

Medicinsk behandling af vandladningsproblemer hos mænd

Ledende overlæge Jens Thorup Andersen,
professor Jørgen Nordling & professor Steen Walter

Roskilde Sygehus, Urologisk Afdeling D,
Herlev Hospital, Urologisk Afdeling H, og
Odense Universitetshospital, Urologisk afdeling L

Vandladningsproblemer hos mænd forekommer ved ændret anatomi (f.eks. benign prostatahypertrofi), ved infra-vesikal obstruktion (benign prostataobstruktion, blærehalsobstruktion og urethrastraktur) og ved neurologisk blæredysfunktion.

Terminologi

Fællesbetegnelsen for symptomer på dysfunktion i de nedre urinveje er: *lower urinary tract symptoms* (LUTS) [1].

LUTS inddeles i symptomer, der er relateret til blærens reservoirfunktion eller til blærens pumpefunktion. Pollakisuri, nykturi, imperiøs vandladningstrang og urininkontinens er således symptomer på defekt reservoirfunktion tidligere kaldet irritative symptomer. Symptomer på defekt pumpefunktion er: langsom start på vandladningen, slap urinstråle, fraktioneret vandladning, behov for at bruge bugpressen, fornemmelse af mangelfuld blæretømning, men også gentagne urinvejsinfektioner pga. residualurin samt akut og kronisk urinretention. Disse kaldtes tidligere obstruktive symptomer fra urinvejene.

Overaktiv blære (OAB) er et symptomkompleks, der er karakteriseret ved bydende vandladningstrang (*urgency*) med eller uden urgeinkontinens, sædvanligvis ledsaget af pollakisuri og nykturi uden tilstedeværelse af infektion, inflammation, organiske eller neurologiske forandringer i de nedre urinvejs funktion [2]. OAB's symptomer skyldes ofte og er velkorrelerede med overaktiv detrusorfunktion i blærens fyldningsfase, og symptomer på OAB er oftest en integreret del af symptomatologien ved benign prostataobstruktion [3].

Nokturn polyuri foreligger, når mere end en tredjedel af døgndiuresen kvitteres i nattetimerne [1]. Nokturn polyuri kan skyldes natlig ødemudskillelse f.eks. ved hjertheinsufficiens og nyrelidelser eller nedsat natlig sekretion af antidiuretisk hormon. Det kan også udløses af stor væskeindtagelse i aften timerne. Nokturn polyuri er en vigtig differentialdiagnose til LUTS ved prostata- og blærehalsobstruktion og til OAB. Diagnosen stilles vha. et væske-vandladningsskema.

Medicinsk behandling af lower urinary tract symptoms ved prostata- og blærehalsobstruktion

Inden evt. medicinsk behandling af vandladningsproblemer hos mænd må symptomerne kortlægges med henblik på ætiologi, spektrum, sværhedsgrad og påvirkning af livskvaliteten. Patienten skal føre et tredøgns-væske-vandladnings-skema og et symptomscoreskema.

OAB er en belastning i dagligdagen og derfor ofte den primære årsag til ønske om behandling [4]. Besværet tømning er et symptom, der kommer snigende og ikke belaster livskvaliteten i samme grad.

Behandlingstilbuddet afhænger af patientens symptomer og behandlingsønske (medicinsk/kirurgisk). Hvis der er påvirkning af nyrefunktionen på grund af dårlig blæretømning, er der indikation for aktiv terapi med kateterisation og evt. subakut afløbsforbedrende operation. Medikamentel terapi vil ikke være indiceret her på grund af risikoen for irreversibel nyreskade og derved også hjerterproblemer (hyperkaliæmi).

Blæremusklen (m. detrusor vesicae urinariae) indeholder talrige muskarinreceptorer og parasympatiske nerver med acetylkolin som perifer neurotransmitter. Blærehalsen, prostata og urethras glatte muskulatur indeholder talrige alfa-adrenerge nerver fra den sympatiske innervation (**Figur 1**). Derfor har behandling med alfaadrenergt blokerende medikamina effekt på obstruktive symptomer og besværet vandladning. Omkring 50% af det intrauretrale tryk opretholdes af alfaadrenergt stimuleret glat muskulatur. Effekten af alfaadrenergt blokerende farmaka er således stor.

