

# Information från Läkemedelsverket

Årgång 22 • nummer 2 • april 2011

sid 12

## Behandling av urinträngningar och trängningsinkontinens – överaktiv blåsa – ny rekommendation

Urinträngningar och trängningsinkontinens sammanfattas ofta som symtomkomplexet överaktiv blåsa (ÖAB). Dessa problem är vanligt förekommande och andelen drabbade ökar med stigande ålder. Läkemedelsverket har nu tillsammans med experter på området tagit fram riktlinjer för utredning och behandling.

sid 4

## Ingen ökad försäljning av paracetamol

Läkemedelsverket har studerat försäljningsstatistik för paracetamol och konstaterar att ingen påtaglig ökning kan ses sedan dessa preparat fick börja säljas i handeln hösten 2009.

sid 11

## Bristfällig dokumentation för tandkronor

Läkemedelsverket har genomfört en undersökning av tandkronor som används på den svenska marknaden. Tandkronorna får gott betyg men dokumentationen är ofta undermålig.

sid 10

## Utvärtes ketoprofen receptbelagt

Samtliga geler för utvärtes bruk som innehåller ketoprofen är sedan den 15 februari receptbelagda.

sid 10

## Nitromex försvinner från marknaden

Försäljningen av Nitromex kommer att upphöra på grund av att den norska tillverkaren har gått i konkurs.

sid 47

## Nya läkemedel

Brilique (ticagrelor)  
Efient (prasugrel)

sid 60

## TLV informerar

approvals • authorisation • clinical trials • communication • competence • cosmetics • dialogue • directives • efficacy • environment • evaluation • guidelines • harmonisation • health economics • herbals • homeopathics • information • inspection laboratory analysis • market surveillance • medicinal products • medical devices • narcotics • public health • quality • registration • regulations • reliability • risk/benefit • safety • scientific • standardisation • transparency • vigilance • approvals • authorisation • clinical trials • communication • competence • cosmetics • dialogue • directives • efficacy • environment • evaluation • guidelines • harmonisation • health economics • herbals • homeopathics • information • inspection • laboratory analysis • market surveillance • medicinal products • medical devices • narcotics • public health • quality • registration • regulations • reliability •

## Hur ser användningen av receptfria läkemedel ut?

Den kanske mest märkbara skillnaden efter omregleringen av apoteksmarknaden är att vi nu kan köpa läkemedel på fler platser – till exempel på bensinmackar, i mataffärer och i varuhus. Det vill säga *receptfria* läkemedel, som Läkemedelsverket bedömt kunna få säljas även utanför apotek. Det här har förstas gett upphov till en del spekulationer och skrivelser i pressen. Är dessa läkemedel som nu säljs utan farmaceutisk kompetens verkligen ofarliga? Kan inte den ökade tillgängligheten ge upphov till onödig användning av läkemedel? Och följer handlarna de krav som Läkemedelsverket ställer när det gäller till exempel åldersgräns och hur preparaten exponeras i butiken?

Många av dessa frågor är befogade. De receptfria läkemedlen är förstas inte ofarliga. Och visst kan man tänka sig att ökad tillgänglighet kan ge upphov till ökad konsumtion, och därmed även ökade risker för felanvändning.

I det här numret av Information från Läkemedelsverket kan du läsa om en studie vi nyligen genomfört för att se hur försäljningen av paracetamol sett ut de senaste åren, och om försäljningen ökat sedan hösten 2009, då dessa värktabletter fick börja säljas även utanför apotek. Statistiken i denna studie visar inte på någon ökad försäljning det senaste året, men vi kommer att fortsätta att bevaka utvecklingen eftersom uppföljningstiden efter omregleringen av apoteksmarknaden än så länge är väldigt begränsad.

Paracetamolstudien är en del i ett större projekt vi nu påbörjat för att undersöka hur och varför allmänheten köper och använder receptfria läkemedel. Uppföljning av läkemedelsanvändning har ju traditionellt sett oftast berört läkemedel som förskrivs inom hälso- och sjukvården, då man till exempel studerat följsamhet till läkarens ordination, eller skillnader i förskrivning i olika delar av landet. Att vi nu sätter fokus på användningen av receptfria läkemedel känns både viktigt och spännande, och är något som ligger helt i linje med Läkemedelsverkets utvidgade uppdrag att verka

för bättre läkemedelsanvändning. De receptfria läkemedlen är ju en viktig del i behandling av lindrigare åkommor och kan många gånger avlasta sjukvården. Men används de felaktigt kan de ha rent motsatt effekt, ge upphov till biverkningar, interaktioner eller andra negativa effekter. Eftersom tillgängligheten och användningen är stor för dessa läkemedel kan man ju också tänka sig att det ofta kan uppstå problem, även om varje produkt i sig är bedömd som relativt säker att använda.

Förutom att titta på försäljningsutvecklingen för receptfria läkemedel kommer vi bland annat att följa upp utvecklingen av biverkningar och intoxikationer, hur personalen som säljer receptfria läkemedel agerar, hur kunderna väljer och upplever olika inköpsställen och på vilket sätt de inhämtar information om receptfria läkemedel. När det gäller analgetika kommer vi att gå vidare genom att bland annat studera ungdomars uppfattning om receptfria analgetika, hur de använder till exempel paracetamol och vilka uppfattningar de har om användning, effekt och risker.

Vi kommer fortlöpande att presentera de resultat som projektet så småningom kommer att utmynna i. Förhoppningen är att de ska ge oss en djupare förståelse för allmänhetens syn på läkemedelsanvändning och en ökad kunskap om hur receptfria läkemedel används. På så sätt kan vi få redskap att förändra information, attityder och beteende – helt enkelt att förbättra användningen av läkemedel. Såväl receptbelagda som receptfria.



*Christina Åkerman*  
Christina Åkerman  
Generaldirektör



Information från Läkemedelsverket  
Box 26, 751 03 Uppsala  
Telefon 018-17 46 00  
Telefax 018-54 85 66  
E-post: [tidningsredaktion@mpa.se](mailto:tidningsredaktion@mpa.se)

Ansvarig utgivare: Christina Rångemark Åkerman

Redaktion: Kristina Bergström, Christina Brandt, Christina Hamn och Martina Tedenborg.  
Ytterligare exemplar kan rekvireras från:  
Läkemedelsanvändning, Medicinsk information

ISSN 1101-7104

Tryck: Elanders Sverige AB, 2011

**Har du ändrat adress?** Vill du ha tidningen till en ny adress ber vi dig skicka både din nya och gamla adress till oss via e-post eller brev.

# Innehåll

## Observanda

|  |    |
|--|----|
| Försäljningen av paracetamol har inte ökat sedan omregleringen .....                   | 4  |
| Paracetamoltabletter är av god kvalitet .....  | 6  |
| Ny licensblankett för centralstimulantia vid ADHD .....                                | 6  |
| Kunskapsguiden – en ny webbportal om psykisk ohälsa och äldre .....                    | 7  |
| Läkemedelssubstanser i kinesiska hudsalvor .....                                       | 8  |
| Tillverkningen av Pulmicort inhalationspray upphör .....                               | 8  |
| Nyttan med Tygacil överväger riskerna .....  | 9  |
| Kontrastmedel som innehåller gadolinium och risken för nefrogen systemisk fibros ..... | 9  |
| Ketoprofen för utvärtes bruk är numera receptbelagt .....                              | 10 |
| Nitromex försvinner från marknaden .....   | 10 |
| Vita tabletter med warfarin godkända .....   | 10 |
| Tandkronor får gott betyg men dokumentationen är ofta undermålig .....                 | 11 |
| Läkemedelsverket inbjuder till uppföljningsmöte om behandling av epilepsi .....        | 11 |

## Behandling av urinträngningar och trängningsinkontinens – överaktiv blåsa

|   |    |
|---|----|
| – Ny rekommendation .....                           | 12 |
| – Bakgrundsdokumentation .....                      | 22 |
| Bakgrund, epidemiologi och patofysiologi .....      | 22 |
| Diagnostik ur ett gynekologiskt perspektiv .....    | 25 |
| Diagnostik ur ett urologiskt perspektiv .....       | 27 |
| Farmakologisk behandling av överaktiv blåsa         |    |
| – effekt och säkerhet .....                         | 29 |
| Överaktiv urinblåsa – neurologiska synpunkter ..... | 32 |
| Överaktiv blåsa hos barn                            |    |
| – diagnostik och behandling.....                    | 35 |
| Uroterapi – diagnostik och behandling .....         | 41 |
| Överaktiv blåsa ur ett primärvårdsperspektiv .....  | 43 |
| Överaktiv blåsa hos äldre .....                     | 45 |

## Nya läkemedel

|  |    |
|--|----|
| Introduktion Brilique och Efiend ..... | 47 |
| Brilique (ticagrelor) .....            | 47 |
| Efiend (prasugrel) .....               | 53 |

## Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket informerar

|                      |    |
|----------------------|----|
| TLV informerar ..... | 60 |
|----------------------|----|

## Biverkningsblanketter

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| Biverkningsblankett .....         | 63 |
| Vad skall rapporteras? .....      | 64 |
| Biverkningsblankett för djur..... | 65 |

## Tidigare utgivna nummer

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| Tidigare utgivna nummer ..... | 66 |
|-------------------------------|----|



# Försäljningen av paracetamol har inte ökat sedan omregleringen

Läkemedelsverket har analyserat försäljningsstatistik för paracetamolpreparat för att se om den ökade tillgängligheten sedan omregleringen av apoteksmarknaden lett till en ökad försäljning. Paracetamol är ett storsäljande läkemedel, men någon ökning sedan omregleringen trädde ikraft kan inte ses.

## Bakgrund

Omregleringen av apoteksmarknaden innebar bl.a. att vissa receptfria läkemedel fick börja säljas i detaljhandeln från och med den 1 november 2009. Sedan dess har ett stort antal försäljningsställen tillkommit vilket ökat tillgängligheten av de receptfria mediciner som Läkemedelsverket bedömt kunna få säljas på detta sätt. Lätta analgetika såsom paracetamol, ibuprofen och acetylsalicylsyra är exempel på läkemedel som nu finns tillgängliga på flertalet försäljningsställen.

Svenska Dagbladet publicerade kring nyår 2010/2011 ett antal artiklar om hur ungdomar använder analgetika, och då framför allt paracetamol, på ett felaktigt och ibland direkt farligt sätt. Man hänvisade bland annat till en undersökning som tidningen gjort som tydde på att vissa tonåringar intar paracetamol ofta och i stora doser och mot besvär som preparaten inte är avsedda för. Dessutom hävdades att antalet fall av paracetamolintoxikationer ökat sedan tillgängligheten blivit större.

## Metod

Läkemedelsverket har med hjälp av Apotekets service AB tagit fram försäljningsstatistik för paracetamol åren 2008–2010 för att se om den ökade tillgängligheten under år 2010 påverkat försäljningen.

Vi har studerat hur mycket som sålts mot recept respektive som OTC (receptfritt) och även var produkterna sålts – på apotek eller i dagligvaruhandeln. Statistiken innefattar enbart försäljning av tabletter; övriga beredningsformer som mixtur, suppositorier och injektionsvätska, är inte inkluderade. För dagligvaruhandeln saknas uppgifter för fjärde kvartalet 2010.

## Resultat

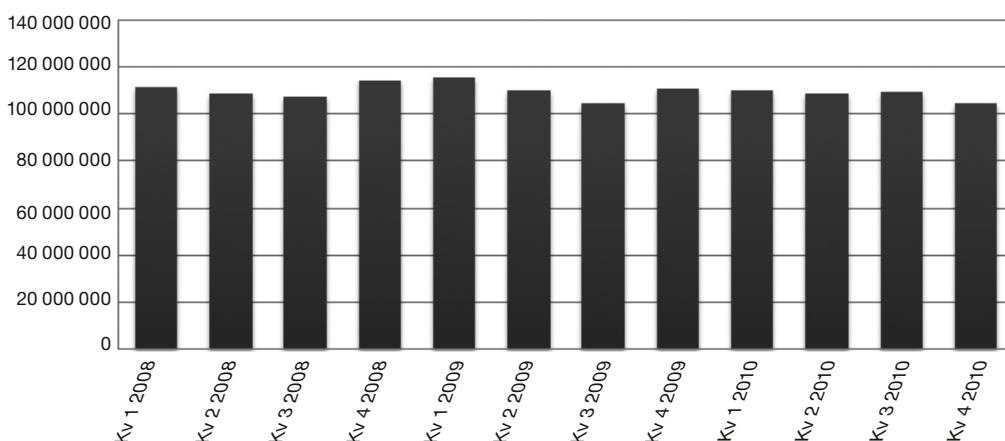
Volymen ligger tämligen konstant under denna period. Det säljs cirka 110 000 000 gram (110 ton) per kvartal, alltså cirka 440 ton av den aktiva substansen per år. Utslaget på hela befolkningen innebär försäljningsvolymen att varje svensk köper i genomsnitt cirka 90 tabletter à 0,5 gram per år.

Den största andelen sålt paracetamol expedierades mot recept på apotek. År 2010 var denna andel 68 %. Samma år stod OTC för 26 %, varav apoteken bidrog med 20 % och dagligvaruhandeln med 6 %. Därtill kommer en mindre del till sluten och öppen vård.

Som framgår av bilden stod apotekens OTC-försäljning för cirka tre fjärdedelar av den totala försäljningen. Dagligvaruhandeln sålde 21 % och en mindre del såldes mot recept eller rekvisition (5 %).

**Figur 1. Försäljningen av paracetamol uttryckt i gram kvartalsvis åren 2008, 2009 och 2010.**

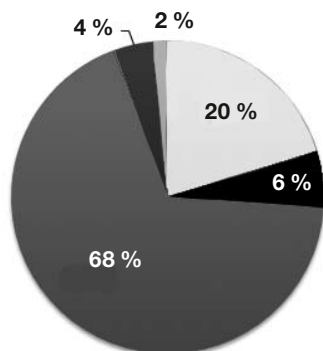
Totalt antal gram paracetamol i tabletter (både OTC och receptbelagda) sålda via apotek eller dagligvaruhandeln. Dagligvaruhandel endast kv 1–3, 2010.



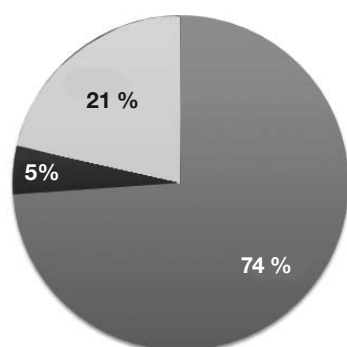
**Figur 2. Försäljningsvolym för tabletter paracetamol i gram uppdelat på försäljningsställen.**

2010 antal sålda gram i tablettform (både OTC och receptbelagda tabletter)

- Egenvård (apotek), 20 %
- Dagligvaruhandel (2010 endast kv 1–3), 6 %
- Förskrivning, 68 %
- Slutenvård, 4 %
- Öppenvård-rekvisition, 2 %

**Figur 3. Fördelningen av försålda förpackningar vid såväl apotek som i dagligvaruhandel 2010 (dagligvaruhandeln kv 1–3). Den vanligaste varan är en förpackning om 20 tabletter à 0,5 gram.**

- Egenvård (apotek), 74 %
- Övrigt = förskrivning, slutenvård, öppenvård rekvisition, 5 %
- Dagligvaruhandel (2010 endast kv 1–3), 21 %



### Sammanfattning och diskussion

Det säljs mycket stora mängder paracetamol årligen i Sverige, men någon påtaglig ökning sedan november 2009 vad avser hela försäljningsvolymen framkommer inte i den undersökning som LV gjort. Mer än två tredjedelar av försäljningen sker mot recept på apotek och utgörs av främst större förpackningar. Under de tre första kvartalen 2010 stod dagligvaruhandeln endast för 5 % av den totala försäljningen mätt i gram. Apoteken minskade under samma period sin andel ungefär lika mycket. Dagligvaruhandelns siffror inkluderar dock bara de tre första kvartalen varför denna andel sannolikt blir något större på helårsbasis.

Det mesta paracetamol som finns i hemmen utgörs troligen av stora förpackningar som skrivits ut på recept. Det har vid några tillfällen förekommit uppgifter om att självmordsförsöken med paracetamol skulle ha ökat. Intoxikationer och

andra självskadande handlingar med paracetamol är inte ovanliga och vi vet att unga flickor är överrepresenterade bland dessa patienter. I de undersökningar som Läkemedelsverket gjort via register kan någon ökning av antalet suicidförsök etc. inte påvisas men data är än så länge preliminära och vi fortsätter att samla in mer data och analysera dem ytterligare. Läkemedelsverket arbetar också vidare med att kartlägga hur mycket sjukvård som orsakas av felaktig användning av bland annat paracetamol samt ungdomars attityder till receptfria läkemedel, speciellt analgetika, påverkar hur dessa används.

Även om den aktuella statistiken inte tyder på en ökad försäljningsvolym under år 2010 är uppföljningstiden efter omregleringen av apoteksmarknaden fortfarande ganska kort. Därför bör resultaten tolkas med försiktighet och Läkemedelsverket följer den fortsatta utvecklingen noggrant.

## Paracetamoltabletter är av god kvalitet

Läkemedelsverkets laboratorium har analyserat tio olika tablettläkemedel som innehåller paracetamol. Analyserna visade att samtliga kontrollerade läkemedel var av god kvalitet, att mängden aktiv substans stämde i alla preparat och att eventuella föroreningar låg långt under tillåtna gränsvärden.

I en studie som genomfördes under 2009–2010 undersökte Läkemedelsverket tio olika typer av tabletter som innehöll paracetamol. Studien var en del i Läkemedelsverkets kontinuerliga tillsynsverksamhet för godkända läkemedel och syftet var att ta reda på om läkemedlen höll utlovad kvalitet beträffande styrka, frisättning och innehåll av olika föroreningar.

Mängden paracetamol, det vill säga styrkan på tabletterna, överensstämde för samtliga läkemedel väl med den specificerade mängden. Samtliga produkter uppfyllde även kraven när det gäller frisättning – för merparten av läkemedlen gäller att 75–80 % paracetamol ska vara frisatt efter 30 minuter.

Inget av de analyserade läkemedlen innehöll heller några mätbara föroreningsmängder. Föroreningar mättes även i råvaran, det vill säga i den aktiva substansen paracetamol. Även här var kvaliteten god och föroreningsnivåerna låg betydligt under gällande gränsvärden.

De tabletter som analyserades i studien var Alvedon 500 mg, Alvedon Dos 500 mg, Reliv 500 mg, Panodil 500 mg, Panodil Zapp 500 mg, Panodil Extend 665 mg, Pamol 500 mg, Citodon 500 mg paracetamol/30 mg kodein, Panocod 500 mg paracetamol/30 mg kodein, Norgesic 450 mg paracetamol/35 mg orfenadrin. Flera av läkemedlen har bytt återförsäljare i Sverige sedan 2009 och Panodil Extend har bytt namn till Alvedon tablett med modifierad frisättning 665 mg. Samtliga läkemedel är producerade i Europa, medan den ingående aktiva substansen (råvaran) har tillverkats i Europa, Asien eller USA.

Läkemedlen erhöles från Apoteket medan råvaran erhöles från de företag som tillverkar läkemedlen.

## Ny licensblankett för centralstimulantia vid ADHD

En ny blankett har tagits fram för ansökningar om licensförskrivning av centralstimulantia vid ADHD. Antalet ansökningar har ökat kraftigt de senaste åren. Närmare 900 personer hämtade ut recept på Metamina (dexamfetamin) förra året och i stort sett alla dessa förskrivningar gjordes på indikationen ADHD. Den nya blanketten har tagits fram för att förenkla och påskynda proceduren vid bedömning av ansökningarna.

### Hur hanteras dessa licensansökningar idag?

Idag hanteras dessa ansökningar enligt samma procedur som för andra licensläkemedel, det vill säga förskrivande läkare skickar in en motiveringsblankett till apotek för vidarebefordran till Läkemedelsverket. I många fall behöver dock handlingarna kompletteras. När kompletteringen inkommit skickas ärendet till Läkemedelsverkets konsult, som tillstyrker eller avstyrker ansökan eller som efterfrågar ytterligare information.

### Hur kan den nya blanketten effektivisera arbetet?

Processen behöver förenklas utan att säker förskrivning av dessa narkotikaklassade preparat äventyras. Den nya blanketten ska bifogas som *bilaga till ansökan* om licensförskrivning av centralstimulantia vid ADHD. Detta innebär ingen förändrad policy, utan åtgärden syftar till att på ett enkelt och systematiskt sätt inhämta nödvändigt underlag för beslut.

Med den nya bilagan till licensansökan kommer flera okomplicerade ansökningar om licensförskrivning av centralstimulantia vid ADHD att kunna hanteras genom utökad delegering till farmaceuter på Läkemedelsverkets licenskansli, och behovet att använda konsulter för bedömning av ansökningarna kommer sannolikt att minska. Därmed kommer handläggningstiderna att förkortas. Blanketten är avsedd att användas även vid förnyad licensansökan.

**Den nya blanketten kan hämtas på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).**

**Sökord: licensblankett.**

# Kunskapsguiden

## – en ny webbportal om psykisk ohälsa och äldre

Kunskapsguiden är en ny webbportal som vänder sig till alla yrkesgrupper som arbetar med hälsa, vård och omsorg inom områdena psykisk ohälsa och äldre. Kunskapsguiden ska samla bästa tillgängliga kunskap och innehållet ska vara kvalitetsgranskat, målgruppsanpassat och pedagogiskt. Kunskapsguiden lanseras den 31 maj.

Det finns idag ett tydligt behov av att aktörer på nationell nivå blir bättre på att samordna och tillgängliggöra den kunskap som berör personal inom hälsa, vård och omsorg. Inte minst gäller det de många olika yrkesgrupper som berörs av och kommer i kontakt med människor som är äldre och de med psykisk ohälsa.

Den nya webbportalen, Kunskapsguiden, vill underlätta just tillgängligheten till en gemensam kunskapsbas genom att samla den information som sammanställs och tas fram av nationella myndigheter och aktörer.



*Kunskapsguiden – ny webbportal om psykisk ohälsa och äldre.*

### Bred samverkan

Ansvar för utvecklingen av Kunskapsguiden ligger hos Socialstyrelsen, och drivs genom en bred samverkan mellan de nationella aktörer som sammanställer och utvecklar kunskap inom området. Ett redaktionsråd har till uppgift att vara rådgivande och granskande i urvalet av innehåll och har också en central roll när det gäller att utforma strategier och planer för framtida utveckling. Redaktionsrådet består av representanter från Socialstyrelsen, LäkeMedelsverket, Tandvårds- och läkeMedelsförmänsverket (TLV), Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Statens folkhälsoinstitut (FHI), och Sveriges Kommuner och Landsting (SKL), som i sin tur har bjudit in representanter från landets landsting och kommuner.

### Innehåller bland annat behandlingsrekommendationer

Innehållet i Kunskapsguiden kommer att vara användbart för personal på alla nivåer som möter personer som är äldre eller som lever med psykisk ohälsa. Här kommer du till exempel kunna hitta information om behandling av och bemötande vid psykisk ohälsa. Det innebär bland annat att LäkeMedelsverkets behandlingsrekommendationer som rör psykiska störningar kommer att vara tillgängliga via länkar till vår webbplats. Exempel på sådana är rekommendationerna om behandling av ADHD, alkoholabstinens, depression och ångest. På samma sätt kommer relevanta behandlingsrekommendationer angående äldres sjukdomar att länkas till Kunskapsguiden, liksom de läkeMedelsmonografier som bedöms aktuella.

Övriga berörda myndigheter bidrar på motsvarande sätt med material till guiden.

Vid lanseringen den 31 maj kommer det också att finnas två e-learningmoduler på Kunskapsguiden. Dessa utgår ifrån Socialstyrelsens nationella riktlinjer för schizofreni och de nationella riktlinjerna för depression och ångest.

Slutligen är det väsentligt att betona att Kunskapsguiden ska vara en levande webbplats som hänvisar till aktuella och relevanta dokument. När det gäller läkeMedel kan förändringar ske snabbt, till exempel vid indragningar av produkter eller när nya läkeMedelsterapier kommer. Detta kommer att ställa krav på att guiden fortlöpande förnyas.

## Läkemedelssubstanser i kinesiska hudsalvor

Läkemedelsverket har återigen hittat läkemedelssubstanser i hudsalvor som har sålts som traditionella kinesiska örtpreparat på den svenska marknaden. Läkemedelsverkets bedömning är att salvorna kan klassificeras som läkemedel. Då de inte är godkända läkemedel får de inte säljas enligt läkemedelslagen.

Den ena produkten heter ”999”, och här deklarerades innehåll av glukokortikoiden dexametasonacetat i bipacksedeln på engelska. Dexametason är en glukokortikoid som inte har stor användning i hudpreparat. De hudpreparat som innehåller *dexametason* räknas som medelstarka (grupp II). Den övriga informationen, liksom förpackningen, var på kinesiska.

Den andra produkten, ”Bai Fu Kang Unguent”, innehöll substanserna *triamcinolonacetat*-21-acetat (medelstark glukokortikoid), *terbinafin* och *mykonazol* utan att det deklarerats på förpackningen. Produkten marknadsfördes med begreppet ”Traditionell Chinese Oils” och beskrevs som en salva som skulle ”eliminera hetta i huden, svalka och lindra klåda. Indikerad för eksem, svamp, insektsbett”. Både *terbinafin* och *mykonazol* är svampdödande läkemedelssubstanser.

Läkemedelsverket bedömer att salvorna, på grund av sitt innehåll, är att klassificera som läkemedel. Läkemedel som inte är godkända får, enligt läkemedelslagen, inte säljas. Läkemedelsverket har kontaktat försäljare av produkterna, som har försäkrat att de har upphört med försäljningen.

Läkemedelsverket avråder från användning av salvor med okänt innehåll. Vi vill påminna om att snabb effekt på till exempel klåda och eksem kan betyda att produkten innehåller glukokortikoid. Dessa ämnen kan vid långvarigt och intensivt bruk leda till biverkningar såväl i huden som på inre organ.

Läkemedelsverket har även tidigare uppmärksammat att örkrämer för användning vid eksem kan innehålla läkemedelssubstanser.



Produkt ”999”.



Produkt ”Bai Fu Kang Unguent”.

## Tillverkningen av Pulmicort inhalationsspray upphör

AstraZeneca upphör med tillverkningen av Pulmicort (budesonid) inhalationsspray, 100 mikrogram/dos och 200 mikrogram/dos. Anledningen är tillverkningsproblem.

Pulmicort inhalationsspray kommer att försvinna från marknaden när det kvarvarande lagret är slut. Patienter som använder detta läkemedel behöver därför ha kontakt med läkare för diskussion om vilken alternativ behandling som är

lämplig i varje enskilt fall. Det finns inhalationssteroider godkända i sprayform, som suspension för nebulisator och som inhalationspulver.

Pulmicort Turbuhaler och Pulmicort suspension för nebulisator kommer att finnas kvar och påverkas inte av tillverkningsproblemen.

## Nyttan med Tygacil överväger riskerna

Nyttan med Tygacil (tigecyklin) överväger fortfarande riskerna vid behandling på godkänd indikation då andra antibiotika inte är lämpliga. Det konstateras av den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA), som genom sin vetenskapliga kommitté (CHMP) har utvärderat nyttan och riskerna med Tygacil som en del i femårsförnyelsen av marknadsföringstillståndet.

Tygacil 50 mg pulver till infusionsvätska innehåller tigecyklin som har ett unikt mikrobiellt spektrum omfattande även ett flertal multiresistenta bakterier.

En utredning omfattande samtliga kliniska studier där tigecyklin jämförts med andra antibiotika har visat på en liten men konsistent ökad dödlighet vid behandling med tigecyklin. I de kliniska studierna för de godkända indikationerna var mortaliteten 3,9 % (147/3 788) bland patienter som behandlats med tigecyklin och 2,9 % (105/3 646) bland patienter som behandlats med jämförelseantibiotika. Orsaken till detta har inte exakt kunnat identifieras, men patientens hälsotillstånd och bristande effekt av tigecyklin är troligen bidragande faktorer.

### Rekommendationer till sjukvården

- Tygacil är indicerat för behandling av följande infektioner:
  - Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner, förutom diabetesrelaterade fotinfektioner.
  - Komplicerade intraabdominella infektioner.
- Tygacil ska bara användas när andra antibiotika inte är lämpliga.
- Patienter som behandlas med Tygacil ska övervakas noga, i synnerhet för att upptäcka eventuell utveckling av superinfektioner. Dessa, särskilt pneumoni, har satts i samband med sämre överlevnad. Vid superinfektioner bör behandlingen med Tygacil bytas ut mot annat antibiotikum.
 

Produktinformationens säkerhetsavsnitt kommer att uppdateras med den nya informationen.

## Kontrastmedel som innehåller gadolinium och risken för nefrogen systemisk fibros

En europeisk värdering av risken för att utveckla nefrogen systemisk fibros (NSF) vid användning av gadolinium-innehållande kontrastmedel (Gd-kontrastmedel) har genomförts. Produktresuméerna kommer nu att harmoniseras för Gd-kontrastmedlen som har delats upp i tre olika riskgrupper.

