af sin personlige digitale signatur til Sundhed.dk se, hvem der på et givent tidspunkt har haft adgang til hans data [2].

PEM indeholder en oversigt over de lægemidler, udskrevet på recept, der i løbet af de seneste to år har været solgt eller udleveret til den enkelte patient. Registreringen sker i det øjeblik, medicinen bliver udleveret fra apoteket til patienten. Medicin, der er blevet udskrevet til den enkelte patient, registreres, uanset om det er patientens egen læge, en vagtlæge, en sygehuslæge eller en speciallæge, der har ordineret medicinen. Det er obligatorisk for apotekerne at indberette til PEM [2].

PEM indeholder både en liste over de lægemidler, der er udleveret, og grafer over komplians for hvert enkelt lægemiddel (**Figur 1** og **Figur 2**). Komplianskurverne kan enten ses beregnet ud fra den dosis, der er ordineret på recepten eller som definerede døgn doser (DDD) [3].

Ud over disse funktioner indeholder PEM'en flere detalje-