Alfaadrenerge farmaka kan give følgende bivirkninger: hovedpine, hævede slimhinder i næsen, ortostatisk hypotension, asteni og svimmelhed. Retrograd ejakulation kan forekomme ved afslapning af blærehalsen under alfaadrenergt blokade.

Alfaadrenergt blokerende medikamina

Der foreligger talrige kontrollerede randomiserede undersøgelser af alfaadrenerge blokkere både i forhold til placebo og indbyrdes. Effekten hos den enkelte patient er ens for de tilgængelige alfaadrenerge blokkere: 20-50% symptomreduktion. Ved effekt på vandladningen, dvs. bedre flow og fornemmelse af bedre blæretømning, indtræder denne inden for 3-6 uger. Bivirkningerne er i løbet af denne periode også blevet acceptable for de fleste.

Alfuzosin 2,5 mg og 10 mg [5] og tamsulosin 0,4 mg [6] er i Danmark registreret til behandling af vandladningsgener ved benign prostatahypertrofi. I undersøgelser har man påvist, at doxazosin 4 mg og terazosin 2 mg og 5 mg også har stor effekt

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

på vandladningen. I Danmark benyttes de især, hvis patienten også har behov for antihypertensiv terapi (Tabel 1).

Indikationer for alfablokade

Indikationerne for alfablokade er moderat til svære LUTS. Der bør foretages en evaluering af effekten efter seks uger. Ved akut urinretention er formålet med medicinsk behandling at gøre patienten kateterfri, således at han kan bringes til operation uden kateter à demeure. Derved nedsættes morbiditeten og mortaliteten. Kateteret kan forsøges seponeret efter to døgn behandling.

5-alfa-reduktasehæmmere

Et andet medicinsk behandlingsprincip er hæmning af prostatas vækst. Prostata vækst er afhængig af, at dihydrotestosteron stimulerer proteinsyntesen intracellulært. 5-alfa-reduktasehæmmere er det enzym, der omdanner testosteron til dihydrotestosteron.

I 1992 fremkom 5-alfa-reduktasehæmmeren finasterid, som blokerer omdannelsen af testosteron til dihydrotestosteron. I talrige undersøgelser har man påvist, at prostata skrum-

per under finasteridbehandling, og mange patienter fik bedre vandladning (uroflow) og mindre risiko for akut urinretention. Effekten er størst, hvis prostatas volumen er over 40 cm³. En nøjagtig volumenbestemmelse er ikke mulig i almen praksis. En tommelfingerregel er, at såfremt prostata palperes forstørret, er den også større end 40 cm³. Prostata-specifikt antigen > 1,4 ng pr. ml kan bruges som surrogatmåling for en prostatastørrelse > 40 cm³. Effekten indtræder først efter 3-6 måneder. Hos ca. 10% vil der opstå reversibelt nedsat libido og impotens [7]. Der er senere udviklet et nyt præparat, dutasterid, som hæmmer både 5-alfa-reduktase type 1 og type 2 i modsætning til finasterid, der kun hæmmer 5-alfa-reduktase type 1 [8]. Den kliniske effekt af dutasterid og finasterid er ens: 15% symptomreduktion i forhold til placebo. Behandlingen skal være kontinuerlig for at have effekt (Tabel 1).

Kombinationsterapi med alfa-blokkere og 5-alfa-reduktasehæmmere

Alfa-adrenerg blokering med medikaminal virkning indtræder efter 3-6 uger, og 5-alfa-reduktasehæmmere skal ofte indtages i 3-6 måneder, før der er klinisk effekt. Derfor er det nærliggende at kombinere de to typer farmaka. I et stort studie med mere end 3.000 patienter har det vist sig, at der er lidt større klinisk effekt af doxazosin og dutasterid end af de enkelte stoffer alene og i forhold til placebo [9].