Baserat på nuvarande tillgängliga uppgifter har man enats om följande NSF-riskklassificering för Gd-kontrastmedel:

| Hög risk                      | Medelhög risk                | Låg risk                  |
|-------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| Omniscan<br>(gadodiamid)      | MultiHance<br>(gadobensyra)  | Gadovist<br>(gadobutrol)  |
| Optimark<br>(gadovesetamid)   | Primovist<br>(gadoxetinsyra) | ProHance<br>(gadoteridol) |
| Magnevist<br>(gadopentetsyra) | Vasovist<br>(gadofosveset)   | Dotarem<br>(gadotersyra)  |

Nefrogen systemisk fibros (NSF) är ett allvarligt och livshotande tillstånd som karakteriseras av att det bildas bindväv i huden som blir förtjockad, grov och hård, vilket ibland leder till kontrakturer och orörlighet i leder. Patienter med NSF kan ha systemiskt engagemang av andra organ, däribland lungor, lever, muskler och hjärta.

Gd-kontrastmedel har delats in i tre NSF-riskgrupper baserat på deras termodynamiska och kinetiska egenskaper. Produktresuméerna kommer nu att harmoniseras.

I den senaste granskningen har man tagit hänsyn till data avseende risken för NSF hos patienter med nedsatt njurfunktion, patienter under den perioperativa perioden kring levertransplantation, användning till spädbarn, nyfödda och äldre, användning under graviditet och amning, behovet av screening med avseende på nedsatt njurfunktion före användning och dosrestriktioner, åtgärder för korrekt registrering av det Gd-kontrastmedel som används och vilka ytterligare studier som behövs inom området.

För mer information hänvisas till produktresumé (SmPC) för respektive läkemedel, som finns på Läkemedelsverkets webbplats, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) respektive EMAs webbplats via länk.

## Ketoprofen för utvärtes bruk är numera receptbelagt

Samtliga geler för utvärtes bruk som innehåller ketoprofen har receptbelagts och sedan den 15 februari finns gelerna endast tillgängliga för förskrivning på recept.

Den europeiska kommissionen har fattat beslut om receptbeläggning av ketoprofen för utvärtes bruk efter rekommendation från den europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga kommitté (CHMP). CHMP gjorde en utredning där nyttan med ketoprofen gel vägts mot risker för fotosensibilisering (hudutslag orsakade av solljus). Det finns rapporter om fotoallergiska reaktioner. Hudreaktioner har

också beskrivits hos patienter som kombinerat ketoprofenprodukter med produkter som innehåller ämnet octocrylene, ett kemiskt solfilter som finns i flera kosmetiska och hudvårdande produkter. Dessa reaktioner har uppkommit utan exponering för solljus.

Ketoprofen gel är godkänt för behandling av lokala smärttillstånd av lätt till måttlig intensitet i samband med muskel- och ledsador, till exempel sportskador. De geler med ketoprofen som finns i Sverige idag är Orudis, Siduro och Zon.

En checklista för förskrivare finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## Nitromex försvinner från marknaden

Försäljningen av Nitromex kommer att upphöra när nuvarande lager är slut. Orsaken är att den norska tillverkaren av läkemedlet gått i konkurs. Nitromex av båda styrkor beräknas ta slut i maj 2011. Vissa förpackningsstorlekar kan ta slut innan dess och tillfälliga leveransstörningar kan förekomma.

Nitromex innehåller glyceryltrinitrat i styrkorna 0,25 mg samt 0,5 mg och används för anfallskupering vid kärlekskramp. Under 2009 uppgick antalet patienter som förskrevs substansen till cirka 190 000.

Det finns flera alternativ till Nitromex på den svenska marknaden:

- Glytrin sublingualspray
- Nitrolingual sublingualspray
- Suscard buckaltabletter

Samtliga kan användas för anfallskupering vid kärlekskramp, men är inte identiska med Nitromex.

### Läkemedelsverkets rekommendationer

- Några nya recept på Nitromex bör inte utfärdas.
- Patienter som behandlas med Nitromex bör kontakta sin läkare för att få recept på annat läkemedel.

## Vita tabletter med warfarin godkända

Warfarin Orion 2,5 mg tabletter godkändes i augusti 2010 och innehåller warfarin i samma styrka som Waran. Warfarin Orion tabletter är vita och innehåller inte det färgämne som ger Waran tabletter dess karakteristiska färg. Waran och Warfarin Orion är inte utbytbara mot varandra.

Det blodförtunnande läkemedlet Waran, som innehåller warfarin, har funnits länge på den svenska marknaden och färgämnet indigokarmin E132 är tillsatt för att ge tabletterna en karakteristisk färg. Warfarin har snäv terapeutisk bredd och det kan vara viktigt att patienterna kan identifiera tabletterna för att undvika felmedicinering.

En del patienter är överkänsliga mot färgämnet indigokarmin E132 och därför har det under åren förekommit en relativt omfattande licensförskrivning av vita Waran till dessa patienter.

Waran och Warfarin Orion är inte utbytbara mot varandra. Förskrivare kan välja att antingen förskriva Waran med karakteristisk färg, eller vita Warfarin Orion utan licens. Vid byte mellan olika warfarinpreparat bör man initialt överväga tätare kontroller av INR-värdet.

# Tandkronor får gott betyg men dokumentationen är ofta undermålig

Läkemedelsverket har med stöd av Socialstyrelsen genomfört en undersökning av tandkronor som används på den svenska marknaden, både importerade och svensktillverkade. Resultaten visar att utförandet av kronorna, både importerade och svensktillverkade, är gott och att inget bly, kadmium eller nickel har hittats i analyserna. Däremot brister laboratoriernas dokumenthantering i alltför stor omfattning, vilket till exempel försvårar allergiutredningar.

Under hösten 2010 har Läkemedelsverket med stöd av Socialstyrelsen genomfört en undersökning av tandkronor på den svenska marknaden. Totalt 52 metallkeramik-kronor har beställts, hälften från laboratorier som importerar kronor och hälften från laboratorier med svensk tillverkning. Kronorna har analyserats med avseende på innehåll och utförande. Även laboratoriernas dokumenthantering i samband med beställning och leverans har studerats med hänsyn till kraven i lagar och föreskrifter.

Hälsovådliga ämnen såsom bly, kadmium och nickel hittades inte i analysen av kronorna.

Någon avgörande skillnad kunde inte konstateras mellan svensktillverkade och importerade kronor utom med avseende på materialinnehåll. De svensktillverkade kronorna i ädelmetall hade genomgående ett större metallinnehåll.

Däremot stämde ofta inte innehållet med det som laboratoriet angav, i den mån man överhuvudtaget redovisade någon sådan information. Avvikelseerna var ibland så stora att det kan misstänkas att en annan legering hade använts än den uppgivna.

Vad gäller dokumentationen till patienten var uppgifterna om innehåll i många fall bristfälliga.

– De här avvikelserna kan till exempel i hög grad försvåra allergiutredningar, säger Mats Ohlson vid Läkemedelsverket. Tandkronor sitter under lång tid i patientens mun, och det kan vara mycket svårt att få fram dokumentationen i efterhand.

Import av tandtekniska arbeten från underleverantörer i länder utanför EU har ökat på senare år. Tandteknikerförbundet uppgav i december 2010 att försäljningen av tandtekniska produkter från tandtekniska laboratorier till tandläkare uppgår till 1,5–2 miljarder kr per år. Man beräknar att importen utgjorde cirka 40 % av de tandtekniska arbeten som användes i Sverige under 2010.

Tandkronor lyder under den medicintekniska lagstiftningen, vilken bland annat kräver att produkterna ska vara säkra och att de ska ha de egenskaper som tillverkaren specificerat, oavsett om de tillverkats i Sverige eller utomlands.

De preliminära resultaten av undersökningen har presenterats vid ett öppet möte på Läkemedelsverket den 26 januari 2011.



LÄKEMEDELVERKET  
MEDICAL PRODUCTS AGENCY

## Läkemedelsverket inbjuder till uppföljningsmöte om behandling av epilepsi

Läkemedelsverket anordnade i september 2010 ett expertmöte om behandling av epilepsi. De nya behandlingsrekommendationerna har publicerats i nr 2011:1 av Information från Läkemedelsverket.

Behandlingsrekommendationerna presenteras av professor Torbjörn Tomson, Karolinska Universitetssjukhuset. Mötet vänder sig till representanter från läkemedelskommittéer och läkare som i sin kliniska verksamhet kommer i kontakt med patienter med epilepsi.

**Plats:** Lundqvist & Lindqvist konferens, Klarabergsviadukten 90, Stockholm

**Tid:** 20 maj 2011, kl 13.00–16.00 (lunch serveras kl 12.00–13.00)

Mötet inklusive lunch är kostnadsfritt. Mötesdeltagarna betalar själva sina resekostnader.

**OBS! Antalet platser är begränsat.**

Anmälan görs till [malika.hadrati@mpa.se](mailto:malika.hadrati@mpa.se)

**Sista anmälningsdag är 19/4!**

# Behandling av urinträngningar och trängningsinkontinens – överaktiv blåsa

## – ny rekommendation

Den 26–27 oktober 2010 anordnade Läkemedelsverket ett expertmöte om utredning och behandling av urinträngningar och trängningsinkontinens, ofta sammanfattat som symtomkomplexet överaktiv blåsa (ÖAB). Sverige har hittills saknat nationella riktlinjer för utredning och behandling av detta tillstånd.

### Sammanfattning

Överaktiv blåsa definieras som tvingande urinträngningar med eller utan trängningsinkontinens som ofta förekommer tillsammans med en ökad miktionsfrekvens och nykturi. Först när ingen uppenbar orsak till symtomen kan påvisas används beteckningen överaktiv blåsa.

Förutom anamnes och status inklusive gynekologisk undersökning är bland annat följande undersökningar viktiga för ställningstagande till diagnos och behandling: mätning av residualvolym, urinmätning (miktionsdagbok), urinläckagemätning och tidsmiktion.

Icke-farmakologisk behandling kan ges enbart eller kombineras med läkemedel. Följande antikolinergt verkande preparat är godkända på indikationen ÖAB: darifenacin, fesoterodin, oxybutynin, solifenacin och tolterodin. Oxybutynin är det enda godkända antikolinerga medlet till barn.

Preparat som kan doseras en gång per dygn (slow-release) är att föredra. Effekt och biverkningar bör utvärderas efter en till tre månaders behandling. Om behandlingen ger effekt men oacceptabla biverkningar, överväg preparatbyte.

Om behandlingen inte ger önskad effekt, överväg förnyad utredning beträffande bakomliggande sjukdom (såsom tumör i lilla bäckenet, neurologisk sjukdom, framfall, resturin).

Lokal vaginal östrogenbehandling (östradiol, östriol) har dokumenterad effekt på trängningar och dysuri samt kan minska risken för urinvägsinfektioner,

Vid behandling av ÖAB hos barn är uroterapi förstahandsval. Uroterapi är ett alternativ eller komplement till annan behandling i alla åldersgrupper. Vid behandling av äldre med läkemedel bör särskilt risken för biverkningar och läkemedelsinteraktioner beaktas.

### Urinträngningar och trängningsinkontinens – bakgrund, epidemiologi, fysiologi och patofysiologi

#### Bakgrund

Många människor oroar sig för ofrivilligt urinläckage eller oförmåga att kontrollera miktionen. Urininkontinens och andra nedre urinvägssymtom är vanligt förekommande, utgör ett allvarligt medicinskt och socialt handikapp och förorsakar stora samhällskostnader. Problemet finns i alla åldrar, men andelen drabbade ökar med stigande ålder.

#### Definitioner

Överaktiv blåsa (ÖAB) är ett samlingsnamn för symtom som berör lagringen av urin i urinblåsan där ingen uppenbar orsak till symtomen kan påvisas. ÖAB är enligt definition från International Continence Society (ICS) ”tvingande urinträngningar med eller utan trängningsinkontinens som ofta förekommer tillsammans med en ökad miktionsfrekvens och nykturi”. Utredningen av en person med tvingande urinträngningar syftar till att påvisa en eventuell orsak som kräver andra åtgärder än enbart symtomlindring; först när sådan orsak med rimlig säkerhet utesluts, föreligger definitionsmässig ÖAB och den fortsatta handläggningen kan inriktas på symtomlindrande behandling.

Hos män användes fram till mitten av 1990-talet samlingsbegreppet ”prostatism” för de symtom som ansågs känneteckna en funktionsstörning sekundär till avflödeshinder orsakat av benign prostatahyperplasi (BPH). En vändning kom när den brittiske urologen Paul Abrams visade att symtom som vid prostatism var lika vanliga hos äldre kvinnor som hos äldre män. De symtom som innefattades av begreppet var ospecifika och han föreslog i stället begreppet Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS. Förslaget vann genast gehör inom urologin. Abrams delade in symtomen vid LUTS i en grupp som hänför sig till blåsans tömningsfas (svag urinstråle, igångsättningssvårigheter, krystmiktion och känsla av ofullständig blåstömning) och i en grupp som hänför sig till blåsans fyllnads- eller lagringsfas (frekventa miktationer, tvingande trängningar och trängningsinkontinens). Den senare gruppen kan ses som en föregångare till begreppet ÖAB.

#### Epidemiologi

Intresset för urinträngningar och trängningsinkontinens har ökat på senare år och flera populationsstudier har genomförts för att beskriva förekomsten av dessa symtom och konsekvenserna för den drabbade liksom för samhället. Den rapporterade förekomsten av överaktiv blåsa varierar mellan

8 % och 42 % i olika populationsstudier. Alla dessa individer är dock inte i behov av behandling.

Prevalensen av ÖAB hos kvinnor och män > 40 år var i en svensk undersökning (SIFO-studien) 16,4 % och prevalensen ÖAB ökar med stigande ålder. I åldersgruppen 40–49 år var ÖAB vanligare hos kvinnor än män medan det motsatta gällde för personer över 75 år. I den så kallade EPIC-studien var prevalensen ÖAB 11 % hos männen och 13 % hos kvinnorna. Studien använde nuvarande ICS-definition av ÖAB och var baserad på en population på 19 165 personer över 18 år från fyra europeiska länder och Kanada.

Det finns mycket få studier över prevalensen ÖAB hos barn. I en koreansk studie av barn mellan fem och 13 år var prevalensen ÖAB cirka 17 % i hela åldersgruppen med sjunkande tendens med stigande ålder – från 23 % vid fem år till 12 % vid 13 års ålder. Prevalens av urininkontinens är lägre än prevalensen ÖAB eftersom urininkontinens hos barn i hög grad orsakas av ÖAB, medan ÖAB inte alltid medför inkontinens. I åldrarna 6–16 år förekommer urininkontinens hos drygt 14 %, hos hälften som enures (sängvätning). Daginkontinens är vanligare hos flickor, särskilt i äldre åldersgrupper. Daginkontinens är också ofta förenad med avföringsproblem.

Longitudinella studier har bekräftat att förekomsten av ÖAB ökar med tiden inom samma population kvinnor respektive män. Det finns också data som tyder på att män som utvecklar ÖAB upplever en större försämring av livskvaliteten än kvinnor.

Uppskattningsvis har drygt 365 000 kvinnor och 100 000 män i Sverige symtom på ÖAB. Baserat på dessa siffror har det uppskattats att kostnaderna för ÖAB i Sverige är cirka 3,1 miljarder kronor årligen. Kostnaderna för antikolinerga

medel uppgick till mer än två hundra miljoner kronor år 2007. Sjukvårdskostnaderna för urinträngningar och trängningsinkontinens är redan stora och förväntas öka i framtiden parallellt med den växande andelen äldre i samhället.

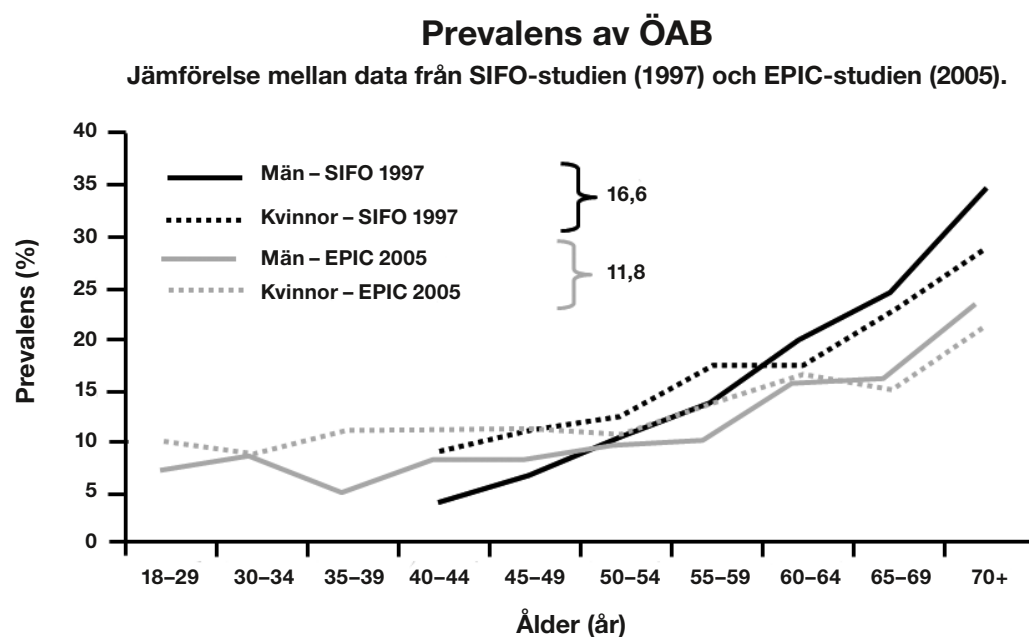
### Miktionsens fysiologi

Den normala miktionscykeln består av två faser, fyllnadsfasen då urinen fylls på och lagras i urinblåsan, samt tömningsfasen då urinblåsan kontraheras och tömmer sig. Samspelet mellan detrusormuskulatur, blåshals, uretra och bäckenbotten måste fungera för att ett normalt miktionsmönster ska uppnås.

Urinblåsan utgör en reservoar som fylls på kontinuerligt från njurarna. Den har en viss lagringskapacitet och behöver tömmas regelbundet. Dess neurogena styrning utgör en blandning av autonom och viljemässig funktion. Under de tidigaste levnadsåren fungerar blåsan dock helt autonomt. Blåstömningsreflexen omkopplas i nedre ryggmärgen och koordination av nervaktiviteten mellan lagringsfas och tömningsfas sker i hjärnstammen. Den sakrala reflexbågen räknas till parasympaticus med en kolinerg (muskarin, i huvudsak M3-receptor) innervation. En sympatisk innervation av urinblåsan bidrar till stabiliteten under lagringsfasen:  $\beta$ -receptorer i blåsväggen relaxerar denna och  $\alpha$ -receptorer i glatt muskulatur i blåshals och uretra hindrar utflödet. Den viljemässiga, cerebrala, styrningen sker främst från frontalloberna.

Under lagringsfasen är blåsväggens glatta muskulatur, detrusormuskulaturen, relaxerad. Lagringsfasen stabiliseras ytterligare av den tvärstrimmiga yttre sfinktern. Vid en viss fyllnadsnivå skickas signaler till sakrala miktionscentrum.

Figur 1. Prevalens av ÖAB hos män och kvinnor i olika åldersgrupper.



Milsom I, et al. BJU Int 2001;87:760–6.  
Irwin DE, et al. Eur Urol 2006;50:1306–15.

Detrusorn aktiveras och tömning sker – hos spädbarnet rent reflexmässigt. Tömningsreflexen är efter småbarnsåldern hos den neurologiskt friska individen kraftfullt hämmad från storhjärnhemisfärerna, så att tömning kan anpassas till praktiskt lämpliga tillfällen.

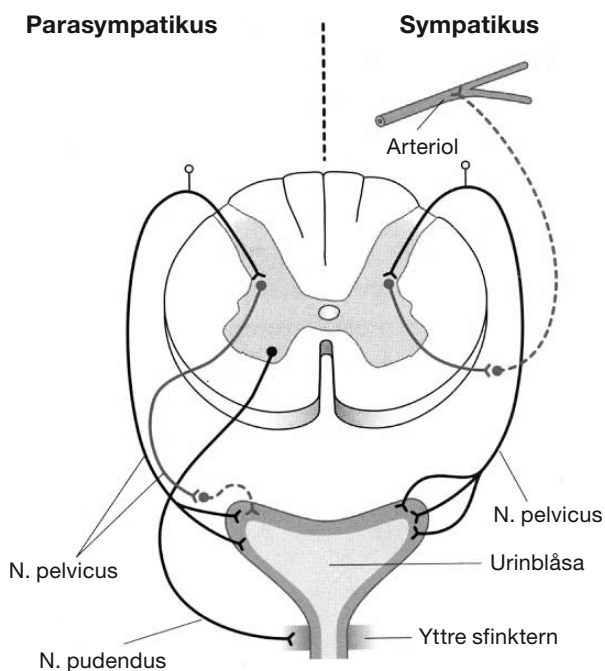
**Patofysiologi**

I enlighet med den internationella definitionen av ÖAB, som utesluter trängningsbesvär med känd bakgrund, är patofysiologin inte klarlagd. Teorierna kan grovt delas in i perifera och centralnervösa orsaker till störningen.

Ökad afferent nervaktivitet, till exempel från blåsan, uretra eller utlöst av tarmsymtom, slemhinneatrofi med mera, kan leda till att miktionsreflexen startar vid oförutsäg-

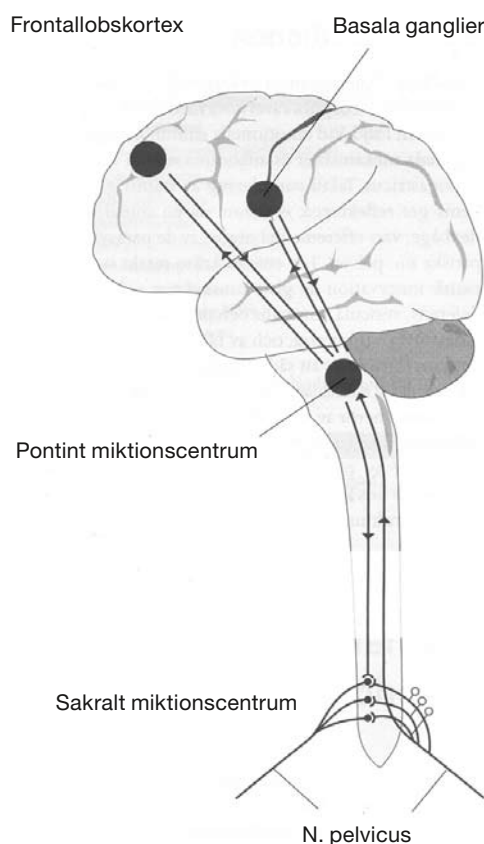
bara tillfällen och onormala blåsvolymer. Vid fyllnad av blåsan kommer urotelet att tänjas ut vilket leder till att substanser som bildas i urotelet (ATP, acetylolin, prostaglandiner med mera) påverkar aktiviteten hos de afferenta nerver som finns i den suburoteliala vävnaden. En annan orsak kan vara att den centrala kontrollen av inkommande nervaktivitet är otillfredsställande, vilket leder till att miktionscentrum i hjärnstammen startar miktionsreflexen även vid låga blåsvolymer. Ökad aktivitet i denna signaleringsväg anses kunna bidra till ÖAB och detrusoröveraktivitet.

Det bör noteras att symtomen vid ÖAB inte alltid är associerade med ofrivilliga detrusorkontraktioner. Hos kvinnor kan bäckenbottendysfunktion, som yttrar sig i ansträngningsbetingad urininkontinens eller framfall, samvariera med trängningar.



**Figur 2 (till vänster). Urinblåsans sakrala nervförbindelser.**

Till vänster dels n. pelvici, som förmedlar afferenta signaler vid ökande blåsvolym och i sitt efferenta led aktiverar blåsmuskulaturen, detrusorn, då tömning sker; dels n. pudendus, som aktiverar tvärstrimmig muskulatur i den yttre sfinktern och bidrar till att säkra kontinensen under lagringsfasen. Till höger illustreras reflexförbindelsen mellan urinblåsefyllnaden och den sympatiska regleringen av blodtrycket, som medför viss blodtrycksstegring vid kraftig urinblåsefyllnad (se bakgrundsdokumentationen, Jan Fagius, sid 32). (Från Fagius-Aquilonius: Neurologi, Liber AB, Stockholm 2006.)



**Figur 3 (till höger). Hjärna och ryggmärg.**

Samordning mellan nervaktivitet som bidrar till kontinens under lagringsfasen och den omvända nervaktiviteten vid tömningsfasen sker i pons, pontina miktionscentrum, och förmedlas via ryggmärgen. Den viljemässiga styrningen äger rum på flera nivåer cerebralt, främst i frontalloberna och i basala ganglier. (Från Fagius-Aquilonius: Neurologi, Liber AB, Stockholm 2006.)

## Överaktivitet i blåsan vid neurologisk sjukdom

Den överordnade regleringen av blåsfunktionen innebär främst en hämning av tömningsreflexen. Sjukdom eller skada i CNS resulterar därför i överaktiv detrusor. Tömningsreflexen börjar ånyo, som hos spädbarnet, uppträda alltmåra autonomt. Följden blir detrusoröveraktivitet med frekventa och snabbt tvingande trängningar med inkontinensrisk. Patienten beskriver allt tätare trängningar och allt kortare tid innan tömningen är tvingande. Inkontinensen kan omfatta en liten mängd eller hela blåsinnehållet.

I sin mest typiska form uppträder detta problem vid ryggmärgslesion, myelopati. Den vanligaste diagnosen hos vuxna är multipel skleros, MS, men allehanda ryggmärgsskador ger upphov till symtomet. Traumatisk ryggmärgsskada kan medföra en total tvärsnittslesion, som helt avbryter den överordnade kontrollen och en spinal reflexblåsa föreligger då. Den fungerar helt autonomt, men i regel med betydligt sämre tömning än hos spädbarnet – stora resturinmängder kan uppkomma.

Vid cerebrala sjukdomar (till exempel tillstånd efter slaganfall, vaskulär degenerativ sjukdom, demenssjukdomar, hydrocefalus, Parkinsons sjukdom) uppträder ofta överaktivitet i blåsan med inkontinens-tendens. Termen ohämmad blåsa har myntats för denna form av blåsrubbning. Bristande kontinens av likartat slag är mycket vanlig vid hög ålder utan att distinkt CNS-sjukdom kan påvisas.

## Utredning av urinträngningar och trängningsinkontinens

Sverige saknar nationella riktlinjer för utredning och behandling av symtomkomplexet urinträngningar och trängningsinkontinens. Sådana finns däremot på regional och lokal nivå. Detta förslag till utredning baseras på riktlinjer från det återkommande internationella expertmötet om urininkontinens (International Consultation on Incontinence, ICI) samt på riktlinjer från det europeiska urologssällskapet (European Association of Urology, EAU).

Symtomen vid ÖAB är vanliga och måste därför kunna handläggas av läkare inom primärvården. När det gäller urininkontinens kan många patienter bli förbättrade eller helt bra efter behandling. För utredning och behandling av överaktiv blåsa finns rekommendationer för trängningsinkontinens i olika vårdprogram, till exempel ([www.lul.se/](http://www.lul.se/) inkontinens) från Uppsala läns landsting.

### Anamnes

Mycket få söker primärvården för ”överaktiv blåsa”, man kommer för att man ”kissar ofta”. Miktionsproblem kan upplevas som genanta och patienten vågar kanske ta upp dem först mot slutet av besöket när tiden är slut, framför allt när det är förenat med inkontinens. Detta kräver lyhördhet hos läkaren och att det finns ändamålsenliga ”verktyg” för att utreda och behandla problemen. Den första uppgiften blir att bedöma symtomen i relation till patientens övriga hälsoproblem. Oftast går det att finna en orsak till patientens symtom; först när andra orsaker uteslutits kan symtomkomplexet betecknas som ÖAB.

Som hjälp för anamnesen finns strukturerade och validerade frågeformulär. För män används IPSS (International Prostate Symptom Score) som vägledning vid behandling av symtomgivande BPH. För kvinnor finns ett flertal validerade frågeformulär.

Den allmänna anamnesen omfattar genomgångna graviditeter och förlossningar liksom tidigare och aktuella sjukdomar, särskilt sådana som kan ha direkt koppling till symtomen. Exempel är neurologiska sjukdomar, missbildningar, trauma eller tidigare genomgången kirurgi eller strålbehandling i lilla bäckenet. Tarmfunktionen har nära relation till miktionen och bör efterfrågas. Det är också viktigt att gå igenom aktuella mediciner. Diuretika, vissa hypertoniläkemedel, psykofarmaka och andra medel med antikolinerga bieffekter kan påverka symtomen.

Typ av urininkontinens bör bedömas – lider patienten av ansträngnings-, trängnings- eller blandinkontinens? Hos män värderas om symtomen är korrelerade till benign prostatahyperplasi (triaden LUTS + förstörd prostata + svag urinstråle).

### Faktaruta 1. Tänkbara orsaker vid urinträngningar och trängningsinkontinens\*.

- Akut urinvägsinfektion, kronisk cystit, prostatit, STD-orsakad eller annan uretrit.
- Malignitet i lilla bäckenet, prostata, äggstockar eller urinblåsa.
- Polyuri på grund av stort vätskeintag, dåligt inställd diabetes mellitus eller hjärtsvikt (även diabetes insipidus och hyperparatyreoidism kan ge polyuri).
- Atrofiska slemhinnor som följd av östrogenbrist efter menopaus.
- Obstipation.
- Benign prostatahyperplasi.
- Del av en psykosocial problematik eller smärtproblem.
- Del av neurologisk sjukdom.
- Gynekologisk sjukdom, såsom ovarialtumör, prolaps, myom.
- Del av annan inkontinensproblematik, till exempel överfyllnadsinkontinens eller ansträngningsinkontinens.
- Läkemedelseffekt/biverkan.

\* Först när orsaker såsom dessa uteslutits kan symtomkomplexet betecknas som överaktiv blåsa.

Speciell vaksamhet fordras för snabbt uppkomna trängningsproblem i kombination med alarmsymtom såsom makroskopisk hematuri (blåstumör), progredierande trängningar dygnet runt (ovarialtumör, prostatacancer, blåstumör), tecken på urinretention eller försämrat allmäntillstånd.

### Fysikalisk undersökning

Längd och vikt kontrolleras. Förhöjt BMI är en av flera riskfaktorer för att utveckla urininkontinens hos kvinnor. Hjärtsvikt kan medföra nykturi på grund av ökad nattlig diures. Bukpalpation kan avslöja en utspänd urinblåsa, som

kan uppkomma vid kronisk urinretention, eller tumör. Neurologisk undersökning bör utföras med uppmärksamhet riktad dels mot de sakrala segmenten, dels mot tecken på en centralnervös skada (stegrade reflexer i benen, positivt Babinskis tecken). Inskränkningar i rörligheten kan leda till ”funktionell inkontinens”.

Yttre genitalia undersöks i syfte att upptäcka avvikelser såsom infektion, meatusstriktur eller uttalad fimosis. Rektalpalpation görs för att upptäcka förstoppning eller tumör i lilla bäckenet. Hos män bedöms prostata avseende tecken till BPH eller lokalt avancerad prostatacancer.

### Gynekologisk undersökning

Gynekologisk undersökning kan utföras i två steg, först med blåsan komfortabelt fylld och därefter med blåsan tömd. Huden i vulva och perineum inspekteras. Patienten får hosta för att påvisa eventuellt ansträngningsläckage. Vid spekulumundersökning bedöms slemhinnestatus avseende eventuell atrofi eller förekomst av prolaps. Efter kontroll av residualurinvolym palperar man uretra för att ta ställning till om det föreligger divertiklar och därefter palperas lilla bäckenet för bedömning av tecken till tumörväxt. Avslutningsvis värderas muskelstyrkan i bäckenbotten.

### Residualurinvolym

För att upptäcka kronisk urinretention måste residualurinvolymen mätas. Volymen bestäms med engångskateterisering eller ultraljud.

### Urinmätning (miktionsdagbok)

Genom patientens noteringar om klockslag och kastad volym vid varje miktionsstillfälle under två dygn erhålls information om miktionsfrekvens, miktions fördelning över dygn, enstaka maximalvolym, det vill säga funktionell blåskapacitet, total dygnsvolym samt medelvolym. I dagboken kan även vätskeintag v.b. registreras.

### Urinläckagemätning (blöjvägningstest)

Information om läckagets omfattning ger en uppfattning om på vilken nivå man bör lägga utredningen och vad som är realistiskt att åstadkomma med behandling.

### Tidsmiktion

Hos män med BPH bedöms graden av avflödeshinder genom att patienten mäter den tid det tar att kasta första deciliteren urin. Längre tid än 10–15 sekunder talar för obstruktion.

### Laboratorieanalyser

S-kreatinin används som grovt mått på njurfunktion. Urinsticka, eventuellt i kombination med urinodling, ger information om infektion eller blödning. Det senare kan vara ett tecken på tumörväxt. Kontroll av blodsocker rekommenderas.

S-PSA rekommenderas hos män upp till cirka 70 års ålder, då kurativt syftande behandling av prostatacancer kan vara

aktuell; efter denna ålder minskar värdet av S-PSA. S-PSA-nivån korrelerar till prostatas volym. Analysen kan därför också användas som surrogatmått för prostatavolym, vilket är av värde vid farmakologisk behandling av symtomgivande BPH.

### Bildiagnostik och cystoskopi

Cystoskopi och ultraljudsundersökning, alternativt urografi eller CT-urografi av övre urinvägarna, utförs vid förekomst av makroskopisk hematuri som kan vara ett tecken till tumörväxt, eller vid recidiverande urinvägsinfektion för att diagnostisera eventuella urinvägskonkrement eller missbildningar. Samråd med eller remiss till urolog rekommenderas då dessa undersökningar övervägs.

### Behandling av urinträngningar och trängningsinkontinens

Hur aktivt man ska behandla urinträngningar och trängningsinkontinens som vid överaktiv blåsa avgörs av hur handikappande patienten upplever sin situation. Antingen kan icke-farmakologisk behandling ges enbart eller kombineras med läkemedel. Ett team med distriktsläkare, distriktsköterska/sjuksköterska med kontinensutbildning samt sjukgymnast, barnmorska och uroterapeut ger ett allsidigt omhändertagande.

### Icke-farmakologisk behandling

Man kan nå goda resultat med åtgärder som patientundervisning om blås- och bäckenbottenfunktion, genomgång av vätske- och miktionslista/läckagetest, genomgång av medicinlista, blåsträning och bäckenbottenträning.

### Farmakologisk behandling

Möjliga mål för farmakologisk behandling är CNS, afferenta och efferenta nervbanor, muskarina receptorer och  $\beta$ -3-receptorer i detrusormuskulaturen samt urinproduktionen i sig. De preparat som har ÖAB som godkänd indikation har antingen en antikolinerg verkningsmekanism eller en anti-diuretisk. Studier pågår bland annat avseende läkemedel med  $\beta$ -3-stimulerande effekt.

### Antikolinerga medel

I Sverige är följande antikolinergt verkande preparat godkända på indikationen ÖAB: darifenacin, fesoterodin, oxybutynin, solifenacin och tolterodin. Oxybutynin är det enda godkända antikolinerga medlet till barn. Av alla patienter som får antikolinerga preparat förskrivna i Sverige är 60 % över 70 år.

Antikolinerga medel förhindrar att det acetylkolin som frisätts från urotelet och efferenta nerver påverkar detrusormuskulaturen. Detrusormuskulaturen har M2- och M3-receptorer i kvoten 3:1 där M3-receptorerna tros stå för huvuddelen av detrusorkontraktionen. Eventuellt sker också en inhibition av sensoriska receptorer i glatt muskulatur och urotel. De olika preparaten har varierande receptorsektivitet.

tet. Jämförande studier har dock inte visat signifikant bättre effekt eller generellt färre biverkningar för mer M3-selektiva preparat.

### Andra preparat

Lokal vaginal östrogenbehandling (östradiol, östriol) har dokumenterad effekt på trängningar och dysuri samt minskar risken för urinvägsinfektioner, det senare genom att minska förekomsten av atrofisk vaginit. Östrogenreceptorer har påvisats i vagina, uretra, blåsa och bäckenbottenmuskulatur.

Desmopressin har nykturi vid nocturn polyuri som godkänd indikation liksom primär nattlig enures hos barn från och med sex års ålder. Det används kliniskt även dagtid inför aktiviteter som kräver ökad bläskontroll.

Duloxetin har ansträngningsinkontinens som godkänd indikation men har i en studie visat effekt även vid överaktiv blåsa. Botulinumtoxin är inte godkänt på indikationen urinträngningar och trängningsinkontinens men ges off-label som intramurala injektioner, framför allt till patienter med trängningsinkontinens på basen av neurologisk sjukdom/skada.

### Effekt

Det finns två Cochrane-översikter publicerade 2006, båda baserade på relativt små material. Den ena visade att antikolinerga medel har bättre effekt än placebo vid ÖAB. Den andra visade att uroterapi ensamt hade effekt men att kombinationen uroterapi och antikolinerga medel var bättre. Det finns få studier där de olika läkemedlen jämförts, vilket gör det svårt att rekommendera någon viss produkt före den andra. Såväl effekt som biverkningar är dosberoende. Depåberedningar tycks ge färre biverkningar och möjligen bättre effekt än mer kortverkande beredningsformer.

### Behandlingslängd

En stor del av patienterna avbryter sin behandling under första året. Detta beror sannolikt på otillräcklig effekt, oacceptabla biverkningar eller en kombination av dessa båda faktorer. Mediantid för användningen var i en brittisk studie mindre än fem månader och efter ett år hade 75 % av patienterna avbrutit behandlingen. I en amerikansk studie förnyade 35 % av patienterna aldrig sitt recept efter tre månaders behandling. Såväl internationella studier som svensk forskningsstatistik har visat att oxybutynin oftare är förknippat med terapiavbrott än övriga preparat.

### Säkerhet

Preparaten har överlag få allvarliga biverkningar. Vanligt förekommande biverkningar är i hög grad relaterade till den antikolinerga effekten såsom muntorrhet, förstoppning och andra gastrointestinala besvär samt synrubbningar. Kognitiv påverkan kan förekomma varför försiktighet ska iaktas vid behandling av äldre patienter. Biverkningsprofilen är likartad för samtliga preparat i den antikolinerga gruppen med undantag för oxybutynin, som speciellt i icke-depåberedningar, oftast tolereras sämre. Desmopressin kan hos

äldre patienter (> 65 år) leda till att hyponatremi utvecklas med förvirringstillstånd som följd. Serumnivåer av natrium bör därför följas hos äldre som får desmopressin.

Försiktighet bör iaktas vid behandling av äldre med anamnes på cerebral sjukdom, till exempel stroke eller demens, eller vid samtidig användning av andra läkemedel med antikolinerg verkan. I studier på friska äldre försökspersoner (> 70 år) gav oxybutynin, men inte övriga preparat, kognitiv påverkan.

Tolterodin gav i en studie signifikant ökad hjärtfrekvens (> 5 slag/minut) jämfört med placebo och jämfört med darifenacin, som är mer M3-selektivt (i hjärtat dominerar M2-receptorer). Darifenacin gav inte högre hjärtfrekvens än placebo. Ingen skillnad sågs heller för maxpuls eller blodtryck/puls i stående för detta preparat. Förlängt QT-intervall har visats vid tolterodinanvändning. Den kliniska relevansen av dessa fynd är dock oklar.

## Faktaruta 2. Läkemedelsbehandling vid urinträngningar och trängningsinkontinens.

Preparat som kan doseras en gång per dygn (slow-release) är att föredra.

Effekt och biverkningar bör utvärderas efter en till tre månaders behandling, överväg dosändring.

Om behandlingen ger effekt men oacceptabla biverkningar, överväg preparatbyte.

Om behandlingen inte ger önskad effekt, överväg förnyad utredning beträffande bakomliggande sjukdom (såsom tumör i lilla bäckenet, neurologisk sjukdom, framfall, resturin).

Om farmakologisk behandling inte ger effekt, överväg remiss till specialist för neuromodulerande behandling med elektrostimulering (vaginalt, analt, penilt), TENS (transkutan elektronervstimulering) eller sakral neuromodulering.

Intramurala injektioner med botulinumtoxin används off-label men metoden är inte tillräckligt utvärderad för att kunna rekommenderas.

## Urinträngningar och trängningsinkontinens hos barn

Överaktiv blåsa (ÖAB) hos barn definieras enligt ICCS (International Children's Continence Society) som ett syndrom som berör blåsans fyllnadsfas och innebär snabbt tvingande trängningar (urgency) med eller utan inkontinens. Detrusoröveraktivitet vid cystometrisk undersökning påvisas i regel hos barn, vilket mindre ofta är fallet hos vuxna med ÖAB.

Spädbarn kissar cirka en gång i timmen, reflexmässigt men med viss dyskoordination, varför tömningen ofta är ofullständig de första levnadsmånaderna. När barnet börjar kontrollera blästömningen vid två till tre års ålder sjunker frekvensen för att vid fyra till fem års ålder närma sig den vuxnes mönster med fyra till sju tömningar per dygn. Den nyföddes bläsvolym är cirka 30 mL och den ökar med åldern med cirka 30 mL per år upp till den vuxnes blästömningsvo-

lym 350–450 mL. Barnets förväntade maximala blåstömningens volym kan upp till tolv års ålder beräknas enligt formeln

$$\text{Blåsvolym (mL)} = (\text{ålder i år} + 1) \times 30.$$

Maximal blåstömningens volym bedöms som onormal vid < 65 % respektive > 130 % av den för åldern förväntade.

Viljemässig kontroll av urinblåsan utvecklas olika snabbt men vid tre och ett halvt till fyra års ålder har de flesta friska barn god kontroll. Det är sällan skäl att utreda ett barn för misstänkt ÖAB före fem års ålder.

### Orsaker till överaktiv blåsa hos barn

Orsaken till överaktiv blåsa hos barn är ofta okänd och tillståndet kallas då ”idiopatisk ÖAB” – terminologin inom barnurologin avviker alltså från den som används hos vuxna. Urinvägsinfektion och förstoppning kan utlösa överaktivitet i blåsan hos barn.

Överaktiv blåsa kan också sammanhålla med en neurologisk funktionsstörning som innebär en neurogen detrusoröveraktivitet (NDO). Neurogen blåsfunktionsrubbing hos barn är nästan uteslutande orsakad av ryggmärgsbräck. Omkring 90 % av dessa barn har påverkad blåsfunktion och i de flesta fall används ren intermitterent kateterisering (RIK) för blåstömning. Målet med RIK, liksom med eventuell farmakologisk behandling, är att reducera trycket i blåsan för att förhindra uppkomsten av njurskada. I Sverige föds cirka 20 barn årligen med ryggmärgsbräck men incidensen sjunker. Totalt finns i Sverige idag cirka 500 barn i åldern 0–18 år med ryggmärgsbräck. Övriga orsaker till neurogen blåsfunktionsrubbing är sällsynta tillstånd som spinala missbildningar, status post myelit, trauma och tumörer.

### Diagnostik

Den vanligaste orsaken till att ett barn får kontakt med vården är att föräldrarna söker för att barnet kissar på sig. Enbart ”snabbt tvingande trängningar” identifieras som regel inte av barnet. Barn med sängvätning (primär monosymtomatisk enures) och barn som inte är torra dagtid vid cirka fem års ålder bör erbjudas en första utredning och behandling inom primärvården.

Diagnosen idiopatisk ÖAB kan, liksom ÖAB hos den vuxne, inte ställas förrän tänkbara orsaker till besvären uteslutits. Anamnes, kompletterad med urinmättnings- och läckagelista, klinisk undersökning samt urinprov (bakterier, glukos, protein) behövs för diagnostiken. Dessutom rekommenderas flödes- och resturinmätning för att identifiera barn med tömningssvårigheter.

Remittering till barnklinik ska ske vid misstänkt diabetes, njursjukdom, urogenital missbildning eller neurologisk funktionsstörning, liksom vid urinvägsinfektion och förstoppning som utretts och behandlats men där urinläckage kvarstår. Terapieresistent inkontinens, det vill säga där standardbehandling (se nedan beskrivna åtgärder) inte gett önskat resultat utgör också remissanledning. Det gäller också enures, där behandling med alarm och desmopressin inte haft effekt. Cystometri är indicerad vid terapivikt vid idiopatisk ÖAB samt vid misstänkt eller fastställd NDO.

### Behandling av idiopatisk ÖAB

Vid behandling av idiopatisk ÖAB hos barn är uroterapi förstahandsval. Den innebär information till barnet och föräldrarna, miktionsråd med schemalagda miktionser (”kiss-skola”), avslappningsövningar och biofeedback. Cirka tre fjärdedelar av barnen är botade eller klart förbättrade efter tre månaders uroterapi.

Farmakologisk behandling med antikolinergika kommer ifråga i andra hand. Endast oxybutynin är godkänt för användning hos barn (från fem års ålder). Vid tillfredsställande effekt kan seponeringsförsök göras efter cirka sex månader.

Elektrostimulering (analt, kring penis/clitoris) som medför hämning av miktionsreflexen är ytterligare ett alternativ om basal uroterapi haft otillräcklig effekt. TENS (transkutan elektronervstimulering) över sacrum samt tibialisstimulering har också prövats men erfarenheten är ännu begränsad. Även hos barn används ibland botulinumtoxin injicerat intramuralt i urinblåsan via cystoskop men behandlingen är ännu otillräckligt utvärderad.

### Behandling av neurogen detrusoröveraktivitet – NDO

Vid NDO påbörjas behandling redan neonatalt och fortsätter ofta under hela uppväxten. Oxybutynin som lösning (ex tempore-beredning) kan instilleras i urinblåsan i samband med ren intermitterent kateterisering (RIK). Detta är dock en användning off-label med begränsad evidens vad avser effekt och säkerhet. Uroterapi är ett viktigt komplement även vid behandling av barn med NDO.

### Biverkningar vid behandling av barn med antikolinergika

Yrsel och synpåverkan, vanligt hos vuxna och äldre, är sällan något problem hos barn. Däremot förekommer psykiska biverkningar som humörsvängningar och aggressivitet. Det kliniskt vanligaste problemet vid antikolinergikabehandling av barn är förstoppning och risk för residualurinutveckling. Antikolinergika är kontraindicerade vid signifikant residualurin, det vill säga > 20 mL. Barn som behandlas med antikolinergika måste följas med regelbundna mätningar av residualurin. Den salivhämmande effekten måste beaktas på grund av ökad kariesrisk.

### Urinträngningar och trängningsinkontinens hos äldre

Urinträngningar och trängningsinkontinens är ett stort folkhälsoproblem i alla åldrar men då ÖAB och andra urinvägssymtom blir allt vanligare med stigande ålder är det framför allt ett problem hos den äldre människan. Tvingande urinträngningar är dock inte symtom som de äldre söker för. Många tror det är en oundviklig del i åldrandet och att det inte går att behandla. Ofta måste sjukvårdspersonal aktivt fråga efter symtom. Den äldre människan har ofta flera problem och symtom samtidigt vilket inom geriatriken ofta benämns ”geriatric giants” vilket gör bilden mer komplex och svårbehandlad.

## Orsaker till trängnings- och inkontinenssymtom hos äldre

Med stigande ålder uppkommer förändringar i de nedre urinvägarna som bland annat kan försämra blåskontraktiliteten och ge minskad blåsvolym. De äldre använder ofta flera läkemedel där vissa påverkar miktionen, exempelvis diuretika och psykofarmaka. Neurologiska sjukdomar, såsom demenssjukdomar, Parkinsons sjukdom och stroke kan leda till inkontinens, så kallad ohämmad blåsa. Obstipation och infektion i urinblåsan uppträder ofta hos äldre och kan ge trängnings- och inkontinensproblem.

Benign prostatahyperplasi ökar också med stigande ålder och kan orsaka likartade problem. Samtidiga andra sjukdomar och handikapp som begränsar den äldres förmåga till förflyttningar, till exempel artros och yrsel, kan göra att trängningar till vattenkastning upplevs som mer besvärande och att patienten inte hinner till toaletten i tid.

## Utredning av äldre

All utredning av äldre måste anpassas efter individens förmåga, önskemål, kognitiv påverkan och behov. Noggrann anamnes, fysikalisk undersökning, miktionsdagbok, blöjvägningstest (om urinläckage) samt urinprov (urinstickor) ingår i den basala utredningen och bör helst göras på alla. Tidsmiktation kan klarlägga om det finns tecken på obstruktion som vid BPH. Residualurinmätning bör göras vid minsta misstanke på urinretention vilket är vanligt hos äldre. Blodprov tas efter individuell bedömning, till exempel blodsocker, S-kreatinin, B-Hb och S-PSA. Ytterligare utredning med ultraljud och eventuell remiss till urolog/gynekolog måste bedömas individuellt.

## Behandling av äldre

Behandlingen måste individualiseras och anpassas på samma sätt som utredningen.

Det är viktigt att utvärdera behandlingen och avbryta den om den inte ger effekt.

Icke-farmakologisk behandling utgörs av information om blåsans funktion och dysfunktion, av genomgång och eventuell förändring av dryckesvanor, liksom av genomgång av medicinlista med försök att byta ut eller ta bort läkemedel som bedöms kunna påverka blåsfunktionen ogynnsamt. Hjälpmedel provas ut individuellt. Toalettassistans, vaneträning och uppmärksamhetsträning kan vara av stort värde – se nedanstående avsnitt om uroterapi om hur det praktiskt går till. Metoderna används framför allt för äldre med kognitiv påverkan och fysiska handikapp. Blåsträning och bäckenbottenträning utnyttjas på samma sätt som hos yngre personer.

## Läkemedelsbehandling till äldre

Lokal vaginal östrogenbehandling kan bli aktuell vid trängningsproblem och östrogenbrist hos äldre kvinnor. Desmopressin kan användas vid nykturi på grund av nattlig polyuri men det bör noteras att äldre har risk för att utveckla hyponatremi och att hjärtsvikt är en kontraindikation.

Vad gäller antikolinerga läkemedel vid trängningspro-

blem underbehandlas sannolikt de äldre på grund av risk för biverkningar. Man måste börja med låg dos och öka den långsamt. Om effekt erhålls men oacceptabla biverkningar uppkommer, får man prova att byta preparat. Om detta inte ger resultat så ska behandlingen avbrytas.

## Uroterapi – diagnostik och behandling

Uroterapeuten deltar i såväl diagnostik som behandling av funktionsstörningar i de nedre urinvägarna. Uroterapeut finns vid de flesta barn-, urolog- och kvinnokliniker samt vid rehabiliteringsenheter. Några få är knutna till primärvård och neurologi och det finns även enstaka privata uroterapeutmottagningar. Ofta behövs remiss.

Det främsta målet med uroterapi är att utifrån patientens egna resurser verka för god blåstömning och kontinens. Det är framför allt en beteendeterapeutisk behandling som innebär att patienten lär sig ändra vanor och genomför både blås- och bäckenbottenträningsprogram för att uppnå en optimal blåskontroll.

Inom barnsjukvård rekommenderas uroterapi som standardbehandling vid dysfunktionella symtom från de nedre urinvägarna. Hos barn är orsaken ofta en omogen blåsfunktion vilket påverkar utredning och behandling (se avsnittet om barn).

## Uroterapeutisk diagnostik

- Anamnesformulär med specifika frågor avseende funktionen i nedre urinvägar, i tarmen och ofta också om sexuell funktion. Även patientens upplevelse av problemet, mål och önskemål om behandling tas upp. Det finns anpassade formulär för kvinnor, män, äldre och barn.
- Urinmättningslista (miktionslista) över två-tre dygn visar miktionsfrekvens, dygnsvolym, variation av enstaka volymer, funktionell blåskapacitet, medelvolym och fördelning över dygnet.
- Vätskelista, registrering av mängd och typ av dryck över ett par dygn kan komplettera bilden.
- Läckagemätning med vägning av inkontinensskydd visar läckagets omfattning och fördelning över dygnet.
- Residualurin mäts för att undersöka blåstömningens förmågan.
- Urodynamisk utredning utförs vid behov
- Provokationstest (ICS – en timmes test, Bonney's test, med flera).

## Behandlingsmetoder

- Patientundervisning om urinvägarnas och bäckenbottens anatomi och fysiologi samt dysfunktioner. Lära ut strategier för kontroll av problemet. Individuellt anpassad information om livsstils- respektive påverkansfaktorer som vätskeintag och koffeinkonsumtion, kost, tarmfunktion, övervikt, rökning, alkohol, motion, läkemedel och sömnvanor.
- Blåsträning. Med hjälp av urinmättningslistor anpassa och systematiskt öka miktionsintervallen.
- Bäckenbottenmuskelträning. Muskulär träning för att öka blåskontroll och kontinens.

- Träning av blåstömningsteknik, det vill säga miktionsställning, avspänning, kissa klart.
  - Biofeedback, biologisk återkoppling med syn, hörsel eller känsel. Olika hjälpmedel kan användas, till exempel urinmätningsslistor, träningsdagbok, EMG från bäckenbottenmuskulatur och vid flödesmätning.
  - Elektrostimulering (vaginalt, analt, penilt) med Hz anpassade till innervering av blåsa, bäckenbottenmuskulatur eller bäge. Stimuleringen genomförs 20–30 minuter i taget några gånger per vecka och kan utföras av patienten i hemmet efter instruktion. Behandlingen utvärderas efter fyra till sex veckor.
  - Ren Intermittent Kateterisering (RIK) om överaktiviteten är kombinerad med resturin.
  - Akupunktur kan användas om andra åtgärder inte haft framgång.
  - Hjälpmedel. Ett absorberande skydd kan vara en tillfällig lösning för att våga motstå en trängning. Vid bestående läckage ska skydd erbjudas, provas ut och skrivs ut.
- Uretrastöd (kontinensring, kontinensbåge).
  - Toalettassistans/vaneträning/uppmärksamhetsträning. För patienter som inte klarar egen träning kan följande leda till minskat läckage:
    - Toalettassistans. Hjälp till toalett på regelbundna tider.
    - Vaneträning. Patientens tömningsrytm kartläggs och ligger till grund för schemalagda toalettbesök.
    - Uppmärksamhetsträning. Patientens stimuleras att känna igen tömningsbehov och kunna ge signal om när det är dags.
  - Uroterapeutisk behandling kan kombineras med läkemedel.



Foto: Helena Mohlin

Främre raden: Lars Malmberg, Gunilla Glad Mattsson, Inger Nordlander, Viveca Odling, Pia Teleman, Axel Brattberg, Kerstin Claesson, Bo Bergman  
 Mellersta raden: Sven Mattsson, Maria Sandblom, Marie Söderberg, Pia Pries-Skogfeldt  
 Bakre raden: Ingrid Wickström, Gregor Larsson, Ian Milsom, Anna Dahlin, Lena Kurvits, Märta Lauritzen, Jan Fagius, Malika Hadrati

**Deltagarlista**

En sammanställning av deltagarnas jävsförhållanden finns publicerad på Läkemedelsverkets webbplats, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

Docent Bo Bergman  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Överläkare Axel Brattberg  
Spinalenheten  
Rehabiliteringsmedicin  
Akademiska sjukhuset  
751 85 Uppsala

Apotekare Anna Dahlin  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Docent Kerstin Claesson  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Docent, överläkare Jan Fagius  
Neurologkliniken  
Akademiska sjukhuset  
751 85 Uppsala

R.N. Uroterapeut, universitetslektor Gunilla Glad Mattsson  
Hälsouniversitetet  
581 83 Linköping

Uroterapeut, barnmorska, sjuksköterska Lena Kurvits  
Kvinnokliniken  
Akademiska sjukhuset  
751 85 Uppsala

Överläkare Gregor Larsson  
Kvinnokliniken  
Centrallasarettet  
721 89 Västerås

Uroterapeut, leg sjuksköterska Märta Lauritzen  
Uroterapienheten  
Urologiska kliniken  
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna  
141 86 Stockholm

Överläkare, med. dr. Lars Malmberg  
Urologiska kliniken  
Skånes universitetssjukhus  
205 02 Malmö

Docent, överläkare Sven Mattsson  
Barn- och ungdomssjukhuset  
581 85 Linköping

Professor, överläkare Ian Milsom  
Kvinnokliniken  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra  
416 85 Göteborg

Docent Ulla Molander\*  
Enheten för Geriatrik  
Avdelningen för samhällsmedicin och folkhälsa  
Göteborgs Universitet  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
416 85 Göteborg

Leg sjukgymnast, uroterapeut Inger Nordlander  
VO Kvinnosjukvård och förlossning  
Södersjukhuset  
118 83 Stockholm

Professor Viveca Odling  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Leg sjuksköterska, uroterapeut Pia Pries-Skogfeldt  
Kirurg- och urologkliniken  
Urologmottagningen  
Danderyds Sjukhus  
182 88 Stockholm

Distriktsläkare Maria Sandblom  
Flogsta Vårdcentral  
Flogstavägen 95B  
752 72 Uppsala

Överläkare, med. dr. Marie Söderberg  
VO Kvinnosjukvård och förlossning  
Södersjukhuset  
118 83 Stockholm

Överläkare, med. dr. Pia Teleman  
Kvinnokliniken  
Skånes universitetssjukhus  
221 85 Lund

Med. dr. Ingrid Wikström  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

\*Deltog inte vid expertmötet. Bidrog i efterhand i arbetet med framtagandet av rekommendationerna – Behandling av urinträngningar och trängningsinkontinens – överaktiv blåsa.

# Behandling av urinträngningar och trängningsinkontinens – överaktiv blåsa

## – bakgrundsdocumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdocumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

## Bakgrund, epidemiologi och patofysiologi

Ian Milsom

### Bakgrund

Den normala miktionscykeln består av två faser – fyllnadsfasen då urinen fylls på och lagras i urinblåsan samt tömningsfasen då urinblåsan kontraheras och tömmer sig. Samspelet mellan blåsans detrusormuskulatur och blåsans utlopp måste fungera för att uppnå ett normalt miktionsmönster (1). Den vanligaste rubbningen av fyllnadsfasen uppstår då relaxationen i blåsmuskulaturen upphör vid ett olämpligt tillfälle då individen inte har möjlighet att mikturera. Detta symtomkomplex kallas för överaktiv blåsa (OAB) och har definierats av International Continence Society (ICS) som urinträngningar som ofta förekommer tillsammans med en ökad miktionsfrekvens och nokturi, med eller utan urininkontinens (2).

Många människor oroar sig dagligen för ofrivilligt urinläckage eller en oförmåga att kontrollera miktionen. Urininkontinens, överaktiv blåsa och andra nedre urinvägssymtom är vanliga förekommande tillstånd (3) som utgör ett allvarligt medicinskt och socialt handikapp för den drabbade och förorsakar samhället stora kostnader (4–6). Problemet finns i alla åldrar, men andelen drabbade ökar med stigande ålder. Intresset för OAB har på senare år ökat och flera populationsstudier har genomförts för att beskriva förekomsten av dessa symtom och konsekvenserna för den drabbade individen och samhället.

### Prevalensstudier

Den rapporterade förekomsten av överaktiv blåsa har varierat mellan 8 % och 42 % (Tabell I) i olika populationsstudier och generellt visar studierna att prevalensen ökar med ökande ålder (7–13). Studierna har också visat att OAB ofta är associerad med andra kroniska sjukdomar såsom depression, obstipation, diabetes mellitus samt neurologiska sjukdomar (3,7–14). OAB förekommer ofta tillsammans med andra nedre urinvägssymtom (s.k. LUTS) vilket är väl illustrerat av en cluster-analysstudie av Coyne, et al. (15).