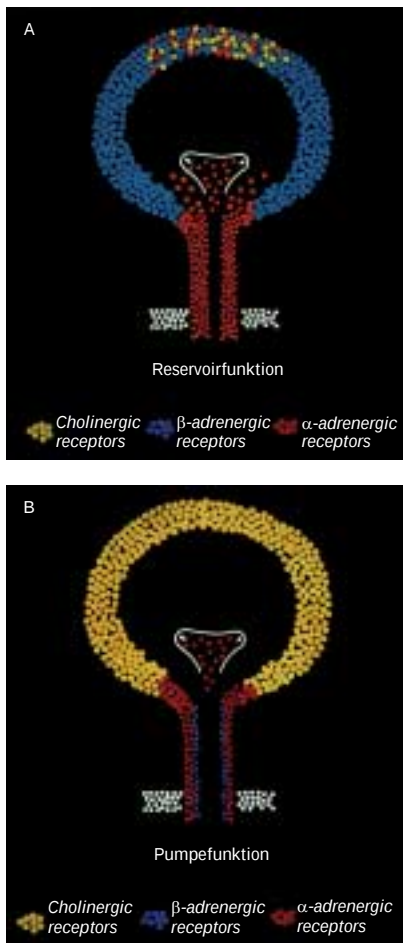
Behandlingsprincippet er, at man primært giver begge medikamina, efter 6-12 måneder seponeres alfablokkeren, og 5-alfa-reduktasehæmmer-behandlingen fortsættes. Kombinationsbehandlingen er dyr og kan give problemer med compliance (Tabel 1).

Antikolinergika (antimuskarinika)

Man har hidtil været tilbageholdende med at anvende antimuskarinika ved vandladningsproblemer hos mænd formentlig af frygt for at udløse kronisk eller akut urinretention. Da symptomerne på OAB imidlertid er de mest plagsomme hos den mandlige population med LUTS, findes det rimeligt at re-evaluere antimuskarinikas plads i det terapeutiske armamentarium.

I et nyligt publiceret studie af effekten af antimuskarinika hos mænd med LUTS og benign prostatahypertrofi, hvor alfablokkerbehandling ikke havde været effektiv, blev der påvist udtalt symptomlindring, en signifikant forøgelse af det maksimale flow, en reduktion i residualurinvolumen og ingen tilfælde af akut urinretention i løbet af seks måneders behandling med tolterodin [10]. Tolterodin 2,8 mg, solifenacin 5 mg og 10 mg, darifenacin 7,5 mg og 15 mg, trospiumchlorid 20 mg × 2 og oxybutynin-depotplaster (3,9 mg × 2 ugentligt) er i Danmark registrerede til behandling af OAB. Behandlingseffekten kontrolleres efter 4-6 uger med et væske-vandladnings-skema og et symptomscoreskema. Blæretømmningen kontrolleres ligeledes efter 4-6 uger med måling af urinflow og residualurin (vha. ultralydskanning).

Figur 1. Skematisk illustration af den anatomiske lokalisation og aktivitet af parasympatisk innerverede muskarine (kolinerge) receptorer (gule) og sympatisk innerverede alfaadrenerge receptorer (røde) i blæren, trigonum og urethra posterior. **A.** Reservoirfasen: Ringe aktivitet i muskarinreceptorerne (de kolinerge receptorer) – afslapning af detrusormuskulaturen. Høj aktivitet i de alfaadrenerge receptorer – kontraktion af trigonum og urethra posterior. (Lukning af blærehalsen og urethra posterior). **B.** Pumpefasen: Høj aktivitet i muskarinreceptorerne (de kolinerge receptorer) – kontraktion af detrusormuskulaturen. Ringe aktivitet i de alfaadrenerge receptorer – afslapning af trigonum og urethra posterior. (Åbning af blærehalsen og urethra posterior).



VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Medicinsk behandling af vandladningsproblemer hos mænd.