Den första studien (7) som beskrev förekomsten av OAB publicerades 2001 och baserades på en tvärsnittsstudie genomförd i ett antal europeiska länder däribland Sverige. Ett slumpmässigt urval kvinnor och män i åldersgruppen 40–64 år boende i Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien, Sverige

och Storbritannien deltog (n = 16 776). Prevalensen av OAB hos kvinnor och män > 40 år var 16,4 %. Prevalensen av OAB ökade med ökande ålder och det fanns fler kvinnor med OAB i åldersgruppen 40–49 år men prevalensen var högre hos män än hos kvinnor > 75 år. Sextio procent av de individer som bedömdes ha OAB hade sökt läkarvård men endast 27 % hade pågående behandling. Kort därefter publicerades en liknande studie från USA (8) som använde samma studiedesign och man fann liknande prevalenssiffror i den amerikanska befolkningen. I Tabell I beskrivs hittills publicerade tvärsnittsstudier över prevalensen av OAB.

Diagnosen OAB i de två första studierna baserades på den gamla definitionen av OAB som ändrades 2002 av International Continence Society. Den så kallade EPIC-studien (9) var den första populationsbaserade studien att beskriva prevalensen av OAB med den nuvarande definitionen av OAB. Studien som var populationsbaserad (n = 19 165) visade att 11 % av männen och 13 % av kvinnorna > 18 år från fyra europeiska länder och Kanada rapporterade OAB. Prevalensen var ungefär lika mellan män och kvinnor men ökade med åldern. Studien visade också att OAB inverkade på välbefinnande och arbetsliv. Kvinnor och män med OAB skattades högre avseende depressivitet och hade sämre välbefinnande än kvinnor och män utan OAB och arbetslivet påverkades också negativt.

The Epidemiology of Lower Urinary Tract Symptoms Studien (EPILUTS) baserades också på ICS-definitionen från 2002 och evaluerade förekomsten av OAB bland ett populationsurval kvinnor och män > 40 år i USA (20 000), Storbritannien (7 500) och Sverige (2 500) (13). OAB var vanligare bland kvinnor (42 % rapporterade besvär ibland, och 32 % rapporterade besvär ofta) än män (26 % rapporterade besvär ibland, och 15 % rapporterade besvär ofta). De flesta studier som beskriver prevalensen av OAB är tvärsnittsstudier och det finns för närvarande få studier som beskriver naturlförloppet vad gäller OAB och andra nedre urinvägssymtom. Wennberg, et al. (16) har genomfört en longitudinell studie hos samma kvinnor (ålder > 20 år) som följdes över en period av 16 år (från 1991 till 2007). Prevalensen av OAB ökade från 17 till 26 % (p < 0,001) mellan 1991 och 2007.

Tabell I. Förekomsten (%) av överaktiv blåsa (OAB) i tvärsnittsstudier publicerade t.om. 2009.

| Första författare | År   | Ålder | N      | Män                                |                    |                    | Kvinnor                            |                    |                    |
|-------------------|------|-------|--------|------------------------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------|--------------------|--------------------|
|                   |      |       |        | OAB <sub>total</sub>               | OAB <sub>dry</sub> | OAB <sub>wet</sub> | OAB <sub>total</sub>               | OAB <sub>dry</sub> | OAB <sub>wet</sub> |
| Milsom (7)        | 2001 | ≥ 40  | 16 776 | 15,6                               | –                  | –                  | 17,4                               | –                  | –                  |
| Chen (18)         | 2003 | ≥ 20  | 1 253  |                                    |                    |                    | 18,6                               |                    |                    |
| Stewart (8)       | 2003 | ≥ 18  | 5 204  | 16,0                               | 13,4               | 2,6                | 16,9                               | 7,6                | 9,3                |
| Corcos (19)       | 2004 | ≥ 35  | 3 249  | 14,8                               | 11,7               | 2,0                | 21,2                               | 15,6               | 2,6                |
| Castro (20)       | 2005 | ≥ 40  | 1 669  | 17,4                               | –                  | –                  | 25,6                               | –                  | –                  |
| Homma (21)        | 2005 | ≥ 40  | 4 570  | 14                                 | 8                  | 6                  | 11                                 | 4                  | 7                  |
| Temml (22)        | 2005 | 20–91 | 2 418  | 10,2                               | 8,4                | 1,8                | 16,8                               | 10,3               | 6,5                |
| Irwin (9)         | 2006 | ≥ 18  | 19 165 | 10,8                               | 6,9                | 3,0                | 12,8                               | 6,2                | 6,3                |
| Kajiwara (23)     | 2006 | 13,15 | 624    | 10,1                               | –                  | –                  | 20,4                               | –                  | –                  |
| McGrother (10)    | 2006 | ≥ 40  | 19 241 | –                                  | –                  | –                  | 7,7                                | –                  | –                  |
| Teloken (24)      | 2006 | 15–55 | 848    | 14,0                               | –                  | –                  | 23,2                               | –                  | –                  |
| Zhang (25)        | 2006 | ≥ 20  | 4 745  | –                                  | –                  | –                  | 8,0                                | 2,4                | 5,6                |
| Choo (26)         | 2007 | 40–89 | 2 005  | 20,8                               | 13,3               | 7,5                | 31,3                               | 16,3               | 15,0               |
| Herschorn (12)    | 2007 | ≥ 18  | 1 000  | 13,1                               | 9,8                | 3,3                | 14,7                               | 7,5                | 7,1                |
| Lawrence (27)     | 2007 | 25–84 | 3 877  | –                                  | –                  | –                  | 13,4                               | –                  | –                  |
| Kajiwara (28)     | 2008 | 7–12  | 5 282  | 19,1                               | –                  | –                  | 16,6                               | –                  | –                  |
| Coyne (13)        | 2009 | ≥ 40  | 30 000 | 25,9<br>≥ ibland<br>14,9<br>≥ ofta |                    |                    | 42,3<br>≥ ibland<br>32,1<br>≥ ofta |                    |                    |

OAB<sub>dry</sub> = OAB utan samtidig urininkontinens.

OAB<sub>wet</sub> = OAB med samtidig urininkontinens.

OAB<sub>total</sub> = Alla med OAB.

Malmsten, et al. (17) har genomfört en longitudinell studie avseende förekomsten av OAB hos män i åldern > 45 år. Samma män besvarade frågor avseende OAB och andra nedre urinvägssymtom 1992 och igen 2003, elva år senare. Prevalensen av OAB hos samma grupp män hade ökat från 16 % 1992 till 44 % 2003. Endast ett fåtal män rapporterade regression av dessa symtom och män med OAB rapporterade en sämre livskvalité än män utan OAB vid båda dessa bedömningstillfällen. Män som utvecklade OAB mellan 1992 och 2003 hade en större försämring av livskvalité jämfört med män som inte hade ändrat sin OAB-status över tiden.

Det har nyligen publicerats en systematisk review (29) över naturalförloppet avseende OAB och andra typer av urininkontinenssymtom där man beskriver progression och regression av symtomen över tiden. Sju longitudinella studier avseende OAB identifierades och incidensen av OAB varierade mellan 3,7 och 8,8 %. Studierna visade också att OAB

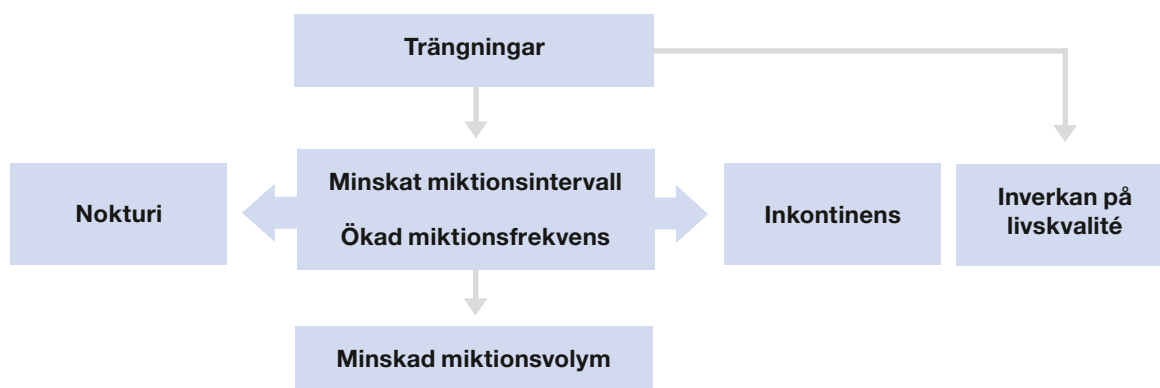
tycks vara ett kroniskt problem eftersom många kvinnor och män har kvarvarande symtom över tiden.

Genom tillgång till dessa populationsdata har det uppskattats att det finns drygt 365 000 kvinnor och 100 000 män i Sverige som har OAB-symtom (30). Baserat på dessa siffror har det uppskattats att kostnaderna för OAB i Sverige är cirka 333 miljoner Euro årligen. Sjukvårdskostnaderna för OAB är redan stora men de förväntas öka i framtiden parallellt med den växande andelen äldre i samhället (30).

### Patofysiologi

Patofysiologin av OAB är ännu inte klarlagd och det finns ett flertal teorier som i princip kan delas i perifera och centralnervösa orsaker. Vår nuvarande kunskap om patofysiologin sammanfattas i Figur 1.

**Figur 1. Schematisk representation av patofysiologin bakom OAB. Modifierat efter Chapple, et al. BJU Int 2005;95:335–40 (31).**



Ökad afferent nervaktivitet från blåsan kan leda till att miktionsreflexen startar vid oförutsägbara tillfällen och onormala blåsvolymer (32). En annan orsak kan vara att den centrala kontrollen av inkommande nervaktivitet är otillfredsställande, vilket leder till att miktionscentrum i hjärnstammen startar miktionsen även vid låga blåsvolymer. Vid fyllnad av blåsan kommer uroetelet att tänjas ut vilket leder till att substanser som bildas i uroetelet (ATP, acetylkolin, prostaglandiner m.m.) påverkar aktiviteten hos de afferenta nerver som finns i den suburoteliala vävnaden. Ökad aktivitet i denna signaleringsväg anses kunna bidra till OAB och detrusoröveraktivitet. Det bör noteras att symtomen ofta, men inte alltid är associerade med ofrivilliga detrusorkontraktioner.

## Referenser

1. Urogynekologi. Redaktörer: Altman D, Falconer C, Zetterström J. Studentlitteratur, Lund, 2010.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. 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.
3. Milsom I, Altman D, Herbison P, et al. Epidemiology of urinary (UI) and faecal (FI) Incontinence and pelvic organ prolapsed (POP). In: *Incontinence*, Editors Abrams, Cardozo, Kouhry and Wein. Health Publications Ltd, Paris 2009.
4. Reeves P, Irwin DE, Kelleher C, et al. The current and future burden and cost of overactive bladder in five European countries. *Eur Urol* 2006;50(5):1050–7.
5. Irwin DE, Milsom I, Kopp Z. Symptom bother and health care-seeking behavior among individuals with overactive bladder. *Eur Urol* 2008;53(5):1029–37.
6. Coyne KS, Sexton CC, Irwin DE, et al. The impact of overactive bladder, incontinence and other lower urinary tract symptoms on quality of life, work productivity, sexuality and emotional well-being in men and women: results from the EPIC study. *BJU Int* 2008;101(11):1388–95.
7. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A populationbased prevalence study. *BJU Int* 2001;87:760–6.
8. 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.
9. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006;50:1306–15.
10. McGrother CW, Donaldson MMK, Hatward T, et al. Urinary storage symptoms and comorbidities: a prospective population cohort study in middle-aged and older women. *Age Ageing* 2006;35:16–24.
11. Wagg AS, Cardozo L, Chapple C, et al. Overactive bladder syndrome in older people. *BJU Int* 2007;99:502–9.
12. Herschorn S, Gajewski J, Schulz J, et al. A population-based study of urinary symptoms and incontinence: the Canadian Urinary Bladder Survey. *BJU Int* 2007;101:52–8.
13. Coyne KS, Sexton CC, Milsom I, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms in the United States, the United Kingdom and Sweden: Results from EpiLUTS. *BJU Int* 2009;104(3):352–60.
14. Coyne KS, Cash B, Kopp Z, et al. The prevalence of chronic constipation and faecal incontinence among men and women with symptoms of overactive bladder. *BJU Int* 2010 Jun 29. [Epub ahead of print].
15. Coyne K, Matza L, Kopp Z, et al. Examining lower urinary tract symptom constellations using cluster analysis. *BJU Int* 2008;101(10):1267–73.
16. Wennberg A, Molander U, Fall M, et al. A Longitudinal Population-based Survey of Urinary Incontinence, Overactive Bladder, and Other Lower Urinary Tract Symptoms in Women. *Eur Urol* 2009;55(4):783–91.
17. Malmsten UGH, Molander U, Peeker R, et al. Urinary Incontinence, Overactive Bladder, and Other Lower Urinary Tract Symptoms: A Longitudinal Population-Based Survey in Men Aged 45–103 Years. *Eur Urol* 2010;58(1):149–56.
18. Chen GD, Lin TL, Hu SW, et al. Prevalences and correlation of urinary incontinence and overactive bladder in Taiwanese women. *Neurourol Urodyn* 2003;22:109–17.
19. Corcos J, Schick E. Prevalence of overactive bladder and incontinence in Canada. *Can J Urol* 2004;11:2278–84.
20. Castro D, Espuna M, Prieto M, et al. Prevalence of overactive bladder in Spain: a population-based study [Spanish]. *Arch Esp Urol* 2005;58:131–8.
21. Homma Y, Yamaguchi O, Hayashi K. An epidemiological survey of overactive bladder symptoms in Japan. *BJU Int* 2005;96:1314–8.
22. Temml C, Heidler S, Pohlholzer A, et al. Prevalence of the overactive bladder syndrome by applying the International Continence Society definition. *Eur Urol* 2005;48:622–7.
23. Kajiwara M, Inoue K, Mutaguchi K, et al. The prevalence of overactive bladder and nocturnal enuresis in Japanese early adolescents: a questionnaire survey. *Hinyokika Kyo* 2006;52:107–11.
24. Teloken C, Caraver F, Weber FA, et al. Overactive bladder: prevalence and implications in Brazil. *Eur Urol* 2006;49:1087–92.
25. Zhang W, Song Y, He X, et al. Prevalence and risk factors of overactive bladder syndrome in Fuzhou Chinese women. *Neurourol Urodyn* 2006;25:717–21.

26. Choo MS, Ku JH, Lee JB, et al. Cross-cultural differences for adapting overactive bladder symptoms: results of an epidemiologic survey in Korea. *World J Urol* 2007;25:505–11.
27. Lawrence JM, Lukacz ES, Amy Liu IL, et al. Pelvic floor disorders, diabetes, and obesity in women: findings from the Kaiser Permanente Continence Associated Risk Epidemiology Study. *Diabetes Care* 2007;30:2536–41.
28. Kajiura M, Inoue K, Kato M, et al. Nocturnal enuresis and overactive bladder in children: an epidemiological study. *Int J Urol* 2006;13:36–41.
29. Irwin DE, Milsom I, Chancellor MB, et al. Dynamic progression of overactive bladder and urinary incontinence symptoms: a systematic review. *Eur Urol* 2010;58(4):532–43.
30. Irwin DE, Mungapen L, Milsom I, et al. The economic impact of overactive bladder syndrome in six Western countries. *BJU Int* 2009;103:202–9.
31. Chapple CR, Artibani W, Cardozo LD, et al. The role of urinary urgency and its measurement in the overactive bladder symptom syndrome: current concepts and future prospects. *BJU Int* 2005;95(3):335–40.
32. Andersson KE. Överaktivblåsa. I: *Urogynækologi*. Redaktörer: Altman D, Falconer C, Zetterström J. Studentlitteratur, Lund, 2010, s 129–48.

## Diagnostik ur ett gynekologiskt perspektiv

Gregor Larsson

I utredningssituationen arbetar man förutsättningslöst, men i framställningen som följer har viss tonvikt lagts på fakta särskilt relevanta för utredningen av den överaktiva blåsan.

### Anamnes

#### Allmän anamnes

Den allmänna anamnesen bör omfatta frågor om faktorer som kan utlösa eller förvärra ett urinläckage. Frågor om kända missbildningar och trauma kan vara relevanta. Uppgifter om tidigare och aktuella sjukdomar, inte minst neurologiska, är intressanta. Övrig information om den allmänna hälsan, inklusive rökning är viktig. Fakta om vilka läkemedel patienten använder är ett måste för att kunna värdera kända eller möjliga effekter på urinvägarna (t.ex. diuretika, psyko-farmaka, alfa-blockerare, antimuskariner, substanser, östrogen). Tidigare genomgången kirurgi, inte minst mot prolaps och inkontinens, är av stort intresse. Den gynekologiska anamnesen bör för övrigt omfatta uppgifter om obstetrisk anamnes samt den hormonella och sexuella situationen. Till den allmänna anamnesen hör även uppgifter om tarmfunktionen.

#### Inkontinensanamnes

Kvinnor med urinläckage har ofta haft sitt problem i många år innan de söker hjälp. De känner sig generade över sina besvär och har många gånger gjort betydande anpassningar i sin livsföring för att lindra effekterna av symtomen (1). Flera olika symtom är vanligt (2) och det är därför viktigt att ta reda på vilket av symtomen som är det mest besvärande, liksom vilka förväntningar patienten har på behandlingen. Strukturerade frågeformulär kan användas, (3) och har fördelen av att man inte glömmer viktiga symtom eller andra uppgifter, som därigenom också inhämtas på ett standardiserat sätt.

De två centrala frågorna för att diagnostisera de för kvinnor två vanligaste typerna av läckage, nämligen ansträng-

ningsläckage respektive trängningsläckage, är inte oväntat huruvida läckaget är associerat med fysisk ansträngning eller trängningskänsla. Frågan om patienten upplever läckage i samband med fysisk aktivitet är lätt att formulera och exemplifiera och leder oftast till ett tydligt svar. Frågan om patienten upplever trängningar i samband med läckaget är dock betydligt svårare för patienten att förstå. Redan ordet trängning har en oklar betydelse och själva idén att man skulle läcka utan att samtidigt känna sig "kissnödig" kan kännas främmande, varför man ofta felaktigt svarar ja på frågan. När det gäller symtom på den överaktiva blåsan är det alltså särskilt viktigt att lägga sig vinn om att beskriva symtomen och den tänkta läckagesituationen för patienten.

Symtomet "trängning" har, sannolikt genom sin svårighet att låta sig beskrivas, inte heller kommit till systematisk användning för diagnostiskt bruk på annat sätt än att man konstaterar om symtomet finns eller inte. Symtomet "täta trängningar" fångas bäst och kan kvantifieras genom att låta patienten föra en urinmättningslista (miktionsdagbok) och symtomet "trängningsläckage" genom att patienten utför en läckagemätning. Dessa två metoder, tillsammans med anamnesen, verkar vara de mest kostnadseffektiva instrumenten för att i en primärvårdssituation ställa korrekt diagnos (sensitivitet 0,88; specificitet 0,82) (4).

Andra viktiga uppgifter om läckaget är hur länge det har funnits, hur ofta det förekommer, hur patienten hanterar problemet och vilka sociala effekter det har medfört.

#### Andra symtom på bäckenbottendysfunktion

Parallellt med urinvägssymtom finner man ofta symtom relaterade till tarmfunktion, sexuell funktion och framfall. Det kan finnas en gemensam etiologi, eller så kan symtomen samexistera antingen som följd eller orsak, eller helt utan relation. Alla dessa aspekter på bäckenbotten och dess funktion måste tas i beaktande när man lägger upp sin övergripande behandlingsstrategi.

## Fysikalisk undersökning/status

### Allmän undersökning

Allmän kroppsundersökning är viktig för bedömning av alla kvinnor med dysfunktion i de nedre urinvägarna. Längd och vikt bör kontrolleras, så att man kan beräkna ”body mass index”. Förhöjt BMI är en betydande riskfaktor för att utveckla urininkontinens (5). Neurologisk undersökning bör utföras med särskild uppmärksamhet riktad mot de sakrala nervbanorna. Den ångestfyllda patienten kan ha en beteendestörning och den deprimerade patienten har en sämre respons på insatt behandling. Ett mini-mental test bedömer kognitiv funktion och kan vara av särskilt värde för bedömning av den äldre patienten. Inskränkningar i rörligheten kan leda till ”funktionell inkontinens”.

Bukpalpation kan avslöja bäckenresistenser av olika genes. En utspänd blåsa som kan palperas suprapubiskt innehåller minst 300 mL urin (6).

### Gynekologisk undersökning

Gynekologisk undersökning kan med fördel utföras i två steg, först med blåsan komfortabelt fylld och därefter med blåsan tömd.

Man inleder med att inspektera vulva och perineum för att bedöma huden. Därefter ber man patienten att hosta för att demonstrera ett eventuellt ansträngningsläckage. Vid spekulumundersökning bedömer man så förekomsten av slemhinneatrofi i vagina. Man observerar blåshalsområdet och uretramynnningens position i vila och krystning för att värdera graden av stöd till blåshalsen. Ett bristande stöd utgör en förutsättning för ansträngningsläckage. Man bedömer samtidigt om det föreligger ett framfall samt om det kan finnas förutsättningar för extrauretral inkontinens, som till exempel en ektopiskt mynnande uretär eller en urogenital fistel.

Med blåsan **nyligen tömd** kontrolleras eventuell residu-uriner, antingen med kateter eller ultraljud. Upp till 100 mL kan accepteras som normalt. Kontroll av resturin är enda möjligheten att avslöja ”overflow incontinence”, som kan ge upphov till diverse urinvägssymtom och bland annat simulera överaktiv blåsa. ”Overflow incontinence” är ett relativt ovanligt problem hos kvinnor och då oftast följden av en blåspares, ett tillstånd där förstas antimuskulinbehandling är kontraindicerad. På det tappade urinprovet kontrollerar man förekomst av blod och gör en infektionskontroll. Avslutningsvis palperar man uretra med avseende på uretradi-vertiklar och lilla bäckenet med avseende på bäckenresistenser. Man bedömer muskelstyrkan i bäckenbotten och palperar till sist rektum.

### Urinmätning

Urinmätningsskistan (miktionsdagboken) har i första hand tillkommit som ett försök att objektivisera symtomet ”frequency” hos patienten med överaktiv blåsa. Genom att föra noteringar om klockslag och kastad volym vid varje miktionsstillfälle under två dygn, får man värdefull information om patientens miktionsvanor. Förutom **miktionsfrekvens** och **dygnsurinvolym** får man också en uppfattning om urinblåsans kapacitet genom den **största enskilda volym**

som noterats, men även genom att beräkna den genomsnittliga blåskapaciteten (**medelvolymen** = dygnsurinvolymen/miktionsfrekvensen). Andra upplysningar urinmätning ger, är hur urinproduktionen fördelar sig över dygnet.

Patienten med den överaktiva blåsan karaktäriseras i miktionsdagboken av en hög miktionsfrekvens och åtföljande låg medelvolym, samt en liten största enskilda volym (7). Då det finns en stor ”overlap” i dessa variabler mellan friska personer (Tabell I) och patienter med olika typer av inkontinens, går det inte att använda urinmätning ensam för diagnostik. Det är dock ett ovärderligt verktyg när man känner dess begränsningar.

**Tabell I. Medelvärden för fynd i miktionsdagboken hos friska kvinnor utan urinvägssymtom.**

|                         |             |
|-------------------------|-------------|
| Total dygnsurinvolym    | 14,3 dL     |
| Miktionsfrekvens/24 tim | 5,8 ggr     |
| Medelvolym              | 2,5 dL/gång |
| Största enskilda volym  | 4,6 dL      |

En stor dygnsurinvolym leder helt normalt till en hög miktionsfrekvens och är alltså en viktig differentialdiagnos till överaktiv blåsa. Den vanligaste orsaken är ett vanemässigt stort vätskeintag, som patienten ofta är helt omedveten om, men det kan enstaka gånger röra sig om diabetes insipidus.

En liten dygnsurinvolym, vilket även den kan återspegla en omedveten vana, kan alternativt vara ett medvetet försök att minimera effekterna av ett läckage. Om man vanemässigt har ett lågt vätskeintag, verkar det ändå som att miktionsfrekvensen ofta inte går ner i motsvarande grad. Det beror förmodligen på att miktionsfrekvensen i den situationen mer styrs av vad som är socialt lämpligt, vilket brukar vara cirka fem till sex gånger per dygn. Därigenom blir medelvolymen låg och kan felaktigt tolkas som ett uttryck för överaktivitet i blåsan.

Genom att beräkna medelvolymen får man ett uttryck för blåskapacitet, som är oberoende av dygnsurinvolymen. Det är alltså ett mer användbart mått än miktionsfrekvens (som visserligen är ett av symtomen som karaktäriserar tillståndet överaktiv blåsa) för att följa sjukdomens förlopp och effekt av insatt behandling.

### Läckagemätning

Avsikten med att väga bindor och blöjor före och efter användning är att kvantifiera urinläckaget. Även ett litet läckage kan förstås utgöra ett stort problem för individen, men informationen om läckagets omfattning kan ge en viss uppfattning om på vilken nivå man initialt bör lägga utredningen och vad som är realistiskt att åstadkomma i behandlingsväg.

Läckagemätning kan delas in i korttids- respektive långtidstest. Korttidstestet är i första hand inriktat på att genom provokation (som att hosta eller hoppa) demonstrera ett ansträngningsläckage. Långtidstestet, som sträcker sig över två dygn, har större möjlighet att fånga in ett läckage oavsett genes och frekvens (8). Patienter uppmanas att utsätta sig

för sådana situationer som normalt leder till läckage. En viktökning > 4 g över 24 timmar kan betraktas som ett läckage. Testet ska inte utföras under pågående menstruation.

### Ytterligare basal utvärdering

När det visar sig omöjligt att bekräfta patientens anamnestiska uppgifter om urinläckage, kan det vara lämpligt att i första hand försöka bekräfta att det verkligen rör sig om urin, i andra hand huruvida läckaget är extrauretralt snarare än uretralt och i tredje hand fastställa platsen för läckaget.

Om vätskemängden är tillräckligt stor för att insamlas, kan man göra en biokemisk analys av ureakoncentrationen jämfört med den i urin respektive serum. Intag av pyridoxin (vitamin B6) gör urinen starkt guldfärgad och kan därigenom verifiera ett urinläckage. Med en tampong i vagina och samtidig instillation av metylenblått i blåsan, kan förekomst av en fistel avslöjas och lokaliseras.

### Referenser

1. Norton PA, MacDonald LD, Sedgwick PM, et al. Distress and delay associated with urinary incontinence, frequency and urgency in women. *BMJ* 1988;297:1187–9.
2. Weidner AC, Myers ER, Visco AG, et al. Which women with stress incontinence require urodynamic evaluation? *Am J Obstetrics & Gynecology* 2001;184(2):20–7.
3. Donovan J, Badia X, Corcos J, et al. Symptom and quality of life assessment. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. *Incontinence: 2nd WHO International Consultation on Incontinence*. Plymouth: Health Publications Ltd 2002;267–316.
4. Martin J, Williams K, Abrams K, et al. Systematic review and evaluation of methods of assessing urinary incontinence. In: *International Incontinence Society (UK). 2004; Bournemouth 2004*;31.
5. Hannestad YS, Rortveit G, Daltveit AK, et al. Are smoking and other life style factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. *BJOG* 2003;110(3):247–54.
6. Hilton P, Stanton SL. Algorithmic method for assessing urinary incontinence in elderly women. *BMJ* 1981;282(6268):940–2.
7. Larsson G, Abrams P, Victor A. The frequency/volume chart in detrusor instability. *Neurourology and Urodynamics* 1991;10:533–43.
8. Victor A, Larsson G, Åsbrink AS. A simple patient-administered test for objective quantification of the symptom of urinary incontinence. *Scand J Urol Nephrol* 1987;21(4):277–9.

## Diagnostik ur ett urologiskt perspektiv

Lars Malmberg

*Överaktiv blåsa (ÖAB)* är ett samlingsnamn för symtom som berör lagringen av urin i blåsan (1). Begreppet ÖAB innefattar tvingande urinträngningar, med eller utan trängningsinkontinens, och ofta med frekventa miktionser och nykturi. Symtomen antyder, men förutsätter inte, förekomst av motorisk överaktivitet vid blåsfunktionsundersökning (cystometri). Det finns nu också ytterligare en definition av ÖAB, särskilt avsedd att passa komplexiteten kring bäckenbottendysfunktion hos kvinnor: ”Tvingande urinträngningar, vanligen med ökad miktionsfrekvens och nykturi, med eller utan trängningsinkontinens och i frånvaro av urinvägsinfektion eller annan uppenbar patologi” (2).