Medikament	Indikationer	Kontrol
Alfablokkere	Moderate til svære LUTS Evt. ved akut urinretention	Kontrol efter 6 uger og 6 måneder – herefter årligt
5- α -reduktasehæmmere	Moderate til svære LUTS Forstørret prostata	Kontrol efter 3 måneder og 6 måneder – herefter årligt
Alfablokker + 5- α -reduktasehæmmer	Moderate til svære LUTS Forstørret prostata Evidensen er baseret på et studie	Kontrol efter 6 måneder og 12 måneder
Antimuskarinikum	LUTS med OAB-symptomer Evidensen er baseret på to studier	Kontrol efter 4-6 uger, herefter hver sjette måned
Alfablokker + antimuskarinikum	LUTS med OAB-symptomer	Kontrol efter 6 uger og 6 måneder, herefter hver sjette måned
Loopdiuretikum indtages klokken 16-17	Nokturn polyuri	Kontrol efter 2 uger af elektrolytter (natrium og kalium)
Desmopressin (antidiuretisk hormon)	Plagsom nykturi uden nokturn polyuri	Kontrol efter 1 uge, herefter hver tredje måned af elektrolytter (natrium og kalium)

LUTS = lower urinary tract symptoms; OAB = overaktiv blære.

De hyppigst forekommende bivirkninger ved behandling med antimuskarinika er: mundtørhed, akkomodationsbesvær og obstipation (Tabel 1).

Kombinationsterapi med alfablokker og antimuskarinikum

Der foreligger nu flere små studier, hvori man har dokumenteret, at antimuskarinika sikkert kan kombineres med alfa-1-receptorantagonister i behandlingen af OAB-symptomer og andre LUTS hos mænd, som har eller observeres for at have infravesikal obstruktion. Behandlingseffekten kontrolleres med et væske-vandladnings-skema og et symptomscore-skema efter seks ugers behandling.

Hvilke patienter skal behandles medicinsk?

Tidligere var medicinsk behandling det eneste alternativ hos patienter, som ikke tålte operation eller permanent kateter à demeure. I dag er medicinsk behandling en etableret symptomatisk behandling til patienter, som ikke frembyder absolutte indikationer for operation. Langtidsbehandling over år er imidlertid kostbar, og nogle patienter får senere alligevel behov for operativ behandling.

I de seneste år er der fremkommet en række minimalt invasive behandlingsmodaliteter for symptomgivende benign prostatahypertrofi såsom mikrobølgetermoterapi og evaporering af prostatavævet med grøn laser. Disse teknikker kan anvendes på samme indikationer som medicinsk behandling. Begge kan foretages som sammedagskirurgiske procedurer.

Nokturn polyuri pga. natlig ødemudskillelse behandles med et hurtigtvirkende diuretikum (loopdiuretikum), der indtages sidst på eftermiddagen. Derved kan ødemerne udskilles inden nattesøvn. Effekten kontrolleres efter få ugers behandling med et væske-vandladnings-skema.

Antidiuretisk hormon (desmopressin) indgivet per os eller nasalt til natten sænker natdiuresen effektivt. Antidiuretisk

hormon bør ikke anvendes ved nykturi pga. nokturn polyuri, da der kan forekomme væskeretention med risiko for lungeødem og hjerte-problemer. S-natrium bør kontrolleres hos ældre efter nogle dages behandling (Tabel 1).

Korrespondance: Steen Walter, Urologisk Afdeling L, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: steenwalter@dadlnet.dk

Antaget: 1. februar 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78.
- Wein AJ, Rovner ES. The overactive bladder: an overview for primary health care providers. *Int J Fertil Women's Med* 1999;44:56-66.
- Andersen JT, Nordling J, Walter S. Prostatism I: the correlation between symptoms, cystometric and urodynamic findings. *Scand J Urol Nephrol* 1979;13:229-36.
- Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA et al. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manag Care* 2000;6(suppl 11):580-90.
- Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavalier and the BPH-ALF group. Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. *Lancet* 1991;337:1457-61.
- Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J et al. Tamsulosin, the first prostate-selective α -1A-adrenoceptor antagonist. *Eur Urol* 1996;29:155-67.
- Andersen JT, Ekman P, Wolf H et al, and the Scandinavian BPH Study Group. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? *Urology* 1995;46:631-7.
- Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5- α -reductases types 1 and 2 (dutasteride) in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002;60:434-41.
- McConnell JD, Roehrborn CG, Bautiste OM et al. The long-term effect of finasteride and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Eng J Med* 2002;349:2387-98.
- Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005;174:2273-6.