Det är viktigt att vara medveten om att symtomen är ospecifika. Diagnostiken måste därför vara inriktad på att identifiera patienter med sjukdomar som kräver annan än symtomlindrande behandling. Problemet kring begreppet ÖAB är att vi dels använder det enligt de ursprungliga intentionerna, nämligen som ett samlingsbegrepp för flera symtom och dels använder det som en diagnos då vi inte kunnat klarlägga en bakomliggande patologisk process (jämför exempelvis hosta vid luftvägsinfektion med hosta som symptomdiagnos). Symtomet ÖAB är utomordentligt vanligt och måste därför kunna handläggas av specialister i allmänmedicin. Riktlinjer för utredning och behandling finns på olika nivåer. I Sverige saknas nationella riktlinjer; däremot finns riktlinjer på regional och lokal nivå. Hos män användes fram till mitten av 1990-talet samlingsbegreppet ”prostatism” för de symtom man ansåg känneteckna funktionsstörning sekundär till avflödeshinder orsakat av benign prostatahyper-

plasi (BPH). Den brittiske urologen Paul Abrams visade 1994 (3) att de symtom som innefattades av begreppet var ospecifika och föreslog i stället begreppet *Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS*, i syfte att inte förleda tanken från symtom till felaktig diagnos. Förslaget vann genast gehör inom urologin. Tyvärr finns inget svenskt ord, varför LUTS även kommit att användas hos oss. Abrams delade in ”LUTS-symtomen” i en grupp som hänför sig till blåsans tömningsfas (svag urinstråle, igångsättningssvårigheter, krystmiktions och känsla av ofullständig blåstömning) och i en grupp som hänför sig till blåsans fyllnads- eller lagringsfas (frekventa miktionser, tvingande trängningar och trängningsinkontinens), det vill säga föregångaren till det som sedan introducerades som ”överaktiv blåsa”.

Prostatakörteln tillväxer med åren och ger hos många män upphov till avflödeshinder vilket i sin tur kan orsaka symtom. Hos männen ställs vi därför inför olika symptombeskrivningar – LUTS för den grupp som både har lagrings- och tömningsymtom och ÖAB för den grupp som bara har lagringsymtom. Diagnostiken är därför anpassad för båda grupperna. I avsaknad av gemensamma svenska utredningsrekommendationer har jag huvudsakligen valt att basera framställningen på riktlinjer från det europeiska urologiska sällskapet (European Association of Urology, EAU, [4]) respektive från det återkommande internationella expertmötet kring urininkontinens (International Consultation on Incontinence, ICI, [5]) med anpassning för handläggning inom allmänmedicin.

## Anamnes

Den allmänna anamnesen bör vara inriktad mot att skilja ut de patienter som fordrar handläggning av urolog från dem som kan behandlas inom allmänmedicin. Snabb symtomdebut, smärta, blödning eller tidigare kirurgi inom urinvägarna eller lilla bäckenet motiverar oftast remiss till urolog.

*Dryckes- och miktionsdagbok* över minst ett dygn betraktas som standardundersökning. Den är enkel att genomföra och ger viktig information, till exempel om nokturn polyuri som orsak till nykturi (ett av de vanligaste symtomen som får patienten att söka vård). Hos män rekommenderas användande av validerat symtomfrågeformulär, vanligtvis *IPSS (International Prostate Symptom Score)*, vilket även innehåller en besvärfråga som syftar till att spegla symtomens effekter på patientens livskvalitet. Mot användandet av symtomformulär har anförts att det föreligger dålig korrelation mellan "symtomscore" och andra undersökningsfynd som flödes hastighet, residualurinvolym, prostatavolym, tryckflödesförhållande med flera. Frågeformuläret är däremot ett värdefullt mått på graden av symtom och det kan användas för att följa symtomens utveckling över tid och för att spegla resultat av behandling. Vid symtomgivande BPH har också IPSS kommit att användas som vägledning vid rekommendation av behandlingsmetod (ingen behandling alls, läkemedel, minimalinvasiva tekniker eller kirurgi).

*Läkemedelsanamnes* (diuretika, läkemedel med påverkan på blåsfunktionen som antidepressiva och medel med antikolinerga bieffekter).

## Fysikalisk undersökning

Tecken på hjärtsvikt? Palpabel buktumör (utspänd urinblåsa?). Fimosis? Tecken på neurologisk skada eller sjukdom?

*Rektalpalpation* görs av två skäl, främst för att skatta körtelvolymen i syfte att ställa diagnosen symtomgivande BPH (LUTS + förstorad prostata + svag urinstråle) men också för att diagnostisera samtidig prostatacancer. Det positiva prediktiva värdet vid ett tumörmisstänkt palpationsfynd är lågt (mindre än 35 %) för att ställa diagnosen prostatacancer och används aldrig som enda metod. Palpationen är viktig för att upptäcka lokalt avancerad tumörväxt (prostatacancer eller annan tumör i lilla bäckenet) som orsak till symtomen.

Bestämning av *residualvolym* med hjälp av ultraljud eller engångskateterisering ingår i den initiala utredningen framför allt för att upptäcka kronisk urinretention. Mot residualvolymbestämning har anförts att det föreligger stor intraindividuell variabilitet i volymer och att vi inte har någon allmänt accepterad gräns för kliniskt signifikant residualurinvolym. I klinisk praxis betraktas dock volymer överstigande 200–300 milliliter som signifikanta.

*Urinflödesmätning* är nödvändig för att bedöma obstruktion vid BPH. Vid urologiska mottagningar används särskilda flödesmätare vilka inte är tillgängliga inom primärvården. I stället används då *tidsmiktionsundersökning*, vilket innebär att patienten gör upprepade (som regel 10–15)

registreringar av tiden det tar att miktera första deciliter urinen. Ett värde överstigande 10–15 sekunder brukar tas som intäkt för obstruktion. Det finns inga studier över tidsmiktions förmåga att diagnostisera avflödeshinder, dock finns både klinisk erfarenhet och teoretiska argument, vilka talar för att tidsmiktions ger liknande information som flödesmätning.

## Laboratorieanalyser

*S-kreatinin* används som grovt mått på njurfunktion. Brisande blåstömning kan leda till njursvikt på grund av recidiverande urinvägsinfektion eller hydronefros och då särskilt i närvaro av flera riskfaktorer som hypertoni eller diabetes mellitus. Detta är av stort värde att känna till inför val av behandling.

*Urinsticka*, eventuellt i kombination med *urinodling* används för att utesluta infektion som orsak till LUTS. Mikroskopisk hematuri har visats vara en dålig indikator på blåscancer vid screeningundersökning beroende på testets låga specificitet och höga sensitivitet. Undersökning av män med LUTS skiljer sig från screeningsituationen eftersom det inte handlar om asymtomatiska män. Vi vet dock att män med blåscancer i hög grad har trängningsproblematik. Viktigast är sannolikt att remittera patienter med snabb symptomutveckling till urolog.

*S-PSA* används vid tidig diagnostik av prostatacancer. I samband med LUTS-utredning rekommenderas generellt PSA-prov om diagnosen prostatacancer kommer att påverka behandlingsval. I realiteten innebär det att provet tas på män som kan vara aktuella för radikal prostatektomi, vanligen män upp till omkring 70 år. Det finns en korrelation mellan PSA-nivå och prostatavolym. PSA kan därför användas som surrogatmått för prostatavolym vilket är av värde vid farmakologisk behandling av symtomgivande BPH.

## Bilddiagnostik

*Ultraljudsundersökning* alternativt *urografi* eller *CT-urografi* av övre urinvägarna är ingen standardundersökning vid utredning av LUTS/ÖAB hos män annat än vid specifika frågeställningar som exempelvis recidiverande urinvägsinfektioner, tidigare njurstenssjukdom, genomgången kirurgi inom urinvägarna, tidigare urotelial cancer eller förekomst av makroskopisk hematuri.

## Referenser

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. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International urogynecological Association (IUGA)/International continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2010;29:4–20.
3. Abrams P. New words for old: lower urinary tract symptoms for "prostatism". *BMJ* 1994;308:929–30.
4. EAU Guidelines 2010. ISBN 978-90-79754-70-0.
5. Abrams, et al. (red) Incontinence 2009 ISBN 0-9546956-8-2.

# Farmakologisk behandling av överaktiv blåsa – effekt och säkerhet

Pia Teleman

## Sammanfattning

Samtliga preparat som är registrerade för indikationen trängningsinkontinens/överaktiv blåsa i Sverige är antikolinergt verkande. Dessa medel förhindrar att acetylkolin frisatt från urotelet och efferenta nerver påverkar detrusormuskulaturen.

Alla preparat har signifikant effekt jämfört med placebo. Depåberedningar har bättre effekt och lägre frekvens biverkningar än mer direktverkande beredningar. Inget preparat har visats vara klart överlägset något annat. Det är av betydelse att man kan öka dosen vid behov; i studier har hälften av patienterna önskat detta. En majoritet av patienter som satts in på antikolinerg behandling för överaktiv blåsa har avslutat denna inom ett år, sannolikt på grund av bristande effekt och/eller biverkningar.

Biverkningarna är antikolinerga. Muntorrhet är den vanligaste, därefter klåda och gastrointestinala besvär såsom obstipation och illamående samt synrubning och yrsel. Hos äldre bör man vara uppmärksam på en eventuell större risk för kognitiva biverkningar särskilt hos dem med annan antikolinergt verkande medicinering.

Inför farmakologisk behandling ska en utredning av patientens symtom med uteslutande av bakomliggande sjukdom ha gjorts och med fördel även uroterapeutisk genomgång och behandling. Insatt behandling med antikolinergt preparat ska följas upp efter en till tre månader och dosjustering skall övervägas samt, om oacceptabla biverkningar har uppträtt, preparatbyte.

Vid besvärande nocturi kan behandling med desmopressin övervägas. Hos äldre patienter ska kontroll av serumnatrium göras.

Studier pågår på behandling av överaktiv blåsa med intravesikala injektioner av botulinumtoxin A och även med en  $\beta_3$ -stimulerande substans.

Om insatt behandling inte har avsedd effekt, överväg om ytterligare utredning kan tillföra mer information.

## Preparat och verkningsmekanism

Tänkbara mål för behandling av överaktiv blåsa är urotelet och dess frisättning av signalsubstanser, afferenta nerver, CNS och dess kontroll/hämning, efferenta nerver och receptorer i detrusormuskulaturen samt urinproduktionen. Eventuellt skulle även substanser som ökar slutningsfunktionen i uretra kunna vara av nytta.

I Sverige är följande preparat, samtliga antikolinerga, registrerade på indikationen överaktiv blåsa: tolterodin (Detrusitol, Detrusitol SR), solifenacin (Vesicare), oxybutynin (Oxybutynin Mylan, Ditropan Kentera), darifenacin (Emselex) och fesoterodin (Toviaz). Detrusitol finns i kortverkande (immediate release, IR) och depåberedning (extended release, ER), oxybutynin i Sverige enbart i IR-beredning. Substanserna propiverin och trospium är inte tillgängliga i Sverige. Oxybutynin är det enda godkända antikolinerga medlet för barn. Av dem som får antikolinerga preparat förskrivna i Sverige är 60 % över 70 år (1). En dagsdos generiskt oxybutynin beräknas kosta cirka 4,50 svenska kronor, samtliga de andra preparaten cirka 13 svenska kronor. Från år 2000 till 2007 har förskrivningen av antikolinerga medel i Sverige ökat med 69 % (2).

Antikolinerga medel förhindrar att acetylkolin frisatt från urotelet och efferenta nerver påverkar detrusormuskulaturen. Denna innehåller  $M_2$ - och  $M_3$ -receptorerna i ett förhållande av 3:1 där  $M_3$ -receptorerna tros stå för huvuddelen av human detrusorkontraktion. Eventuellt sker också inhibition av sensoriska receptorer i glatt muskulatur och urotel. De olika preparaten har varierande receptorselektivitet. Jämförande studier har dock inte visat signifikant bättre effekt eller generellt färre biverkningar för mer  $M_3$ -selektiva preparat.

## Antikolinerga läkemedel

Det har publicerats tusentals studier över olika antikolinerga medels effekt på trängningar och trängningsinkontinens. Nedanstående uppgifter är framför allt hämtade från metaanalyser (3–5) samt från ett par studier publicerade senare (6,7). Metaanalyserna är gjorda på en mindre del av studierna på grund av metodologiska svårigheter vid jämförelse. Man kan också diskutera vilka effektmått som är mest avgörande för den drabbade. Nu redogörs oftast för antal miktationer/24 timmar, miktionsvolym, antal trängningsläckage alternativt trängningar/24 timmar, och mer sällan hur många som är botade/förbättrade efter studieperioden som oftast ligger på tolv veckor. En annan svaghet är att så gott som alla större studier är finansierade av de läkemedelsföretag som tillverkar preparaten. Jämförande studier som visar fördelar för ett preparat är undantagslöst initierade och finansierade av det tillverkande företaget.

## Effekt

För samtliga preparat är en signifikant effekt jämfört med placebo visad i ett stort antal studier samt i en Cochrane-review (3–7). Placeboeffekten är i sig påtaglig, vilket bland annat kan bero på att man uppmärksammas på dryckesintag och miktionsvanor vid ifyllande av urinmättningslistor. Detta överensstämmer med den Cochrane-review som visade en tendens till att en kombination av uroterapi och antikolinerg medicinering hade större effekt än enbart en av behandlingarna (8).

I metaanalyserna visas signifikant bättre effekt än placebo beträffande kontinens, miktionsfrekvens, trängningsepiso-

der/dag och medelmiktionsvolym för de antikolinerga preparaten. Effekten är dosberoende. Depåberedningar (ER), jämfört med samma substans i mer kortverkande beredningar (IR), har något bättre effekt. I Sverige är Detrusitol SR, Vesicare och Emselex depåberedningar medan oxybutynin och Detrusitol är kortverkande beredningar.

### Jämförande studier

1. Oxybutynin–tolterodin: oxybutynin ER var effektivare än tolterodin IR med samma frekvens av biverkningar. Oxybutynin IR hade i två studier likvärdig effekt med tolterodin ER men mer biverkningar. Oxybutynin ER och tolterodin ER hade likvärdig effekt men mer biverkningar rapporterade för oxybutynin.
2. Oxybutynin IR–darifenacin 15 mg: likvärdig effekt men mer muntorrhet av oxybutynin.
3. Tolterodin–solifenacin: solifenacin 5 och 10 mg var icke inferiora jämfört med tolterodin ER 4 mg (9,10).
4. Fesoterodin–tolterodin: fesoterodin 8 mg hade bättre effekt än tolterodin ER 4 mg men medförde oftare muntorrhet och torrhet i ögon. Fesoterodin 4 mg hade jämförbar effekt med tolterodin ER 4 mg (6,7).

I studier där man har haft en möjlighet att öka dosen har cirka hälften av deltagarna, oavsett preparat, valt att öka dosen. Högre doser medförde högre biverkningsfrekvens.

### Säkerhet

De biverkningar som rapporteras härrör från den antikolinerga verkningsmekanismen. De vanligaste är muntorrhet, klåda, huvudvärk, obstipation, synrubbingar, yrsel, trötthet, illamående, kräkningar och lokal irritation (Kentera Depotplåster). Även kognitiva rubbningar inklusive förvirring har rapporterats. Mycket få allvarliga biverkningar har rapporterats till Läkemedelsverket. Oxybutynin ger, framför allt i IR-beredning, högre frekvens biverkningar. Depåpreparat har i studier visats ge lägre frekvens biverkningar än mer snabbverkande. I metaanalyser (4) redovisas muntorrhet i 2–29,6 % varav majoriteten är mild–måttlig, klåda i 15 % (mest oxybutynin), yrsel/ostadighet i cirka 10 %, förstoppning i 7,7 %, huvudvärk i 5,9 %, urinretention i 1,1 %. I vissa jämförande studier gav solifenacin något högre grad av obstipation än tolterodin.

### Äldre patienter och kognitiva biverkningar

CNS innehåller M1-receptorer. I studier på friska äldre (> 70 år) försökspersoner har oxybutynin men inte övriga preparat gett kognitiv påverkan (11,12). Ytterst få fall av förvirring hos äldre efter användande av antikolinerga preparat mot överaktiv blåsa har rapporterats in. I Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets rapport har man gjort en uppskattning att behandling med antikolinergika av patienter över 75 år leder till sjukhusinläggning på grund av biverkningar för en av 300 patienter (1). Försiktighet bör iaktas vid behandling av äldre med vissa interkurrenta sjukdomar eller samtidig användning av andra läkemedel med antikolinerg verkan.

### Kardiella biverkningar

I hjärtat dominerar M2-receptorer. Tolterodin orsakade i en studie en hjärtfrekvensökning med > = 5 slag/minut hos signifikant fler personer jämfört både med placebo och den mer M3-selektiva darifenacin medan darifenacin inte gav ökad hjärtfrekvens jämfört med placebo (13). Ingen skillnad sågs för maximal hjärtfrekvens eller blodtryck/puls i stående. Det har också visats förlängda QT-intervall vid tolterodinanvändning (14). Den kliniska relevansen av dessa fynd är oklar.

### Kostnadseffektivitet

Både svenska och utländska data visar att ett flertal patienter som sätts in på behandling med antikolinerga medel avbryter behandlingen. Mellan 35 och 50 % hämtar aldrig ut sin andra förpackning läkemedel, troligen beroende på otillräcklig effekt och/eller biverkningar. Efter ett år är följsamheten 20–25 % (1,15,16). Detta är en stor skillnad mot data från studier där följsamheten kan uppgå till 80 % efter ett år i det selekterade material patienter som dels valde att delta i en studie där de fick justera dosen, dels valde att fortsätta efter tolv veckor (17). Tandvårds- och läkemedelförmånsverket har i sin hälsoekonomiska analys bedömt behandling med originalläkemedel (Detrusitol, Vesicare, Emselex) mer kostnadseffektivt än generiskt oxybutynin (1).

### Annan eller kompletterande behandling

Lokal vaginal östrogenbehandling (Vagifem, Ovesterin, Oestriol) till postmenopausala kvinnor har visats ha effekt på trängningar och dysuri samt minska risken för urinvägsinfektioner. Den huvudsakliga mekanismen bakom detta är troligen att det då sker en minskning av frekvensen av atrofisk vaginit förknippat med ett högre pH och vaginal kolonisering med tarmflora. Östrogenreceptorer har påvisats i vagina, uretra, blåsa och bäckenbottenmuskulatur (18). Systemisk behandling har inte visats ha samma effekt.

Vasopressinanalogen desmopressin (Minirin) är registrerad för behandling av nocturi, men studier har även gjorts på vid-behovsanvändning dagtid inför specifika aktiviteter vid överaktiv blåsa. Hos patienter över 65 år finns det en liten risk för utveckling av hyponatremi med förvirring som följd. Serumnivåer av natrium bör följas vid insatt behandling hos äldre.

En studie rapporterar att duloxetine (Yentreve) har effekt på detrusorinstabilitet och urgency. Preparatet är inte registrerat med överaktiv blåsa som indikation (19).

Studier på botulinumtoxininjektioner i blåsväggen vid överaktiv blåsa som visar behandlingseffekt är publicerade. Preparatet är inte registrerat på den indikationen i Sverige men behandling ges vid vissa kliniker i begränsad omfattning, framför allt till patienter med trängningsinkontinens på basen av neurologisk sjukdom/skada. Flera studier krävs för att säkerställa resultaten och utvärdera säkerhet och dosering (20,21).

Registreringsstudier pågår med en substans som är  $\beta$ 3-stimulerande.

Om farmakologisk behandling inte ger effekt kan man överväga neuromodulerande behandling med elektrostimulering eller TENS. Även sakral neuromodulering kan användas vid svåra besvär men ges endast vid ett fåtal centra i Sverige.

### Behandlingsrekommendationer

Innan behandling sätts in ska annan patologi som orsak till trängningar och/eller nocturi uteslutas. En översyn av vätskeintag och miktionsmönster ska ha gjorts och blåstråning och annan uroterapeutisk behandling är önskvärt innan farmakologisk behandling initieras. Förbered patienten på att det kan ta tid att hitta optimalt preparat och dos. Sätt in depåpreparat. Utvärdera behandlingseffekt och eventuella biverkningar tillsammans med patienten efter helst en, högst tre månader. Var beredd på att justera dosen alternativt skifta preparat. Vid utebliven effekt trots dosjustering, överväg om diagnosen är rätt. Är neurologisk sjukdom utesluten, har patienten trots allt resturin, behöver man göra en cystoskopi? Om en gynekologisk undersökning inte är gjord bör den göras för att bedöma förekomsten av framfall eller bäckentumör.

Vid nocturn pollakisuri, överväg att kombinera antikolinergt preparat med desmopressin.

Om patienten är > 70 år: väg in hans/hennes hälsa och medicinering i övrigt innan antikolinerg medicinering och/eller desmopressin sätts in. Lägre dos eller tidigare utvärdering kan behövas.

### Referenser

1. Genomgången av läkemedel mot inkontinens och prostatabesvär. Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket. Trädde i kraft 2010-10-15.
2. Altman D, Granath F, Mattiasson A, et al. Anticholinergic drug use for overactive bladder in Sweden: a nationwide pharmacoepidemiologic study. *Int Urogynecol J* 2009;20:1285–91.
3. Nabi G, Cody JD, Ellis G, et al. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.:CD003781. DOI:10.1002/14651858.CD003781.pub2.
4. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: An Update of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Urol* 2008;54:543–62.
5. Novara G, Galfano A, Secco S, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol* 2008;54:740–64.
6. Herschorn S, Swift S, Guan Z, et al. Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: a head-to-head placebo-controlled trial. *BJU Int* 2009;105:58–66.
7. Wyndaele JJ, Goldfischer ER, Morrow JD, et al. Effects of flexible-dose fesoterodine on overactive bladder symptoms and treatment satisfaction: an open-labeled study. *Int J Clin Pract* 2009;63(4):560–7.
8. Alhasso AA, McKinlay J, Patrick K, et al. Anticholinergic drugs versus nondrug 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.
9. Chapple C, Fianu-Jonasson A, Indig M, et al. Treatment outcomes in the STAR study: A subanalysis of solifenacin 5 mg and Tolterodine ER 4 mg. *Eur Urol* 2007;52:1195–203.
10. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release Tolterodine at treating overactive bladder syndrome: Results of the STAR Trial. *Eur Urol* 2005;48:464–70.
11. Wagg A, Verdejo C, Molander U. Review of cognitive impairment with antimuscarinic agents in elderly patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2010;64(9):1279–86.
12. Chu FM, Dmochowski RR, Lama DJ, et al. Extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine exhibit similar central nervous system tolerability profiles: A subanalysis of data from the OPERA trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1849–55.
13. Olshansky B, Ebinger U, Brum J, et al. Differential pharmacological effects of antimuscarinic drugs on heart rate: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study with tolterodine and darifenacin in healthy participants > or = 50 years. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008;24:1–51.
14. Andersson KE, Sarawate C, Kahler KH, et al. Cardiovascular morbidity, heart rates and use of antimuscarinics in patients with overactive bladder. *BJU Int* 2009;106:268–74.
15. Gopal M, Haynes K, Bellamy S, et al. Discontinuation rates of anticholinergic medications used for the treatment of lower urinary tract symptoms. *Obstet Gynecol* 2008;112(6):1311–8.
16. Sears CLG, Lewis C, Noel K, et al. Overactive bladder medication adherence when medication is free to patients: *J Urol* 2010;183:1077–81.
17. Haab F, Cardozo L, Chapple C, et al. Long-term open-label – solifenacin treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome. *Eur Urol* 2005;47:376–84.
18. Cody JD, Richardson K, Moehrer B, et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD001405. DOI:10.1002/14651858.CD001405.pub2.
19. Steers W, Herschorn S, Kreder K, et al. Duloxetine compared with placebo for treating women with symptoms of overactive bladder. *BJU Int* 2007;100:337–45.
20. Dutchie JB, Herbison GP, Wilson DI, et al. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.:CD005493. DOI:10.1002/14651858.CD005493.pub2.
21. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 40: Urinary incontinence. NICE, October 2006, www.nice.org.uk.

# Överaktiv urinblåsa – neurologiska synpunkter

Jan Fagius

Urinblåsans neurogena styrning utgör en blandning av autonom och viljemässig funktion – med undantag för de tidigaste levnadsåren under vilka blåsan fungerar helt autonomt. Den autonoma delen av blåstömningen regleras av en polysynaptisk reflex med omkoppling i sakrala segment i ryggmärgen, *sakrala miktionscentrum* ( $S_{2,4}$ ), och av ett par områden i hjärnstammen, *pontina miktionscentrum* och den *periakveduktala grå substansen*, PAG. Det sistnämnda balanserar nervaktiviteten mellan lagringsfas och tömningsfas. Det efferenta ledet i den sakrala reflexbågen räknas till följd av anatomiska och farmakologiska egenskaper (långt pre- och kort postsynaptiskt neuron; kolinerger innervation av muskarin typ, i detta fall främst  $M_3$ -receptorer) till parasympaticus. (Det finns också en sympatisk innervation av urinblåsan, som bidrar till kontinensen, se nedan.) Den viljemässiga, cerebrala, styrningen sker från flera områden men främst frontalloberna, särskilt främre delen av gyrus cinguli. Se figurer i rekommendationstexten, sid 14.

Neurogen blåsrubbning kan i princip utgöras av två motsatta förhållanden – tömningssvårigheter och överaktiv urinblåsa. (Överaktiv blåsa, ÖAB, har av International Continence Society (ICS) kommit att beteckna ett *syndrom* med detta symtom, där någon bakomliggande neurologisk eller lokalt urologisk/gynekologisk störning inte kan påvisas – se rekommendationstexten. Här används termen som *symtombeteckning*.) En för tanken användbar analogi (men fysiologiskt inte helt korrekt!) utgörs av pareser i tvärstrimmig muskulatur. Därvid medför den perifera nervskadan bortfall av senreflexer, muskulär atoni och därmed en ”slapp” pares, medan den centrala (pyramidbaneskadan) medför stegrade reflexer, muskulär hypertoni och därmed spasticitet, det vill säga en muskelaktivering som i vissa muskler kan vara markant men sakna viljemässig styrning. Analogin innebär att man kan tala om slapp och ”spastisk” urinblåsa (men fysiologiskt är den sistnämnda inte samma fenomen som spasticitet i tvärstrimmig muskulatur).

Urinblåsan utgör en reservoar för urin som fylls på kontinuerligt från njurarna. Den har en viss lagringskapacitet och behöver tömmas regelbundet. Under lagringsfasen är blåsväggens glatta muskulatur, *detrusormuskulaturen*, relaxerad och fibrerna anpassas vid låg fyllnadsgrad till blåsväggens uttänjning, varvid trycket i blåsan förblir mycket lågt. Kontinensen under lagringsfasen stärks också av en sympatisk innervation (via ganglion mesentericus inferior och plexus hypogastricus;  $Th_{11}$ - $L_2$ -nivå) med  $\beta$ -receptorer i blåsväggen som bidrar till detrusorrelaxationen och  $\alpha$ -receptorer i glatt muskulatur i urinröret, uretra, som aktiveras och därmed hindrar utflöde. Lagringsfasen och kontinensen säkras ytterligare av den från Onufs kärna i ryggmärgens konus ( $S_{2,4}$ ) via n. pudendus innerverade tvärstrimmiga yttre sfinktern. Tonus i denna och i övriga tvärstrimmiga bäckenbottenmuskler är relativt hög när man är vaken, igång och upprätt. I liggande ställning och under sömn föreligger lägre tonus, men kroppsläget innebär lägre hydrauliskt tryck mot blåsbotten och dessutom frånvaro av belastande situa-

tioner (förhöjt intraabdominellt tryck, mekanisk stimulering från stegstötter och liknande), varför blåskapaciteten blir större än under dagtid.

Vid en viss fyllnadsnivå stiger trycket i blåsan, vilket registreras av sträckreceptorer i blåsan som via nn. pelvici signalerar till sakrala miktionscentrum att tömning börjar bli önskvärd. Detrusorn aktiveras (med samtidig hämning av den sympatiska aktiviteten och yttre sfinktern) och tömning sker – hos spädbarnet rent reflexmässigt, autonomt, men senare i livet med viljemässig anpassning till omständigheterna. Samordningen, koordinationen, mellan lagringsfasens sympatikusaktivitet och parasympatikustystnad och tömningsfasens omvända förhållanden sker i pontina miktionscentrum, vars signaler förmedlas genom ryggmärgen.

Signaleringen om tryckstegringen i urinblåsan sänds vidare från sakrala miktionscentrum till PAG i hjärnstammen och vidare till medvetandet. Tömningsreflexen är efter småbarnsåldern hos den neurologiskt friska individen kraftfullt hämmad från storhjärnshemisfärerna, så att tömning kan anpassas till praktiska och socialt lämpliga tillfällen – det förstnämnda rimligen evolutionärt och det sistnämnda kulturellt betingat.

Lesion i conus medullae spinalis, det vill säga skada på sakrala miktionscentrum, och på reflexbågen (cauda equina-syndrom – till exempel medialt diskbräck med ”ridbyxanestesi”; diabetespolyneuropati) medför slapp urinblåsa, ”blåspares”, med tömningssvårigheter och stora residualurinmängder.

## Neurogen överaktiv urinblåsa

Defekt central styrning av tömningsreflexen medför överaktiv urinblåsa. Den överordnade regleringen av tömningen innebär i huvudsak en hämning av reflexen. Denna hämning är välkänd för envar frisk person såtillvida att vi kan stå emot trängningen relativt länge i avvaktan på lämpligt tömnings-tillfälle. Denna inhibition reduceras vid CNS-sjukdom, och tömningsreflexen börjar ånyo – som hos spädbarnet – uppträda alltmera autonomt. Resultatet blir detrusoröveraktivitet, en hyperreflexi, med frekventa och snabbt tvingande trängningar med inkontinensrisk. Den överaktiva, ”spastiska” blåsan, ”bråttomblåsan” (ett användbart uttryck i samtalet med patienten) är ett faktum. Engelskans talande uttryck ”frequency and urgency of micturition” låter sig tyvärr inte direktöversättas till svenskan.

Patienten med den neurogent överaktiva blåsan med inkontinens-tendens ger i typiska fall en besvärsbeskrivning som distinkt leder misstanken i rätt riktning. Allt tätare trängningar, allt kortare tid innan tömningen är tvingande, alltmera planering för att inte miktionsbehov ska störa sociala aktiviteter, allt större behov av att omedelbart vid ankomsten till en ny miljö ta reda på var toaletten finns samt inkontinens-tendens med karaktär av att ”inte hinna fram”. Inkontinensen kan innebära att några droppar urin släpps, men också att stor tömning sker. Karaktären skiljer sig såle-

des tydligt från stressinkontinensen med dess mindre skvätt av urin som avgår i anslutning till viss fysisk aktivitet med förhöjt intraabdominellt tryck (lyft, hoststöt, skratt) utan upplevd tömningsträngning, och kan därmed ofta skiljas ut redan av anamnesen.

I sin mest typiska form uppträder den neurogena överaktiva blåsan vid ryggmärgslesion, *myelopati*. Den vanligaste sjukdomen i den situationen är multipel skleros, MS, men allehanda myelopatier ger upphov till symtomet – ryggmärgskompression (tumör, medialt-centralt diskbräck, degenerativ spinal stenosis), ryggmärgsinfarkt, myelit samt resttillstånd efter sådana sjukdomar. Även vid myelopati är blåskapaciteten ofta något större nattetid än dagtid, jämför ovan.

(Den överaktiva blåsan vid urinvägsinfektion och andra irritativa tillstånd i nedre urinvägarna är i ett avseende också neurogen: slemhinneretningen medför att tröskeln för reflexaktivering sänks och tömning sker ofta och snabbt tvingande trots intakt nervstyrning.)

*Traumatisk ryggmärgsskada* utgör ett särskilt problem. Vid en total tvärsnittslesion avbryts fullständigt den överordnade kontrollen och en *spinal reflexblåsa* föreligger. Den fungerar i princip helt autonomt, men dess reflexmässiga tömning är tyvärr i regel inte alls så effektiv som spädbarnets, varför stora resturinmängder uppkommer och åtgärder för tömning måste vidtas (numera i första hand ”ren intermittent kateterisering, RIK”, i andra hand inläggande kateter av olika slag, i sista hand urinvägsdeviation).

Ett speciellt fenomen vid spinal reflexblåsa är *detrusorsfinkter-dyssynergi*, som är en följd av brutna förbindelser med pontina miktionscentrum. Det innebär att samordningen mellan detrusoraktivering och samtidig hämning av sympatikus och yttre sfinktern sviktar, med samtidig aktivering som följd. Tömningen blir okoordinerad, strålen kommer igång men avbryts av sfinkteraktiveringar – en paradoxal situation med överaktiv blåsa och neurogent tömningshinder föreligger. Fenomenet uppträder främst vid traumatisk ryggmärgsskada men förekommer vid myelopati med annan genes, till exempel MS.

Vid *cerebrala sjukdomar* av många slag – såsom tillstånd efter slaganfall, vaskulär degenerativ sjukdom, demenssjukdomar, hydrocefalus, tillstånd efter hjärnkontusion – uppträder ofta överaktiv blåsa som mera yttrar sig som ”diffus” inkontinens; patienten lämnar som regel inte den distinkta berättelse som beskrivs ovan. Det torde sammanhänga med flera faktorer – dels och främst nedsatt cerebral inhibitorisk styrning av tömningsreflexen, men också av försämrade varseblivning av trängningssignaler och sämre förmåga att beskriva det subjektiva problemet. En fundamental skillnad mellan den ryggmärgsskadade/-sjuka personen och den cerebralt skadade är att den förstnämnda är cerebralt intakt. Termen *ohämmad blåsa* har långt tillbaka myntats för denna till sin kliniska fenomenologi mindre distinkt avgränsade form av neurogen överaktiv blåsa. Eftersom skadan sitter ovan ponsnivå är tömningen koordinerad. Bristande kontinens av likartat slag är mycket vanlig vid hög ålder utan att distinkt CNS-sjukdom kan påvisas. Det är ett välkänt fenomen, som torde förklaras av nervsystemets normala åldrande.

När en yngre eller medelålders person beskriver problem med ”bråttomblåsa” och inkontinens, och UVI ute-

slutits, skall neurologisk (liksom urologisk/gynekologisk) orsak övervägas. Behandling med antikolinergika utan utredning är inte medicinskt adekvat. Hos äldre med problem med ”ohämmad blåsa” kan dock i många fall sådan behandling inledas utan närmare utredning.

Eftersom en progredierande ryggmärgssjukdom som regel leder till gångsvårigheter, bör varje läkare som möter en patient med gångsvårigheter aktivt fråga om urinblåsefunktionen (och undersöka senreflexerna i benen). Gångsvårigheter utreds alltför ofta schablonmässigt med avbildning av ländryggen – men gångsvårigheter med bevarade senreflexer och samtidig överaktiv blåsa beror inte på ländryggsjukdom. Försevad diagnostik av myelopati till följd av sådana rutiner är tyvärr inte ovanlig.

*Autonom dysreflexi* är ett fenomen som kan uppträda vid ryggmärgsskada. Det beror på en bristfällig hämning av den normala polysynaptiska reflexförbindelsen mellan urinblåsan och sympatikusstyrningen av blodtrycket (som hos intakta personer medför att blodtrycket är högre vid stark blåsfyllnad). Överfyllnad eller manipulation av blåsan kan då resultera i akut blodtryckshöjning, som kan bli massiv och riskfylld. Samtidigt uppträder bradykardi, bultande huvudvärk och ibland svettning och gåshud, piloerektion, nedom skadenivån.

### Blåspares

Svårigheter att hålla urinen kan förekomma som en paradoxal konsekvens vid *denerverad urinblåsa*, det vill säga när lesion föreligger i den sakrala reflexbågen med ”slapp blåsa”. Orsaken kan vara svår diabetespolyneuropati eller uttalad kompression av cauda equina. Det rör sig då om en maximalt fylld urinblåsa, där detrusormuskulaturen inte kan aktiveras och en *överfyllnadsinkontinens* uppkommer. Fenomenet ger alltså intryck av överaktivitet men utgör dess motsats. Residualurinmätning identifierar omedelbart problemets karaktär.

### Elementär neurologisk undersökning vid överaktiv blåsa

Den kliniska undersökningen av patienten som beskriver symtom på överaktiv blåsa bör omfatta en uppskattning av gångförmågan (även på tår och hälar), rörelsesnabbhet i benen (”cykla” i liggande), senreflexer med Babinskiprovnings samt vibrationssinne i fötterna och känselundersökning inom sakrala segment. Långsam rörlighet, stegrade reflexer, Babinskis tecken är signaler om CNS-sjukdom liksom i någon mån nedsatt vibrationssinne i fötterna (men detta uppträder också vid perifer neuropati). Bortfallna reflexer och känselnedsättning sakralt (och stor residualurin) talar för störning av lokal reflexbåge och det kan vara en överfyllnadsinkontinens – vilket dock är sällsynt. I båda fallen skall remittering till neurolog ske för vidare utredning.

### Symtomatisk terapi vid neurogent överaktiv urinblåsa

Symtomlindrande behandling brukar i första hand utgöras av detrusorstabiliserande antikolinerga aktiva substanser – *tolterodin* (Detrusitol), *oxybutynin* (Ditropan, Kentera), *solifenacin* (Vesicare), *darifenacin* (Emsalex). Den logiska

nackdelen är försämrad tömning och residualurinrisk – den sistnämnda dubbelt oövelkommen, då den dels medför att en stor del av blåskapaciteten är utnyttjad omedelbart efter tömning och den önskade effekten därför direkt motverkas, dels ökad risk för infektion. Kombinationen med RIK kan då utgöra en bra lösning.

Vissa patienter med överaktiv blåsa i kombination med residualurintendens kan ha god nytta av regelbunden RIK som enda behandling för att åstadkomma fullständig tömning.

Somliga patienter har främst ett behov av att undgå miktionssträngning i situationer med svårighet att nå toalett, som konsert- och teaterbesök. Därvid kan antidiuretiskt hormon, *desmopressin* (Minirin), tillsammans med lätt vätskekarens vara av stort värde (denna användning faller utanför formellt registrerad indikation). Under några timmar minskar urinproduktionen och därmed kravet på blåskapacitet. Fördelen framför antikolinergika är att varken muntorrhet eller residualurin uppkommer.

I mera avancerade fall av överaktiv blåsa kan injektioner i blåsväggen av *botulinumtoxin* via cystoskop tillgripas. Då reduceras tömningsförmågan drastiskt och man måste som regel kombinera med RIK. Urinvägsdeviation utgör *ultimum refugium* för patienten med avancerade besvär av överaktiv blåsa.

Instillation av *capsaicin* och andra så kallade vanilloider har rapporterats dämpa överaktiv blåsa, men har veterligen inte funnit sin plats bland etablerade behandlingar. Detsamma gäller behandling med *cannabinoider*, där *nabiximols* (Sativex), har viss dokumentation.

Vid detrusor-sfinkter-dyssynergi kan  $\alpha$ -receptorhämmare som *alfuzosin* (Xatral) eller *terazosin* (Sinalfa, Hytrinex) försökas. En nackdel är att blodtrycksfall kan induceras, vilket kan vara en för livskvaliteten allvarlig biverkan för patienten med generaliserad dysautonomi och därmed bristfälligt posturalt blodtrycksförsvar. Om tömningshindret vid dyssynergin domineras av överaktivitet (spasticitet) i yttre sfinktern, kan *baklofen* vara av värde.

Slutligen utnyttjas ibland elektrisk stimulering via vagina, rektumampullen, penis eller över n. tibialis posterior – upprepad behandling under några veckor har rapporterats ge långvarig symtomlindring för vissa patienter.

### Referenser

Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:453–66.

Fowler CJ, Panicker JN, Drake M, et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *Postgrad Med J* 2009;85:552–9.

Du vet väl att samtliga behandlingsrekommendationer finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)



# Överaktiv blåsa hos barn – diagnostik och behandling

Sven Mattsson

## Abstrakt

Barn med urgency, det subjektiva symtomet på *detrusoröveraktivitet*, sägs lida av överaktiv blåsa (ÖAB), oavsett om inkontinens föreligger eller ej. Barn med både urgency/trängningar och inkontinens lider av *trängningsinkontinens*, den vanligaste formen av inkontinens hos barn.

## Epidemiologi

Det finns mycket få studier över prevalensen ÖAB hos barn. I en koreansk studie av barn mellan fem och 13 år var prevalensen ÖAB cirka 17 % i hela åldersgruppen med sjunkande tendens från 23 % vid fem år till 12 % vid 13 års ålder. Prevalensen av urininkontinens är lägre än prevalensen ÖAB eftersom urininkontinens hos barn i hög grad orsakas av ÖAB, medan ÖAB inte alltid medför inkontinens. I åldrarna 6–16 år förekommer urininkontinens hos drygt 14 %, hos hälften enbart som enures (sängvätning). Daginkontinens är vanligare hos flickor, särskilt i äldre åldersgrupper. Daginkontinens är ofta förenad med avföringsproblem.

## Utredning

Noggrann anamnes, miktionslista, kroppsundersökning och kontroll av urinstatus är tillräckligt för att starta behandling. Utredningen syftar främst till att utesluta organiska/anatomiska orsaker till inkontinensen och störningar i blästömningsfunktionen.

## Behandling

Ett barn fem år eller äldre som inte är pålitligt torrt ska erbjudas behandling. Förstahandsval är uroterapi, det vill säga att under sjuksköterskas/uroterapeuts ledning få instruktion och råd för att själv kunna styra blåsan och miktionerna. Uroterapeutiska råd kan kompletteras med farmaka (antikolinergika) och specifika behandlingar som biofeedback-träning eller elektrisk stimulering.

## Resultat

Uroterapeutiska råd ger förbättring och utläkning hos 2/3 efter tre månaders behandling. Resterande barn erbjuds mer specifika behandlingsåtgärder men trots viss spontan utläkning med åldern kvarstår symtomen för en liten grupp barn upp i vuxen ålder.

## Terminologi

Överaktiv blåsa (ÖAB) hos barn definieras enligt ICCS (International Children's Continence Society) som ett tillstånd som berör blåsans fyllnadsfas och innebär snabbt tvingande trängningar (urgency) med eller utan inkontinens (1). *Urgency* eller *trängningar* är det subjektiva symtomet på *detrusoröveraktivitet* eller ohämmade detrusorkontraktioner. Ett barn som uppvisar detta symtom sägs lida av *överaktiv blåsa (ÖAB)* oavsett om det är inkontinent eller inte. Termen *detrusoröveraktivitet* ska endast användas om verifierad vid cystometri och kan i regel påvisas hos barn med ÖAB, mer sällan hos vuxna. Barn som har både urgency/trängningar och inkontinens lider av *trängningsinkontinens*.

Barn försöker skydda sig mot ohämmade detrusorkontraktioner genom att knipa, ofta med (o)vanan att sätta sig på huk med hälen i perineum (squatting), att stå med benen

i kors, eller som pojkar, att ta ett stadigt tag om penis och samtidigt stå på tå och trampa. Dessa knep hämmar trängningarna och barnet kan skjuta upp toalettbesöket och/eller förhindra ett smärre ofrivilligt urinläckage. Några barn kan från att först ha symtom på ÖAB utveckla en tömningsdysfunktion med i värsta fall en underaktiv blåsa och från att varit "tättkissare" bli "gleskissare". Termen *underaktiv blåsa* är förbehållet de barn som behöver använda bukpress (krystar) eller som trycker med handen över blåsan för att åstadkomma blästömning. Analogt med ÖAB används termen *detrusorunderaktivitet* bara om det under cystometri noteras frånvaro av eller svaga detrusorkontraktioner. En noggrannare genomgång av den medicinskt korrekta terminologin finns i ICCSs (International Children's Continence Society) dokument (1).

## Blåsfunktionsstörning hos barn och ÖAB

### Idiopatisk ÖAB hos barn

Överaktivitet i blåsan hos barn kan förekomma vid en rad olika tillstånd. Orsaken är dock oftast okänd, så kallad ”idiopatisk ÖAB”.

### Enures och ÖAB

Den vetenskapliga termen för sängvätning är *enures*, definierat som ofrivillig blåstömning under sömn hos ett barn fem år eller äldre. Det finns barn med enures som har ohämmade detrusorkontraktioner nattetid och som kissar i sängen oavsett urinproduktionen. Huruvida dessa barn har en onormalt låg nattlig blåsvolym eller en nattlig detrusoröveraktivitet är oklart. Oavsett vad så tömmer de blåsan innan fyllnaden har nått den volym som barnet kan förväntas hålla. Många av dem uppvisar tecken på ÖAB dagtid med symtom som urgency och/eller urininkontinens (2). Enures i denna form svarar ofta dåligt på traditionell enuresbehandling.

### Förstoppning och ÖAB

Problem från tarmen ses hos ungefär en tredjedel av dagvåtande barn och är ännu vanligare vid dysfunktionell miktions. Symtom på ÖAB med eller utan inkontinens är ofta kopplat till förstoppning och minskar/försvinner när förstoppningen behandlas men återkommer om förstoppningen recidiverar. Kopplingen mellan blåsdysfunktion och ÖAB beskrivs som *kroniskt dyseliminationssyndrom* (3).

### Urinvägsinfektion och ÖAB

Blåsdysfunktion med ÖAB förekommer ofta i samband med återkommande urinvägsinfektioner (UVI) hos barn och är också kopplat till vesikoureteral reflux. Emellertid nämns UVI också som riskfaktor för daginkontinens och blåsdysfunktion. Sannolikt är det blåsdysfunktionen som är orsaken till UVI och inte tvärtom (3).

### Neurogen blåsrubbning och ÖAB

ÖAB kan sammanhånga med en identifierad neurologisk funktionsstörning, i dagligt tal kallad neurogen blåsrubbning, som i regel innebär neurogen detrusoröveraktivitet (NDO) alternativt men mindre ofta neurogen underaktivitet i detrusorn. Ofta förekommer en kombination med ökad respektive minskad aktivitet i sfinktern med bristande koordination mellan de båda systemen (detrusor-sfinkter-dyssynergi). Ett vanligt fynd vid cystometri är en kombination av tonisk detrusoröveraktivitet, sänkt compliance under fyllnadsfasen och fasisk detrusoröveraktivitet, ibland isolerad men ofta pålagrad den toniska överaktiviteten.

Neurogen blåsrubbning hos barn är nästan uteslutande orsakad av ryggmärgsbräck, som till 90–95 % har påverkat blåsfunktion. Ett förhöjt intravesikalt tryck kan orsaka njurskada, vilket kan förhindras genom att tidigt (neonatalt) starta regelbunden blåstömning med ren intermitterande kateeterisering (RIK), ofta i kombination med farmakologisk

behandling. I Sverige föds årligen cirka 20 barn med ryggmärgsbräck men incidensen sjunker och totalt finns det idag cirka 500 barn i åldern 0–18 år med ryggmärgsbräck. Mer sällsynta orsaker till neurogen blåsrubbning är andra spinala missbildningar, som sakrumagenesi, eller resttillstånd efter myelit, trauma eller tumör.

### Extraordinary urinary frequency syndrome

En form av överaktiv blåsa som drabbar barn är att under en period kissa extremt ofta dagtid (extraordinary daytime urinary frequency syndrome = EDUFS), vanligen utan att kissa på sig och med i regel torra nätter. Etiologin är oklar. Tillståndet är synnerligen besvärande och debuterar ofta lika plötsligt som det upphör.

### Skrattinkontinens

Genuin skrattinkontinens, inte att förväxla med den skrattinkontinens som är vanlig hos framför allt småflickor med ÖAB, drabbar såväl flickor som pojkar långt upp i tonåren och karakteriseras av en centralt ohämmad och fullständig blåstömning utlöst av intensiv skrattattack. Fenomenet tycks vara besläktat med narkolepsi eftersom tillståndet kan svara på behandling med centralstimulerande medel som metylfenidat (4).

### Epidemiologi

Den vanligaste funktionella blåsrubbningen hos barn är ÖAB med eller utan urininkontinens.

Det finns mycket få studier över prevalensen ÖAB hos barn. I en koreansk studie av barn mellan fem och 13 år var prevalensen ÖAB cirka 17 % i hela åldersgruppen med sjunkande tendens från 23 % vid fem år till 12,2 % vid 13 år (5). En japansk studie visar prevalensen ÖAB 17,8 % i åldrarna sju till tolv år, men sjunker med åldern från 19,8 % vid sju år till 12,8 % vid tolv år (2).

Prevalensen av *inkontinens* i olika åldrar är lägre än för ÖAB då alla barn med ÖAB inte är inkontinenta (6). En svensk studie gällande skolbarn i åldrarna 7–16 år visade urininkontinens hos 14,9 % (7,8 % enbart enures) (7). En studie från Australien fann prevalensen 16,9 % i åldersgruppen 5–13 år (10 % enbart daginkontinens) (8), och i en belgisk studie gällande åldersgruppen 10–14 år förekom inkontinens hos totalt 9 % (8 % urininkontinens enbart dagtid) (9).

Även *daginkontinens* minskar med åldern. En engelsk studie av ursprungligen 13 000 barn som följts longitudinellt från 4,5 till 9,5 års ålder visar sjunkande frekvens från 15,5 % till 4,9 % (10). I en grupp svenska barn som undersökts vid två olika tillfällen noterades en sjunkande incidens på 0,2–0,3 % per år mellan sju och 17 års ålder (11) medan en likartad engelsk studie rapporterade en minskning av 2 % per år (12). Inkontinens dagtid är vanligare hos flickor, en skillnad som ökar med åldern, från 1,5 gånger vanligare vid sju år till 5–10 gånger vid 16 års ålder (12). Daginkontinens är ofta förenat med förstoppning och avföringsinkontinens (8).

## Patogenes

Vanligaste orsaken till urininkontinens hos barn är överaktiv blåsa, ÖAB. Den ojämförligt största gruppen är neurologiskt friska barn med urgency och trängningsinkontinens sannolikt orsakat av bristande mognad av den neurologiska kontrollen av miktionen, vilket understöds av det faktum att barn med ÖAB ofta har positiv köldreflex långt upp i åldern (13). En annan teori är förekomst av ökad aktivitet i perifera afferenter från blåsan i myeliniserade C-fibrer som förmedlar till exempel smärta. Dessa är sannolikt involverade i den detrusoröveraktivitet som orsakas av pågående urinvägsinfektion.

En annan orsak anses vara störningar i nervsignalerna till eller inom blåsan på grund av imbalans inte bara i de sympatiska respektive parasympatiska synapserna (adrenerga respektive kolinerga) utan också funktionen i ett flertal andra neurotransmittorer.

Detrusoröveraktivitet kan också förekomma efter en längre tids övertänjning av detrusorn, orsakad av denervationshypersensitivitet sekundärt till skador i kolinerga nervfunktionen. Typexemplet är pojkar med kongenital uretravalvel.

Psykogena faktorer handlar om hur barnet kan hantera oväntade detrusorkontraktioner, som påverkas av vad barnet har lärt sig, kan koncentrera sig, lyssna och ta till sig råd från föräldrarna. I en studie på barn med ADHD var risken för daginkontinens tre gånger större än hos kontrollbarn (14). Psykopatologi är ovanligt men ses oftare hos barn med inkontinens förknippad med uppskjutna kissningar och samtidig urin- och avföringsinkontinens.

Förstoppning kan kopplas till detrusoröveraktivitet. En utfylld rektum trycker mot urinblåsan och utlöser ohämmade detrusorkontraktioner. Orsakssambandet kan lika gärna vara motsatt som att ständiga bäckenbottenkontraktioner för att parera detrusoröveraktiviteten orsakar förstoppning.

ÖAB med urininkontinens dagtid är ofta ärftligt, även om kopplingen inte är lika stark som vid enures. För de mindre vanliga blåsfunktionsrubbningsarna såsom gleskissning eller tömningsdysfunktion är det ärftliga inslaget ännu mindre.

## Utredning av ÖAB hos barn

För flertalet barn som söker hjälp för inkontinens räcker en enkel basal utredning (steg 1–4). Vid isolerad sängvätning är steg 1–2 helt tillräckligt:

1. Anamnes
2. Kroppundersökning och urinprov
3. Miktionslista
4. Mätning av blåskapacitet, urinflöde och residualurin

Ytterligare utredningar som cystometri är sällan nödvändigt men kan övervägas beroende på vad basal utredning visat eller om insatta behandlingsåtgärder inte haft önskad effekt.

## Anamnes

De allra flesta föräldrar till barn med blåsdysfunktion söker för att barnet är inkontinent men besöket bör inledas med att reda ut om det finns symtom på *försvärad blåstömning* (underaktiv detrusor eller en funktionell alternativt struktu-

rell obstruktion). Detta kan avslöjas med frågor som antal miktationer per dygn (< 3 gånger/dygn), start-/igångsättningsvårigheter, krystmiktation, tryck med handen på magen vid miktation, känsla av att ej ha kissat ”färdigt”, svag eller devierande stråle, tar miktationen lång tid?

Vid trängningsinkontinens på grund av (ostabil blåsa) ÖAB måste barnet rusa till toaletten, har läckage i små skvättar strax före miktationen på väg till toaletten, täta miktationer (> 7–8 gånger/dygn), läckage vanligen på eftermiddagen, knep för att hindra/uppskjuta miktationen.

Daginkontinens av psykogen karaktär kan misstänkas om barnet läcker hela portioner, har svårigheter att koncentrera sig, relationsstörningar, överaktiv motorik, samtidig avföringsinkontinens, totalt förnekande av miktions- och avföringsbehov och ignorerar genomblöta och nerbajsade byxor. De senare kan också vara sekundära psykiska reaktioner, ett sätt för barnet att lösa sina inkontinensproblem.

## Kroppundersökning

Kroppundersökning omfattar bukpalpation, inspektion av motorik, ryggstatus och framför allt nedre extremiteterna, inspektion av genitalia och avslutas med *rektalpalpation*. Denna accepteras utan större protester av barn i alla åldrar förutsatt att barnet förbereds. Ampullen ska vara tom. Rektum är ingen förvaringsplats för avföring och full ampull talar för förstoppning som kan vara en bidragande orsak till urininkontinens.

## Urinundersökning

Urinprov (helst morgonurin och mittstråleprov) för analys (”stickor”).

## Miktionslista

Förbered första besöket med hemsänt anamnesformulär, liksom miktionslista med helst tre dygns registrering av tidpunkt för barnets miktationer respektive urinvolymer men också eventuella urinläckage med försök till kvantifiering (fuktigt eller vått). Listan kompletteras med registrering av när och hur mycket barnet dricker under ett dygn.

## Mätning av blåstömningsvolym, urinflöde och residualurin

Dessa undersökningar ger svar på hur stora portioner barnet kissar (relateras till uppmätta volymer enligt miktionslistan), urinflödet och förekomst av residualurin. På icke blöjfria barn görs en fyratimmarsobservation av miktionsmönstret (15).

## Blåskapacitet

Den *maximala blåstömningsvolymen* uppnås när miktationen skjuts upp till det yttersta. Ju yngre barnet är, desto viktigare att barnet känner en äkta trängning till miktation innan volymmätning görs. ”Barn kissar när de själva vill, när det är socialt lämpligt eller någon säger till men inte nödvändigtvis för att blåsan är full” (16).

Blåstömningsvolymen minskar vid överaktiv blåsa och ökar vid blåstömningsproblem och är således en viktig mätare av blåsfunktionen. Den nyföddes blåsvolym är cirka 30 mL och ökar med cirka 30 mL per år till den vuxnes blåstömningsvolym 400–500 mL. Barnets *förväntade* maximala blåstömningsvolym kan beräknas med formeln (17):

$$\text{Blåskapacitet (mL)} = 30 + (\text{ålder i år} \times 30).$$

Formeln gäller vid viljemässig miktions upp till tolv års ålder. Maximal blåstömningsvolym bedöms som reducerad vid < 65 % respektive för stor > 150 % av den för åldern förväntade maximala blåstömningsvolymen.

#### Urinflödesmätning

Blåstömning ska ske i en sammanhållen portion utan residualurin (< 5 mL). Flödesmätning ska kompletteras med mätning av residualurin med ultraljud. Flödeskurvans form kan påvisa en avvikande miktions, men för pålitlig tolkning krävs upprepade mätningar, helst tre, och barnet ska vara rejält kissnödigt när mätningen sker. Ett sätt att kontrollera att kissad volym är adekvat är att jämföra med uppmätt volym enligt miktionslistan.

#### Residualurin

Residualurinmätning med ultraljud är inte lika exakt som vid kateterisering, men tillräckligt exakt för kliniska ändamål. Spädbarn har en omogen, reflexstyrd och inte alltid koordinerad miktions vilket ofta innebär resturin, men tömmer vanligen urinblåsan fullständigt någon gång under en fyratimmarsobservation. En normal blåsa efter spädbarnsåren tömmer sig vanligtvis fullständigt men rekommenderat gränsvärde för residualurin vid upprepad mätning är ≤ 20 mL (minst två mätningar) (18). Upprepade värden på residualurin > 20 mL skall utredas vidare.

#### Cystometri, tryck/flödesmätning

Cystometri ska övervägas vid blåsdysfunktion och trängningsinkontinens då behandlingsförsök med blås- och miktionsregim (uroterapi) inte hjälpt. Andra indikationer är patologisk flödeskurva vid upprepade undersökningar och signifikant resturin > 20 mL vid upprepad mätning, förutom alltid vid *misstänkt eller verifierad* neurogen blåsrubbning (ärligen i barnåldern).

Cystometri, liksom alla andra undersökningar på barn, ska endast utföras av personer som har vana vid och kunskap om barns fysiologiska och psykologiska utveckling och endast genomförs på barnets villkor med förståelse och empati. Proceduren måste få ta den tid som behövs. Cystometri utförs enligt teknikstandard (enheter, variabeldefinitioner, symboler) som anges i aktuellt ICCS dokument (1). Ambulatorisk cystometri blir aktuell i de fall där den traditionella cystometrin inte ger tillräcklig information.

#### Röntgenundersökningar

Majoriteten av barn med blåsdysfunktion med ÖAB behöver inte undersökas med cystometri, röntgen eller isotoptekniker, möjligen om infektionsproblematik föreligger och

uppföljande ultraljudsundersökning visat fynd som kan tänkas påverka njurfunktionen. Emellertid, ultraljudsundersökning av blåsa och tarm kan ge viktig information vid terapiresistent inkontinens: blåsväggsförtjockning talar för detrusoröveraktivitet och rektaldiameter > 3 cm alldeles bakom blåsan talar för dold förstoppning.

#### Cystoskopi

Cystoskopi är sällan indicerat vid ÖAB, men kan för ett enskilda barn vara indicerat vid t.ex. misstänkt obstruktion i uretra eller tumörmissstanke.

## Behandling av ÖAB hos barn

### Uroterapeutisk behandling

Uroterapi syftar till normalisering av blåsfunktionen genom aktivt samarbete med patienten med utgångspunkt från blåsans funktion, patientens egen förmåga och behov, oavsett om barnet har en funktionell blåsstörning, neurogen blåsfunktionsrubbning eller urogenital missbildning (19).

#### Uroterapi – the drug of choice

Uroterapi är “the drug of choice” vid behandling av ÖAB hos barn. När ett barn fortfarande vid fem års ålder kissar på sig varje dag och det upplevs som ett problem är det dags att söka hjälp. I den uroterapeutiska behandlingen ingår förutom information till barn och föräldrar, konkreta råd samt tät och adekvat uppföljning. Standardbehandling består av instruktion (miktionsråd), regim (avslappningsövningar, biofeedback) och support. Barnet instrueras i vad blåsan och normal blåsfunktion är och vad som behöver rättas till. Regim, regelbundna toalettbesök på förutbestämd tid, innebär träning i volontär kontroll ”to be the Boss of the bladder”. Miktionslistor anpassas till barnets dagliga aktiviteter. Miktionsintervallen är initialt korta, vanligtvis en till tre timmar, och efterhand som trängningarna försvinner förlängs intervallen. Cirka tre av fyra barn (75 %) är botade eller klart förbättrade efter tre månaders behandling (20).

#### Avslappningsövningar

Ansträngningsinkontinens på grund av svag bäckenbotten är sällsynt hos barn och är alltid patologiskt. Det vanligaste problemet brukar vara oförmåga att kunna slappna av i bäckenbotten. Barnet får lära sig skilja på relaxation och kontraktion.

#### Inhibering av blåskontraktion

Ett ofta provat, effektivt sätt vid kraftiga trängningar är att försöka stimulera de nerver som kan inhibera en blåskontraktion, till exempel genom att knipa runt penis eller pressa hälen i vulva. Vid fotknölarerna finns andra inhibitorer som aktiveras vid tå-härlörelser.

Ett sätt att angripa imperiösa trängningar är att försöka hämma blåskontraktionen med en liten ”heja-ramsa” för att undertrycka trängningen, till exempel ”ett och tu – jag skall inte kissa nu”. Detta upprepas tills trängningen klingar av.

Förutsättningen för att lyckas är att urinmängden i blåsan understiger den för åldern förväntade blåstömningsvolymen.

### Biofeedback

Biofeedback (biologisk återkoppling) inom uroterapi innebär att uppfatta, se eller höra vad som händer i blåsan vid miktions, och samtidigt försöka påverka förloppet. Den urodynamiska utrustningen används som ett terapeutiskt instrument.

### Elektrisk stimulering

AGAS (AnoGenital Afferent Stimulering) innebär artificiell aktivering av hämmande effekter på miktionsreflexen, det vill säga förstärkt hämning. Vid AGAS aktiveras fysiologiska hämmande system som är ämnade att förhindra läckage under normala aktiviteter såsom vid jogging, defekation etc. Behandling ges med tunn analelektrod och eventuellt också hudelektroder som fästes på var sida om clitoris/dorsalt på penis. Stimuleringen ökas långsamt och barnet kan själv bestämma takten och strömstyrkan (21).

TENS (transkutan elektronervstimulering) har använts vid ÖAB som ett alternativ till antikolinergika. Nervbanor från segmenten från S2–S3 stimuleras via hudelektroder applicerade över sakrum (22).

För båda AGAS och TENS gäller att ju högre strömstyrka desto bättre resultat. Stimuleringen ska kännas men aldrig vara smärtsam. Båda behandlingarna kan med fördel utföras av föräldrar/barn i hemmet.

Tibialisstimulering har också används i syfte att hämma överaktiv blåsa (23).

### Farmakologisk behandling

Farmakologisk behandling av ÖAB hos barn är endast komplement till övriga uroterapeutiska åtgärder.

### Antikolinergika

Antikolinergika används vid träningsinkontinens där uroterapi inte haft fullgod effekt, även om evidensen inte är imponerande (24,25). Den kliniska erfarenheten är dock att många barn blir hjälpta av tilläggsbehandling med antikolinergika. Enures som inte svarar på desmopressinbehandling kan antas orsakas av detrusoröveraktivitet varför antikolinergika provats i kombination med desmopressin och cirka 50 % förblir torra så länge kombinationsbehandlingen pågår (26).

Endast oxybutynin är för närvarande registrerat för behandling av barn (från fem års ålder). Oxybutynin finns i tablettform och som lösning (ex tempore-beredning) att instilleras i urinblåsan i samband med RIK (ren intermitterent kateterisering) till barn med neurogen blåsrubbning. I Sverige används flera preparat ”off label” till barn, exempelvis tolterodin, fesoterodin och solifenacin. De finns i tablettform men flytande beredningar för barn saknas.

### Biverkningar

Biverkningar som yrsel och synpåverkan, vanligt hos vuxna och äldre, är sällan något problem hos barn, däremot psykiska biverkningar som humörsvingningar, aggressivitet (27).

Den vanligaste biverkan vid antikolinergikabehandling av barn är förstoppning och risken för residualurinutveckling varför behandling med antikolinergika måste följas upp med regelbundna (halvårsvisa) mätningar av residualurin. Viktigt är också att informera om att antikolinergika är salivhämmande.

Antikolinergika är kontraindicerade vid signifikant residualurin (> 20 mL) eller gleskissningstendens samt till barn med underaktiv blåsa och tömningsdysfunktion.

Det är viktigt att barnet fortsätter att följa uroterapiråden med regelbundna miktionsstider, goda dryckesvanor och gott om tid för toalettbesöken, så länge antikolinergikabehandlingen pågår. Vid tillfredsställande effekt kan seponeringsförsök göras efter cirka sex månader.

### Botulinumtoxin

Botulinumtoxin instillerat intramuralt i urinblåsan via cystoskop är en etablerad behandlingsform hos vuxna med neurogen blåsrubbning och ÖAB. Metoden har börjat användas på barn, inte bara vid neurogen blåsrubbning, utan även på neurologiskt helt friska barn med ÖAB och inkontinens (28). Vid neurogen blåsrubbning kombineras behandlingen med ren intermitterent kateterisering, RIK, temporärt en kortare tid ibland även för neurologiskt friska barn efter behandling med botulinumtoxin. Effekten är tämligen kortvarig, sex till nio månader (12).

### Referenser

1. Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2006;;176(1):314–24.
2. Kajiwara M, Inoue K, Kato M, et al. Nocturnal enuresis and overactive bladder in children: an epidemiological study. *Int J Urol* 2006;13(1):36–41.
3. Koff SA, Wagner TT, Javanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol* 1998;160(3 Pt 2):1019–22.
4. Berry AK, Zderic S, Carr M. Methylenfenidate for giggle incontinence. *J Urol* 2009;182(Suppl 4):2028–32. Epub 2009 Aug 20.
5. Chung JM, Lee SD, Kang DI, et al. Prevalence and associated factors of overactive bladder in Korean children 5 – 13 years old: a nationwide multicenter study. *Urology* 2009;74(1):234–5.
6. Kajiwara M, Inoue K, Usui A, et al. The micturition habits and prevalence of daytime urinary incontinence in Japanese primary school children. *J Urol* 2004;171(1):403–7.
7. Mattsson S. Urinary incontinence and nocturia in healthy schoolchildren. *Acta Paediatr* 1994;83(9):950–4.
8. Sureshkumar P, Jones M, Cumming R, et al. A population based study of 2856 school-age children with urinary incontinence. *J Urol* 2009;181:808–15.
9. Bakker E, van Sprundel M, van der Auwera JC, et al. Voiding habits and wetting in a population of 4332 Belgian schoolchildren aged between 10 and 14 years. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36:354–62.
10. Swithinbank LV, Heron J, von Gontard A, et al. The natural history of daytime urinary incontinence in children: a large British cohort. *Acta Paediatr* 2010;99(7):1031–6.
11. Hellström A, Hansson E, Hansson S, et al. Micturition habits and incontinence at age 17 – reinvestigation of a cohort studied at age 7. *BJU* 1995;76(2):231–4.

12. Swithinbank LV, Brookes ST, Shepherd AM, et al. The natural history of urinary symptoms during adolescence. *BJU* 1998;81(Suppl 3):90–3.
13. Gladh G, Mattsson S, Lindström S. Outcome of the bladder cooling test in children with nonneurogenic bladder problems. *J Urol* 2004;172(3):1095–8.
14. Duel BP, Steinberg-Epstein R, Hill M, et al. A survey of voiding dysfunction in children with attention deficit-hyperactivity disorder. *J Urol* 2003;1521–4.
15. Holmdahl G, Hanson E, Hanson M, et al. Four-hour voiding observation in healthy infants. *J Urol* 1996;156:1809–12.
16. Mattsson S, Lindström S. Diuresis and voiding pattern in healthy school children. *Br J Urol* 1995;76:783–9.
17. Hjälmås K. Urodynamics in normal infants and children. *Scand J Urol Nephrol* 1988;114;(Suppl):20–77.
18. Chang SJ, Yang SS. Variability, related factors and normal reference value of post-void residual urine in healthy kindergarteners. *J Urol* 2009;182(Suppl 4):1933–8.
19. Hellström A-L, Lindhall B. Uroterapi. Lund: Studentlitteratur; 2006.
20. Glad Mattsson G, Brännström M, Eldh M, et al. Voiding school for children with idiopathic urinary incontinence and/or bladder dysfunction. *J Pediatr Urol* 2010;6(5):490–5. Epub 2009 Nov 27.
21. Gladh G, Mattsson S, Lindström S. Anogenital electrical stimulation as treatment of urge incontinence in children. *BJU Int* 2001;87(4):366–71.
22. Hagstroem S, Mahler B, Madsen B, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation for refractory daytime urinary urge incontinence. *J Urol* 2009;182(Suppl 4):2072–8.
23. Tai C, Shen B, Chen M, et al. Suppression of bladder overactivity by activation of somatic afferent nerves in the foot. *BJU Int* 2011;107:303–9.
24. Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, et al. Pharmacological treatment of overactive bladder: report from the International Consultation on Incontinence. *Curr Opin Urol* 2009;19(4):380–94.
- Novara G, Galfano A, Secco S, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol* 2008;54:740–63.
25. Austin PF, Ferguson G, Yan Y, et al. Combination therapy with desmopressin and an anticholinergic medication for nonresponders to desmopressin for monosymptomatic nocturnal enuresis: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2008;122(5):1027–32.
26. Raes A, Hoebeke P, Segart I, et al. Retrospective analysis of efficacy and tolerability of tolterodine in children with overactive bladder. *Eur Urol* 2004;45(2):240–4.
27. DasGupta R, Murphy FL. Botulinum toxin in paediatric urology: a systematic literature review. *Pediatr Surg Int* 2009;25(1):19–23. Epub 2008 Oct. Review.

Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket  
2001–2011 finns på  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)



# Uroterapi – diagnostik och behandling

Märta Lauritzen, Inger Nordlander, Pia Pries Skogfeldt

Inom sjukvården hanteras överaktiv blåsa hos allmänläkare, gynekolog, urolog, geriatriker, neurolog, distriktssköterska och uroterapeut. Många med urininkontinens söker inte vård utan lever med sina symtom alternativt letar information bland annat via Internet (1). Hur stora problem blåsrubbningen ger varierar beroende både på symtomets svårighetsgrad och på individens situation. Tillgång till adekvat och oberoende information för allmänheten är viktig, bland annat genom intresseföreningar (se [www.sinoba.se](http://www.sinoba.se)).

## Uroterapi

Uroterapeuten arbetar med utredning och diagnostik av funktionsstörningar i de nedre urinvägarna. Behandling planeras med ledning av funktionsdiagnos och patientens önskemål och ofta i samråd med läkare som tagit ställning till övriga sjukdomsfaktorer. Behandlingen kan kombineras med läkemedel, till exempel antikolinergika eller blåsinstillation med lokal verkan.

Uroterapeut finns vid de flesta barn-, urolog- och kvinnokliniker samt re/habiliteringsenheter. Några få är knutna till primärvård och neurologi och det finns enstaka privata uroterapeutmottagningar. Ofta behövs remiss.

Uroterapiens främsta mål är att utifrån patientens egna resurser och de krav som det dagliga livet ställer arbeta för en adekvat blåsfunktion som innefattar god blåstömning och kontinens utan störande trängningar (2).

Inom barnsjukvård rekommenderas uroterapi som standardterapi för barn med dysfunktionella symtom från de nedre urinvägarna. Studier visar 75–90 % lyckade resultat, bestående över tid. Terapin består av en kombination av undervisning, urinmätning, vätskemätning, miktionsinstruktion och biofeedback med flödesmätning. De olika delarna ges i ett sammanhang och är inte åtskilda. Den pedagogiska insatsen av personal med kunskap om problematiken är avgörande för de goda resultaten (3,4). Läs mer i avsnittet Överaktiv blåsa hos barn – diagnostik och behandling, sid 35.

Målet att skapa hälsosamma blåsvanor med hjälp av livsstilsanpassning och träningstekniker är aktuellt för alla åldrar. Konservativ metod med beteendeterapi och träningsprogram är den minst invasiva insatsen och innebär inte någon risk. Med hänsyn till att överaktiv blåsa blir vanligare vid stigande ålder och att antalet äldre stiger kommer problemet att bli vanligare och behovet av uroterapeuter att öka.

## Diagnostik

Utredning av överaktiv blåsa hos uroterapeut är oftast strukturerad med anamnesformulär och listor, anpassade till verksamhetstyp. Som stöd för diagnostik och behandling finns ett kvalitetsprogram framtaget – Nikola (Nätverk Inkontinens i Kommuner och Landsting) (5). Patientens beskrivning av problemets svårighet och inverkan på livsföring och livskvalitet är viktig. När neurogena rubbningar med höga tryck i blåsan samt stora volymer residualurin utslutits

är riskerna med tillståndet få. Egna önskemål om behandling, förväntningar och mål har därför stor betydelse för handläggningen.

*Anamnes:* omfattar allmän sjukhistoria samt miktionsanamnes där påverkansfaktorer, tarmfunktion och sexuell funktion ingår.

*Urinmätning* (miktionslista): registrering av tider för blåstömning och volymer under två till tre dygn är värdefullt för fortsatt utredning och inför patientundervisning. Tillfället med läckage och subjektiv uppskattning av dess storlek noteras och gärna trängningsintensitet.

*Tidsmiktionslista:* urinmätning som kompletteras med tid för miktionsens första deciliter, görs av män med tömningsproblem. Kvinnor har svårt att genomföra denna mätning.

*Läckagemätning* (blöjvågningstest): vägning av inkontinensskydd under ett par dygn är ett värdefullt komplement till den subjektiva värderingen.

*Vätskemätning:* registrering av mängd och typ av dryck kan vara ett bra hjälpmedel vid patientundervisning.

*Urinsticka:* med information om nitrit, leukocyter och glukos.

*Residualurin:* kontrolleras, helst med ultraljud.

*Flödesmätning:* med bedömning av kurvans form samt parametrar för volym, flödes hastighet och flödestid görs ofta inom urologi och barnsjukvård.

*Urodynamik:* Vid behov av fortsatt utredning görs ibland en urodynamisk undersökning då tryckförhållanden i urinblåsan mäts under blåsans fyllnad och tömning (cystometri och tryckflödesmätning). Vid en urodynamisk undersökning hos uroterapeut finns möjlighet till återkoppling som kan hjälpa patienten att förstå blåsrubbningen.

## Behandlingsmetoder

Målet är återgång till ett för patienten acceptabelt blåstömningensmönster.

## Patientundervisning

De pedagogiska insatserna är grundläggande. Patientundervisning av uroterapeut med syfte att skapa förståelse för samband mellan orsak och symtom är ett första behandlingssteg. Kunskap om kroppens funktioner och hur livsstil och andra faktorer kan påverka blåsfunktionen kan i vissa fall räcka för fortsatt egenvård.

## Livsstilsfaktorer

Förutom bakomliggande sjukdom/skada finns ett flertal faktorer som kan påverka: Vätskeintag, kost, tarmfunktion, övervikt, rökning, kronisk hosta, motion, läkemedel och sömnrubbning kan påverka symtomet i sig, medan exempelvis brist på offentliga toaletter, rädsla för urinläckage och omgivningens reaktion har betydelse för hur problemet

upplevs. Med undantag för övervikt varierar evidensen för vilken roll olika livsstilsfaktorer har för överaktiv blåsa. Det är alltså viktigt att utvärdera de faktorer som den enskilda patienten påverkas av och inte ge allmänna, generella råd om livsstil.

### Blåsträning eller "blåsrehabilitering"

Begreppet blåsträning används för flera åtgärder inklusive intermitterande tömning av blåsan vid kvarliggande kateter. Kanske beskriver ordet blåsrehabilitering bättre den uroterapeutiska behandlingen som är beteendeorienterad med utbildning av patienten och i vissa fall vårdgivaren samt stöd i egna strävanden till förbättring (6).

Blåsrehabilitering omfattar undervisning om blåsfunktion och påverkansfaktorer, eventuell anpassning av vätske- och koffeinintag samt blåsträning med systematisk utökning av miktionsintervall. Med ledning av urinmätning väljs intervall, en tömningsrytm, som patienten tycker är rimlig och som ökas successivt. Man ska hålla intervallet, avleda en eventuell trängning men också tömma blåsan även om det inte finns behov. Strategier för distraktion, avledande manövrar och tankar behövs. Kombinerat med bäckenbottenmuskelträning blir effekten bättre (7) och i återkommande kontakt med uroterapeut ges råd och stöd. Studier på kvinnor visar 50–75 % förbättring (8) medan mycket få studier är gjorda med män (9).

### Toalettassistans/vaneträning/ uppmärksamhetsträning

För de patienter som inte själva kan medverka i träning av blåsfunktion finns alternativ som genomförs med stöd av annan person. Det gäller oftast äldre som har svårt att kontrollera eller uppmärksamma tömningsbehov. *Toalettassistans* innebär hjälp till toalett på regelbundna tider. Vid *vaneträning* kartläggs patientens egen tömningsrytm innan tider för blåstömning görs upp. *Uppmärksamhetsträning* kan genomföras med den som kan träna sin förmåga att känna och ge signal om tömningsbehov. Alla metoderna syftar till ökat välbefinnande och minskat läckage men medför också minskad förbrukning av inkontinensskydd samt positiv effekt på blodcirkulationen som effekt av toalettpromenader.

### Bäckenbottenmuskelträning

Träning av muskulaturen i bäckenbotten syftar till att förbättra styrkan och uthålligheten i muskulaturen samt att förbättra dess neuromuskulära funktion. Bäckenbottenmusklerna har många uppgifter, bland annat:

- att sörja för kontinens beträffande urin, gas och avföring,
- att stödja och stabilisera underlivsorganen,
- att hålla ihop bäckenringen inifrån,
- att kunna slappas av för passage av urin, gas och avföring.

En stark och vältränad bäckenbottenmuskulatur utgör ett stöd för bäckenorganen, motstår buktryckökningar samt medför ett ökat stängningstryck i urinröret vilket gynnar kontinens.

Tonvikten vid träning vid trängningsinkontinens är framför allt muskulär uthållighetsträning. Detta innebär att träna upp muskulaturen att hålla en kontraktion med submaximal kraft under en längre tid. När patienten kontraherar kraftigt och utdraget i bäckenbottenmusklerna kan en blåskontraktion hämmas.

Det tar minst tre månader att öka muskelmassan men snar effekt är att vänta genom neuromuskulär adaptation med ökat antal motoriska enheter och förbättrad aktivering av de motoriska enheterna.

Den enda säkra metoden att fastställa bäckenbottenmuskelfunktion är med palpation. Vanligtvis palperas bäckenbottenmuskeln via slidan på kvinnan och analt på män. En rätt utförd kontraktion skall börja med en sammandragning av slutmuskeln runt ändtarmen och sedan fortsätta fram emot blygdbenet och slutligen lyfta/dra/suga uppåt inåt med aktivering av bäckenbottenmusklernas lyftare (10).

### Träning av blåstömningsteknik

Med hjälp av patientundervisning och ibland flödesmätning med EMG kan blåstömning tränas. Avspänd miktion och sittställning med fötterna i golvet, stöd för låren och utan krystning. Män som står instrueras att kissa avspänt och utan att trycka ut urinen.

### Biofeedback

Med biofeedback tränas varseblivning av kroppens arbete och signaler. Det kan genomföras med hjälp av urinmätningsskivor, med träningsdagbok, med EMG-mätning vid kontraktion i bäckenbottenmuskulatur eller EMG-registrering vid flödesmätning. Effekten kan inte avläsas fristående från patientundervisning och livsstilsanpassning.

### Elektrisk stimulering

Perifer elektrisk stimulering (vaginalt, analt, penilt) verkar genom en aktivering av afferenta impulser från pudendusnerven i bäckenbotten till pelvikusnerven. Detta leder till en dämpning av den senares aktivitet och därmed inhibition av blåskontraktion. Vid överaktiv blåsa används låga frekvenser, 5–10 Hz. Stimuleringen genomförs 20–30 minuter i taget några gånger per vecka och kan utföras av patienten i hemmet efter instruktion. Behandlingen utvärderas efter fyra till sex veckor. I Sverige hänvisas vanligen till Fall och Lindströms teori att kvarstående effekt beror på att nervimpulserna "återutbildas" (11). Andra menar att verkningsmekanismen är oklar men att effekten står sig i jämförelse med antikolinerga läkemedel (12).

### Ren intermitterande kateterisering (RIK)

Resturin behöver sättas i relation till den funktionella blåskapaciteten som dokumenterats på urinmätningsskivan. Vid små enstaka volymer kan även en liten resturin öka problemet av överaktiv blåsa. RIK innebär att patienten regelbundet tömmer sin blåsa med kateter efter noggrann instruktion.

Kunskap om blåsfunktion, katetermaterial och genomförande liksom anpassning till vardagsliv är väsentlig för att behandlingen ska lyckas.

### Akupunktur

Behandlingen används främst när andra åtgärder inte haft framgång. Försiktig optimism visas i små studier, vilket bekräftas av dem som har tillgång till behandlingen. Akupunktur har en plats i behandlingsarsenalen vid överaktiv blåsa (13).

### Hjälpmedel

Som stöd vid blåsträning kan ett absorberande skydd användas för att våga motstå en trängning. Vid bestående läckage ska skydd anpassat till läckagets omfattning erbjudas, provas ut och skrivs ut.

### Utvärdering uroterapi

Behandling utvärderas för den enskilda patienten då resultat ställs mot utgångsstatus och uppställt mål. I sammanställningar av konservativa metoder vid överaktiv blåsa tas sällan hänsyn till bakomliggande faktorer vilket gör det svårt att jämföra olika interventioner. Uroterapi grundar sig på en helhetssyn där insikt, symtomets svårighetsgrad, besvärsggrad, livsstilsfaktorer och livssituation ingår. Behandlingen bygger på interaktionen mellan patient och terapeut och omfattar flera delmoment som undervisning, beteendeanpassning, träningsprogram och ibland även direkt påverkan med elektrisk stimulering, akupunktur eller RIK.

### Referenser

1. Andersson G, Johansson JE, Garpenberg O, et al. Urinary incontinence – prevalence, impact on daily living and desire for treatment: a population based study. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38(2):125–30.
2. Uroterapi. Hellström AL, Lindehall B (red). Studentlitteratur 2006.
3. Glad Mattsson G, Brännström M, Eldh M, et al. Voiding school for children with idiopathic urinary incontinence and/or bladder dysfunction. *J Pediatric Urol* 2010;6(5):490–5.
4. Bachmann CJ, Heilenkötter K, et al. Long-term effects of a urotherapy training program in children with urinary incontinence: a 2-year follow-up. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42(4):337–43.
5. Kvalitetsprogram för blåsfunktionsstörning, www.nikola.nu. Nätverk Inkontinens Kommuner och Landsting (Nikola) 2010.
6. SBU-rapport nr 143. Behandling av urininkontinens, s69, 2000.
7. Wyman JF, Burgio KL, Newman DK. Practical aspects of lifestyle modifications and behavioural interventions in the treatment of overactive bladder and urgency urinary incontinence, Review article. *Int J Clin Pract* 2009;63(8):1177–91.
8. Milne JL. Behavioral therapies for overactive bladder: making sense of the evidence. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2008;35(1):93–101.
9. 4th International Consultation on Incontinence. Committee 12, Adult Conservative Management. Paris July, 5–8, 2008.
10. Dumolin C, Hay-Smith J. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments for urinary incontinence in women. *The Cochrane Library* 2010, issue 1.
11. Fall M, Lindström S. Electrical stimulation. A physiologic approach to the treatment of urinary incontinence. *Urol Clin North Am* 1991;18(2):393–407.
12. Lin LS, Song J, et al. A clinical study of pelvic floor electrical stimulation in treatment of overactive bladder. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2004;39(12):801–3.
13. Kelleher C, Filshie J, Burton G, et al. Acupuncture and the treatment of irritative bladders symptoms. *Acupuncture in medicine* 1994;12(1):9–12.

## Överaktiv blåsa ur ett primärvårdsperspektiv

Maria Sandblom

Mycket få söker primärvården för ”överaktiv blåsa” utan man kommer för att man ”kissat ofta”. Miktionsproblem kan upplevas som genanta och patienten vågar kanske ta upp dem först mot slutet av besöket när tiden är slut, speciellt när det är förenat med inkontinens. Detta ställer krav på lyhördhet hos behandlaren och att det finns lättanvända ”verktyg” för att utreda och behandla problematiken. Den första uppgiften blir att bedöma symtomen i relation till patientens övriga hälsoproblem. Oftast kan man finna en orsak till patientens symtom. Diagnosen överaktiv blåsa ställs först när andra orsaker uteslutits eller behandlats optimalt. När det gäller urininkontinens blir många förbättrade eller helt bra efter behandling inom primärvården.

### Differentialdiagnoser

- Akut urinvägsinfektion, prostatit, STD eller annan uretrit.
- Malignitet i lilla bäckenet, prostata, äggstockar eller urinblåsa.
- Polyuri på grund av stort vätskeintag, dåligt inställd diabetes mellitus eller hjärtsvikt (även diabetes insipidus och hyperparatyreoidism kan ge polyuri).
- Atrofiska slemhinnor i samband med klimakteriet.
- Gynekologisk sjukdom, t.ex. prolaps eller myom.
- Prostatahypertrofi.
- Obstipation.
- Del av en psykosocial problematik eller smärtproblematik.
- Del av neurologisk sjukdom.
- Del av annan inkontinensproblematik som överflyllnadsinkontinens eller ansträngningsinkontinens.
- Läkemedelseffekt/biverkan.

Speciell vaksamhet för nytillkomna trängningar i kombination med alarmsymtom som till exempel makroskopisk hematuri (blåstumör), progredierande trängningar dygnet runt (ovarialtumör, prostatacancer, blåstumör), tecken på urinretention eller försämrat allmäntillstånd.

### Utredning

- Anamnes: tidigare och pågående sjukdomar, symtom-anamnes och tarmfunktion samt läkemedel (använd gärna frågeformulär; för män IPSS).
- Status inklusive gynekologisk undersökning och prostata-palpation.
- Lab: testremsa urin (eventuell odling) samt Hb, b-glukos, kreatinin och PSA.
- Urin- och vätskemättningslista under ett par dygn inför återbesök.
- Resturin med engångstappning (risken för urinvägsinfektion är liten) eller ultraljud.

### Behandling

Hur aktivt man ska behandla en överaktiv blåsa avgörs av hur handikappande patienten upplever sin situation. Antinogen kan icke-farmakologisk behandling ges enbart eller kombineras med läkemedel. Ett team med distriktsläkare, distriktsköterska/sjuksköterska med kontinenskurs samt sjukgymnast och eventuell barnmorska ger ett gott omhändertagande.

### Icke-farmakologisk behandling

- Patientundervisning om blåsfunktion
- Genomgång av vätske- och miktionslista/läckagetest
- Genomgång av medicinlista
- Blåsträning
- Bäckbottenträning
- Absorberande inkontinensskydd provas ut och förkrivs vid behov av distriktsköterska.

### Farmakologisk behandling

Behandling med läkemedel kan vara indicerad om icke-farmakologisk behandling inte ger tillfredsställande resultat, framför allt vid samtidig förekomst av urinläckage.

- Behandling av eventuell bakomliggande sjukdom optimalt.
- Lokal östrogenbehandling för postmenopausala kvinnor med estradiol eller estriol.
- Antikolinergikum (se nedan).
- Desmopressin (Minirin) vid nattlig polyuri.

### Antikolinerga läkemedel

- Tolterodin
- Solifenacin
- Fesoterodin
- Darifenacin
- Oxybutynin

Vanliga biverkningar av antikolinerga läkemedel är obstipation, muntorrhet och ökat ögontryck. Hos äldre multisjuka kan antikolinergika orsaka förvirring, speciellt i kombination med andra läkemedel. Startförpackning rekommenderas och det är viktigt att noga utvärdera effekt kontra biverkningar för ställningstagande till eventuell dosjustering eller preparatbyte. Urinmättningslistan är ett enkelt och objektivt sätt att följa resultatet av behandlingen oavsett om den består av träning eller är farmakologisk. Vid alarmsymtom, vid oklar diagnos eller om patienten inte svarar på behandling skall remiss till specialist skrivas.

För utredning och behandling av överaktiv blåsa finns rekommendationer för trängningsinkontinens i olika vårdprogram, till exempel ([www.lul.se/inkontinens](http://www.lul.se/inkontinens)) från Uppsala Läns Landsting.

### Referenser

- SBU:2000. SBU-rapport 143.  
 Urininkontinens i Uppsala län <http://www.lul.se/pv/inkontinens>.  
 TLV Genomgången av läkemedel mot inkontinens och prostatabesvär.  
 Sandblom M, Stålhammar J, Rezapour M. Vårdprogram för urininkontinens nådde inte sitt syfte. LT 2006;103(49)3941–5.

# Överaktiv blåsa hos äldre

Ulla Molander

Urinträngningar och trängningsinkontinens är ett stort folkhälsoproblem i alla åldrar, men då det blir allt vanligare med stigande ålder är det framför allt ett problem hos den äldre människan.

Överaktiv blåsa är dock inte ett symptom som de äldre söker för. Många, både drabbade och även deras anhöriga, tror att besvär från urinvägarna är en oundviklig del i åldrandet och att det inte går att behandla. Ofta måste sjukvårdspersonal aktivt fråga efter symptom.

Den äldre människan har ofta flera problem och symptom samtidigt vilket inom geriatriken ofta benämns ”geriatric giants”, vilket gör bilden mer komplex och svårbehandlad. Andra exempel på dessa ”geriatric giants” är minskad rörlighet och immobilitet, ökad risk för fall, kognitiv påverkan, dålig syn och hörsel (1,2).

## Orsaker hos äldre

Med stigande ålder ses förändringar i de nedre urinvägarna som bland annat kan försämra blåskontraktiliteten och ge minskad blåsvolym (3).

De äldre använder ofta flera läkemedel där vissa påverkar miktionsfunktionen, exempelvis diuretika och psykofarmaka (4–5).

Neurologiska sjukdomar kan leda till överaktiv blåsa såsom demenssjukdomar, Parkinsons sjukdom och stroke. Denna typ av överaktiv blåsa kallas också ohämmad blåsa (6–7).

Obstipation och infektion i urinblåsan ses ofta hos äldre och kan ge trängnings- och inkontinensproblem (8).

Benign prostatahyperplasi ökar också med stigande ålder och orsakar likartade problem. Samtidiga andra sjukdomar och handikapp som begränsar den äldres förmåga till förflyttningar, till exempel artros och yrsel, kan göra att trängningar till vattenkastning upplevs som mer besvärande och att patienten inte hinner till toaletten i tid.

## Utredning av äldre

All utredning av äldre måste individualiseras efter individens förmåga, önskemål, kognitiv påverkan och behov.

**Basal utredning** bör helst göras på alla. Den inkluderar noggrann anamnes om aktuella och tidigare sjukdomar, speciellt neurologiska sjukdomar. Aktuell medicinering då många läkemedel har effekter på urinvägarna. Tidigare genomgången kirurgi, speciellt i nedre bäckenet. Tarmfunktionen är viktigt att fråga om.

Fysikalisk undersökning där tecken på hjärtsvikt eller neurologisk sjukdom ska ingå. Bukpalpation för eventuell tumör eller utspänd blåsa. Rektalpalpation och hos kvinnor gynekologisk undersökning.

Urinmätning (miktionsdagbok) är värdefull om den kan genomföras under två till tre dygn, då registrering av tider samt volym görs. Läckagemätning (blöjvägningstest), om urinläckage, också under två till tre dygn.

Urinprov (urinstickor) ingår också i den basala utredningen.

Tidsmiktionsklarerande om det finns tecken på obstruktion.

Residualurinmätning bör göras vid minsta misstanke på urinretention, vilket är vanligt hos äldre och görs helst med ultraljud och annars med engångskateter.

Blodprov tas efter individuell bedömning – p-glukos, S-kreatinin, eventuellt B-Hb och eventuellt S-PSA.

Vidare utredning med ultraljud och eventuell remiss till urolog/gynekolog måste bedömas individuellt.

## Behandling av äldre

Behandlingen måste individualiseras och anpassas på samma sätt som utredningen. Det är viktigt att utvärdera behandlingen och avbryta den om den inte ger effekt.

## Icke-farmakologisk behandling

Information om blåsans funktion och dysfunktion.

Genomgång av och eventuell förändring av dryckesvanor.

Genomgång av medicinlista med försök att byta ut eller ta bort läkemedel som bedöms kunna påverka blåsfunktionen ogynnsamt.

Hjälpmiddel, framför allt absorberande skydd, provas ut individuellt.

Toalettassistans, vaneträning eller uppmärksamhetsträning används framför allt till äldre med kognitiv påverkan och fysiska handikapp (9–10). Toalettassistans innebär att man gör ett schema och hjälper patienten till toaletten efter detta schema. Vid vaneträning gör man först en kartläggning av miktionsmönstret och sedan hjälper man patienten till toaletten efter detta mönster. Uppmärksamhetsträning syftar till att träna patienten till att känna och ge signal till vattenkastning och är effektivt till patienter med lättare kognitiv påverkan, medan de med uttalad demens inte klarar det.

Blåsträning och bäckenbottenträning är alternativ till äldre med bibehållen kognitiv funktion.

## Läkemedelsbehandling till äldre

Lokal vaginal östrogenbehandling kan bli aktuell vid trängningsproblem och östrogenbrist hos äldre kvinnor (11).

Desmopressin kan användas vid nykturi på grund av nattlig polyuri men det bör noteras att äldre har risk för att utveckla hyponatremi och att hjärtsvikt är en kontraindikation.

Vad gäller antikolinerga läkemedel vid trängningsproblem underbehandlas sannolikt de äldre på grund av risk för biverkningar (12). Att äldre människor har en sämre tolerans för bland annat läkemedel med antikolinerga effekter är väl känt men innebär inte att dessa preparat inte kan provas. Ytterst få fall av förvirring har rapporterats vid behandling av överaktiv blåsa till äldre. Man bör börja med låg dos och öka den långsamt samtidigt som noggrann uppföljning görs. Om effekt erhålls men oacceptabla biverkningar uppstår, kan man prova att byta preparat. Om detta inte ger resultat ska behandlingen avbrytas.

**Referenser**

1. Brocklehurst JC. Urinary incontinence in old age: helping the general practitioner to make a diagnosis. *Gerontology* 1990;36(suppl 2):3-7.
2. Bakshi S, Miller DK. Assessment of the aging man. *Med Clin North Am* 1999; 83:1131-49.
3. Hald T, Horn T. The human urinary bladder in ageing. *Br J Urol* 1998;82(suppl 1):59-64.
4. Lernfelt B, Landahl S, Samuelsson O, et al. Changes in the drug treatment in elderly between 1971 and 2000. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:637-44.
5. Kragh A. Två av tre på äldreboenden behandlas med minst tio läkemedel. *Läkartidningen* 2004;101:94-9.
6. Griffiths D, Derbyskire S, Stenger A, et al. Brain control of normal and overactive bladder. *J Urol* 2005;174:1862-7.
7. Fonda D, Du Beau CE, Harari D, et al. Incontinence in the frail elderly. In *Incontinence, 3rd International Consultation on Incontinence* (Abrams P, Cardozo L, Koury S et al). Health Publication Ltd 2005.
8. Shua-Haim JR, Ross JS. Abdominal x-rays. Films of the abdomen can reveal a faecal impaction as the cause of urinary incontinence. *Geriatrics* 2000;55:89.
9. Schnelle JF. Treatment of urinary incontinence in nursing home patients by prompted voiding. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:165-71.
10. Godes C. Timed voiding: a useful tool in the treatment of urinary incontinence. *Urology* 1994;23:97-100.
11. Cody JD, Richardson K, Mochrer B, et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art No: CD001405. DOI:10.102/14651858. CD 001405.pub2.
12. Wagg A, Verdejo C, Molander U. Review of cognitive impairment with antimuscarinic agents in elderly patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2010;64:1279-86.

Du vet väl att samtliga bakgrundsdocumentationer finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)



# Läkemedelsmonografier

## Introduktion Brilique och Efient

Den initiala behandlingen av patienter med akut kranskärlssjukdom innefattar farmakoterapi i form av antikoagulantia samt tidiga invasiva åtgärder såsom PCI eller CABG. Trombocyter har en central roll i patogenesen och standardbehandling består i dag av en kombination av ASA och en tienopyridin, vanligen klopidogrel.

Under det senaste året har två nya preparat inom denna grupp godkänts av den europeiska läkemedelsmyndigheten: prasugrel (Efient) och ticagrelor (Brilique). Båda läkemedlen förhindrar ADP-medierad trombocytaktivering. Behandling med prasugrel innebär en irreversibel hämning av trombocytaggregationen medan ticagrelor utövar sin effekt via en reversibel hämning.

Båda läkemedlen har jämförts med klopidogrel i separata studier med liknande design. Effekten med avseende på förebyggande av aterotrombotiska händelser vid behandling av

patienter med akut kranskärlssjukdom förefaller vara likvärdig för prasugrel och ticagrelor. De skillnader som ses vad gäller blödningsrisk samt för vissa effektmått måste tolkas med stor försiktighet med tanke på att ingen direkt jämförelse mellan preparaten finns tillgänglig.

De godkända indikationerna för Brilique respektive Efient skiljer sig åt baserat på de patientpopulationer som inkluderades i studierna som låg till grund för godkännande.

Brilique är indicerat för prevention av aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter med akut kranskärlssjukdom inklusive patienter som behandlas medicinskt och patienter som behandlas med perkutan koronarintervention (PCI) eller kranskärlskirurgi (CABG), medan indikationen för Efient endast omfattar patienter som genomgår primär eller fördröjd perkutan koronarintervention (PCI).

## Brilique (ticagrelor)

ATC-kod: B01AC24

Filmdragerade tabletter, 90 mg

AstraZeneca AB

### Sammanfattning

Brilique (ticagrelor) är en peroralt administrerad trombocythämmare som reversibelt förhindrar ADP-medierad trombocytaktivering. Brilique, givet tillsammans med ASA, är indicerat för prevention av aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter med akut kranskärlssjukdom.

I den registreringsgrundande PLATO-studien, i vilken vuxna patienter med akut kranskärlssjukdom studerades, uppvisade ticagrelor signifikant bättre effekt än klopidogrel för ett sammansatt primärt utfallsmått bestående av tid till kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke. Incidensen avseende det primära effektmåttet var 11,7 % i klopidogrelgruppen jämfört med 9,8 % i ticagrelorgruppen, dvs. en absolut riskreduktion om 1,9 % efter ett års behandling (relativ riskreduktion 16 %). Såväl kardiovaskulär död som total död och insjuknande i hjärtinfarkt var signifikant lägre bland ticagrelorbehandlade patienter, men ingen signifikant skillnad sågs avseende stroke. Denna effekt var konsistent för patienter med instabil angina, icke-ST-höjningsinfarkt och ST-höjningsinfarkt och för dem som planerades för invasiv respektive icke-invasiv behandling. Ticagrelorbehandling var även associerad med 33 % relativ riskreduktion för stenttrombos.

Den totala blödningsincidensen var signifikant högre för ticagrelor jämfört med klopidogrel, 16,1 % respektive 14,6 % (HR 1,11; 95 % CI 1,03–1,20), men det förelåg ingen skillnad vad gäller förekomsten av större blödningar (ticagrelor 11,6 %, klopidogrel 11,2 %, HR 1,04; 95 % CI 0,90–1,16). Patienter med förhöjd risk för blödning, kliniskt betydelsefull trombocytopeni eller anemi, tidigare intrakraniell blödning, gastrointestinal blödning under de senaste sex månaderna eller större kirurgiskt ingrepp under de senaste 30 dagarna inkluderades inte i PLATO-studien. Därför skall användning av Brilique till patienter med känd förhöjd blödningsrisk vägas mot nyttan i termer av prevention av aterotrombotiska händelser.

Dyspné, asymtomatisk bradykardi, förhöjt urinsyravärde och förhöjt serumkreatinin sågs i något ökad omfattning vid ticagrelorbehandling jämfört med klopidogrel. Brilique ska användas med försiktighet till patienter med ökad risk för bradykardi samt till patienter med astma eller KOL. Behandling av patienter med urinsyranefropati avråds. Njurfunktionen skall kontrolleras efter en månad och därefter rutinemässigt i enlighet med klinisk praxis, speciellt vad gäller patienter  $\geq 75$  år, patienter med måttligt/svårt nedsatt njurfunktion och de som får samtidig behandling med en angiotensinreceptorblockerare. Användning till patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion är kontraindicerad. Ticagrelor har potential att interagera med bland annat cisaprid, ergotalkaloider, digoxin och ciklosporin. Samtidig administrering av ticagrelor och starka CYP3A4-hämmare är kontraindicerad.

Erfarenheten av längre behandling än tolv månader är begränsad.

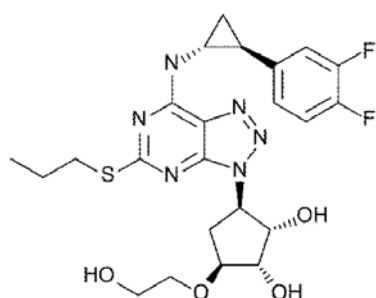
Godkännandedatum: 2010-12-03 (central procedur).

## Värdering

Brilique tillhör samma läkemedelsgrupp som klopidogrel (tienopyridiner) och hämmar reversibelt ADP-inducerad trombocytaktivering och trombocyttaggregation. Vid behandling av patienter med akut kranskärlssjukdom visade sig Brilique vara mer effektiv jämfört med klopidogrel med avseende på förebyggande av aterotrombotiska händelser. Dessa fördelar måste dock vägas mot den ökade totala blödningsrisken jämfört med klopidogrel, även om risken för större blödningar var jämförbar. Patienter med ökad blödningsrisk, astma, KOL eller med risk för bradykardi bör behandlas med försiktighet. För övriga patienter med akut kranskärlssjukdom bedöms dock Brilique i kombination med ASA vara ett värdefullt behandlingsalternativ. Behandlingen bör dock inte pågå längre än ett år på grund av begränsad erfarenhet av långtidsbehandling.

## Verksam beståndsdel

Ticagrelor



## Indikationer

Brilique, givet tillsammans med ASA, är indicerat för prevention av aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter med akut kranskärlssjukdom (instabil angina, icke-ST-höjningsinfarkt [NSTEMI] eller ST-höjningsinfarkt [STEMI]) inklusive patienter som behandlas medicinskt och patienter som behandlas med perkutan koronarintervention (PCI) eller kranskärlskirurgi (CABG).

## Dosering

Behandling med Brilique skall påbörjas med en laddningsdos på 180 mg (två tabletter på 90 mg) och därefter fortsätts med 90 mg två gånger dagligen.

Patienter som tar Brilique skall även ta ASA dagligen, såvida detta ej är specifikt kontraindicerat. Behandling rekommenderas i upp till tolv månader.

## Klinik

### Klinisk effekt

Tre kliniska studier utgjorde det huvudsakliga underlaget för godkännandet. Dessa sammanfattas i Tabell I nedan.

### Dosresponsstudier

DISPERSE 1-studien var en fyra veckor lång dubbelblind studie vilken jämförde farmakodynamik och farmakokinetik för flera doser av ticagrelor (50, 100 eller 200 mg två gånger dagligen samt 400 mg en gång dagligen) med klopidogrel 75 mg en gång dagligen (båda i kombination med ASA).

Vid steady state gav 50 mg ticagrelor två gånger dagligen en likartad hämning av trombocyttaggregationen som 75 mg

klopidogrel givet en gång per dag. Högre doser av ticagrelor gav en mer uttalad hämning jämfört med klopidogrel, men skillnaden mellan doserna var liten. Blödningstiden var längre för alla ticagrelordoserna jämfört med klopidogrel.

I DISPERSE 2-studien jämfördes ticagrelordoserna 90 och 180 mg en gång dagligen, givet tillsammans med ASA, med klopidogrel + ASA hos 990 patienter med hjärtinfarkt utan ST-förhöjning med avseende på säkerhet och tolerabilitet. Den kumulativa totala incidensen av blödningshändelser var högre för ticagrelor 90 mg under de första sex veckorna men denna skillnad kvarstod inte under återstående del av studien.

### Pivotal fas III-studie

#### PLATO-studien

##### Design

I PLATO-studien jämfördes ticagrelor 90 mg två gånger dagligen med klopidogrel 75 mg en gång dagligen med avseende på prevention av aterotrombotiska händelser (sammansatt utfallsmått som utgjordes av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke) i patienter med akut kranskärlssjukdom (instabil angina, hjärtinfarkt med eller utan ST-höjning) som planerades för invasiv behandling (PCI eller CABG) eller för medicinsk behandling.

Studien var dubbelblind, randomiserad 1:1 och omfattade 18 624 patienter (28 % kvinnor och 72 % män, vilket motsvarar könsfördelningen vid diagnosen akut kranskärlssjukdom). Sextiosex procent av patienterna hade hypertension, 47 % dyslipidemi och 25 % hade diagnosen typ 2-diabetes vid inklusionstillfället.

Baserat på diagnos vid utskrivningstillfället från sjukhus hade 42,7 % NSTEMI, 37,7 % STEMI samt 16,7 % instabil angina. Av 13 408 patienter som planerades för invasiv behandling genomgick 9 254 PCI inom 24 timmar. Nästan alla (93,6 %) patienter med STEMI blev föremål för invasiva ingrepp.

Patienterna inkluderades inom 24 timmar efter diagnos och behandlingstidens längd planerades till 6–12 månader beroende på när patienterna inkluderades. En interimsanalys gjordes när cirka 1 200 händelser i studien hade inträffat.

Patienter som hade moderat eller svår leverfunktionsnedsättning, bedömdes ha stor blödningsrisk eller risk för bradykardi eller som redan behandlades med orala antikoagulantia eller med läkemedel som misstänktes ha uttalad interaktion med ticagrelor, inkluderades inte i studien.

Alla studiepatienter fick samtidig behandling med ASA i form av en laddningsdos om 160–500 mg och därefter 75–100 mg dagligen (efter insättande av koronarstent gavs 325 mg dagligen om provaren så bedömde lämpligt).

### Resultat

För det sammansatta primära effektmåttet (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och, stroke) resulterade behandlingen med ticagrelor under tolv månader i en relativ och absolut riskreduktion med 16 % respektive 1,9 % jämfört med klopidogrel (HR 0,84;  $p = 0,0003$ ). Resultatet drevs av en signifikant minskning av förekomsten av såväl kardiovaskulär död (4,0 vs 5,1 %,  $p = 0,0013$ ) som av hjärtinfarkt (5,8 vs 6,9 %,  $p = 0,0045$ ) men inte av stroke (1,5 vs 1,3 %,  $p = 0,2249$ ). Mortalitet, oavsett orsak, var också signifikant lägre i ticagrelorgruppen (HR 0,78;  $p = 0,0003$ ).

Undergrupperna patienter med instabil angina, icke-ST-höjningsinfarkt och ST-höjningsinfarkt hade samtliga signifikant effekt av ticagrelorbehandling.

Hos patienter som genomgick PCI inom 24 timmar efter randomisering i studien visades för ticagrelor en signifikant bättre effekt jämfört med klopidogrel (HR 0,85;  $p = 0,035$ ) med avseende på det primära effektmåttet. Även icke-invasivt behandlade patienter hade en signifikant effekt av behandlingen, (HR 0,78;  $p = 0,0006$ ).

Behandling med syrasekretionshämmande preparat påverkade inte signifikant behandlingsresultatet.

### Effekt i speciella patientgrupper

Drygt 60 % av patienterna ( $N = 11\,289$ ) erhöj ett stent vid någon tidpunkt under PLATO-studien. Ticagrelor var associerad med en relativ riskreduktion för stenttrombos med

33 % (ARR 0,6 %; HR 0,67; 95 % CI 0,50, 0,91).

I diabetespopulationen sågs en absolut riskreduktion på 1,9 % av det primära effektmåttet i gruppen som fick ticagrelor jämfört med klopidogrel (HR 0,88; 95 % CI 0,76–1,03). För patienter med TIA/tidigare icke-hemorragisk stroke sågs en numerisk reduktion av risken för det primära effektmåttet för ticagrelor jämfört med klopidogrel (RRR 13 %; ARR 1,9 %; HR 0,87; 95 % CI 0,66, 1,13).

I en substudie utvärderades betydelsen av allvarligt nedsatt njurfunktion för exponering för ticagrelor. Värdet för uppskattad högsta koncentration och för area under kurvan var nästan lika för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion och för njurfriska patienter. Resultatet för det primära utfallsmåttet föreföll inte påverkas av njurfunktionen. Dialyspatienter ingick inte i denna utvärdering. Patienter med mild leverfunktionsnedsättning hade något högre exponering för ticagrelor än leverfriska; patienter med måttlig eller allvarlig leverfunktionsnedsättning studerades inte.

## Farmakodynamik och farmakokinetik

### Farmakodynamik

Ticagrelor, som ingår i den kemiska klassen cyklopentyltriazolopyrimidiner (CPTP), är en selektiv adenosindifosfat-(ADP-)receptorantagonist som verkar på ADP-receptorn P2Y<sub>12</sub> och kan förhindra ADP-medierad trombocytaktivering och aggregation.

Hos patienter med stabil kranskärslsjukdom som står på ASA uppvisar ticagrelor ett snabbt anslag för den farmakologiska effekten, vilket visas av ett medelvärde för hämningen av trombocytaggregationen (IPA) för ticagrelor på cirka 41 % 0,5 timmar efter en laddningsdos (180 mg), med en maximal IPA-effekt på 89 % två till fyra timmar efter administrering.

Tabell I.

| Phase II studies providing design information for Phase III |   |   |   |
|---|---|---|---|
| DISPERSE (D5130C00008)                                      | 201<br>Patients with documented atherosclerotic disease                 | Ticagrelor: 50, 100, 200 or 400 mg bd + ASA 75 to 100 mg<br><br>Clopidogrel: 75 mg od + ASA 75 to 100 mg<br><br>28 days   | Pharmacodynamic assessment by IPA after 14 and 28 days of various dosing regimens of ticagrelor plus ASA compared to clopidogrel plus ASA.            |
| DISPERSE2 (D5130C00002)                                     | 990<br>Patients with non-ST segment elevation ACS                       | Ticagrelor: 270 mg loading dose then 90 or 180 mg bd + ASA 75 to 100 mg<br><br>Clopidogrel: 300 mg loading dose then 75 mg od + ASA 75 to 100 mg 4, 8 or 12 weeks | Safety and tolerability assessment by adjudicated bleeding events after 4 weeks of 2 doses of ticagrelor plus ASA compared with clopidogrel plus ASA. |
| Phase III study   |   |   |   |
| Study name (number)   | No. of patients randomised  | Dose of ticagrelor<br>Comparator<br>Duration of treatment   | Primary objective   |
| PLATO (D5130C05262)   | 18 624 patients with ACS<br><br>Ticagrelor: 9 333<br>Clopidogrel: 9 291 | Ticagrelor: 180 mg loading dose then 90 mg bd + ASA 75 to 325 mg<br><br>Clopidogrel: ≤ 600 mg loading dose then 75 mg od + ASA 75 to 325 mg 6 to 12 months        | To test the hypothesis that ticagrelor is superior to clopidogrel for the prevention of vascular events in patients with ACS.                         |

Tabell II – Utfallshändelser i PLATO.

|  | Brilique<br>(% patienter<br>med händelse)<br>N = 9 333 | Klopidogrel<br>(% patienter<br>med händelse)<br>N = 9 291 | ARR <sup>a</sup><br>(%/år) | RRRa (%)<br>(95 % CI) | P                   |
|--|--|---|----------------------------|-----------------------|---------------------|
| Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt (exkl. tyst infarkt) eller stroke                       | 9,3  | 10,9  | 1,9                        | 16 (8, 23)            | 0,0003              |
| Invasiv avsikt   | 8,5  | 10,0  | 1,7                        | 16 (6, 25)            | 0,0025              |
| Medicinsk avsikt   | 11,3   | 13,2  | 2,3                        | 15 (0,3,27)           | 0,0444 <sup>d</sup> |
| Kardiovaskulär död   | 3,8  | 4,8   | 1,1                        | 21 (9, 31)            | 0,0013              |
| Hjärtinfarkt (exkl. tyst infarkt) <sup>b</sup>   | 5,4  | 6,4   | 1,1                        | 16 (5, 25)            | 0,0045              |
| Stroke   | 1,3  | 1,1   | -0,2                       | -17 (-52, 9)          | 0,2249              |
| Mortalitet av alla orsaker, hjärtinfarkt (exkl. tyst infarkt) eller stroke               | 9,7  | 11,5  | 2,1                        | 16 (8, 23)            | 0,0001              |
| Kardiovaskulär död, total hjärtinfarkt, stroke SRI, RI, TIA eller annan ATE <sup>c</sup> | 13,8   | 15,7  | 2,1                        | 12 (5, 19)            | 0,0006              |
| Mortalitet av alla orsaker   | 4,3  | 5,4   | 1,4                        | 22 (11, 31)           | 0,0003 <sup>d</sup> |
| Definitiv stenttrombos   | 1,2  | 1,7   | 0,6                        | 32 (8, 49)            | 0,0123 <sup>d</sup> |

<sup>a</sup> ARR = absolut riskreduktion; RRR = relativ riskreduktion = (1-relativ risk) × 100 %. En negativ RRR indikerar en relativ riskökning.

<sup>b</sup> exklusive tyst hjärtinfarkt.

<sup>c</sup> SRI = svår recidiverande ischemi; RI = recidiverande ischemi; TIA = transient ischemisk attack; ATE = arteriell trombotisk händelse. Total hjärtinfarkt inkluderar tyst hjärtinfarkt, med datum för händelsen satt till det datum då den upptäcktes.

<sup>d</sup> nominellt signifikansvärde; alla övriga är formellt statistiskt signifikanta vid fördefinierad hierarkisk testning.

### Farmakodynamik, forts.

Nittio procent av patienterna hade en slutlig IPA > 70 %, två timmar efter administrering.

Byte från klopidogrel till ticagrelor leder till en absolut IPA-ökning på 26,4 % och byte från ticagrelor till klopidogrel leder till en absolut IPA-minskning på 24,5 %.

### Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken är linjär upp till en dos av 1 260 mg. Absorption sker snabbt, med ett medianvärde till  $T_{max}$  på cirka 1,5 tim. Ingen nämnvärd klinisk betydelse sågs av dosintag i tidsrelation till födointag, eller av intag av fettrik föda i förhållande till dosintag. Elimination av ticagrelor sker huvudsakligen via levern. Den huvudsakliga metaboliten är också aktiv, dess systemexponering är 30–40 % av den för ticagrelor. Mindre än 1 % av läkemedlet, liksom av den aktiva metaboliten, utsöndras via urinen. Halveringstiden uppskattas till cirka 7 timmar för ticagrelor och 8,5 timmar för den aktiva metaboliten.

Cirka 25 % högre exponering av såväl ticagrelor som av den aktiva metaboliten sågs hos patienter som var 75 år gamla eller äldre; skillnaden bedömdes dock ej som kliniskt signifikant.

Högre exponering av såväl ticagrelor som av den aktiva metaboliten sågs hos kvinnor jämfört med hos män, dock ansågs skillnaderna ej vara av klinisk betydelse.

Exponering för ticagrelor och den aktiva metaboliten var cirka 20 % lägre hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 mL/min). Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion; dock rekommenderas inte ticagrelor vid dialys.

$C_{max}$  och AUC för ticagrelor var 12 % respektive 23 % högre för patienter med lätt nedsatt leverfunktion jämfört med hos friska personer. Ticagrelor har ej studerats på patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion.

### Interaktioner

Ticagrelor är primärt ett CYP3A4-substrat och en svag CYP3A4-hämmare. Samtidig administrering av ticagrelor och starka CYP3A4-hämmare (ex. ketokonazol, klaritromycin, nefazodon, ritonavir och atazanavir) är kontraindicerad på grund av risk för avsevärd ökning av ticagrelorexponeringen. Användning av ticagrelor i kombination med doser av simvastatin eller lovastatin över 40 mg rekommenderas ej. Samtidig administrering av ticagrelor och starka CYP3A4-inducerare (till exempel rifampicin, dexametason, fenytoin,

karbamazepin och fenobarbital) avråds på grund av risk för minskad ticagrelor exponering.

Vid samtidig administrering av ticagrelor och P-glykoproteinsubstrat med smalt terapeutiskt index, såsom digoxin och ciklosporin, rekommenderas klinisk övervakning och kontroll av serumkoncentrationer.

## Säkerhetsvärdering

I PLATO-studien exponerades 9 235 patienter för ticagrelor i upp till tolv månader medan 960 patienter exponerades under fyra till tolv veckor i fas II-studier.

Förekomsten av biverkningar var något högre hos ticagrelorbehandlade jämfört med klopidogrelbehandlade patienter, 72,7 % jämfört med 69,6 %. Antalet allvarliga biverkningar var jämförbart i båda behandlingsgrupperna men behandlingsavbrott på grund av biverkningar var något högre i den ticagrelorbehandlade gruppen, 10,2 % jämfört med 7,8 %.

## Blödningar

Blödningar i PLATO-studien definierades både enligt en ”PLATO-definiton” och enligt TIMI (se Faktaruta). Förekomsten av större blödningshändelser (oavsett definition enligt PLATO eller TIMI) var 11,6 % för ticagrelorgruppen och 11,2 % för klopidogrelgruppen (HR 1,04; 95 % CI 0,90–1,16). Det sammantagna antalet större och mindre blödningar var högre i ticagrelorgruppen jämfört med klopidogrelgruppen, 16,1 % respektive 14,6 % (95 % CI 1,03–1,20) (Tabell II).

Icke-procedurrelaterade blödningar var vanligare med ticagrelor jämfört med klopidogrel.

Det förekom fler intrakraniella blödningar med ticagrelor (n = 27 blödningar hos 26 patienter, 0,3 %) än med klopidogrel (n = 14 blödningar, 0,2 %), av vilka elva blödningar med ticagrelor och en med klopidogrel var fatala. Det totala antalet fatala blödningar var 20 (0,2 %) för ticagrelor och 23 (0,3 %) för klopidogrel.

Vid planerad kranskärlskirurgi (CABG) var blödningsrisken för ticagrelor förhöjd jämfört med klopidogrel om läkemedlet sattes ut inom mindre än 96 timmar före ingreppet.

Patienter med BMI  $\geq$  30 hade en signifikant ökad blödningsrisk med ticagrelor jämfört med klopidogrel med avseende på större blödningar (procedur- och icke-procedurrelaterade).

Patienter med en förhöjd risk för blödning, kliniskt betydelsefull trombocytopeni eller anemi, tidigare intrakraniell blödning, gastrointestinal blödning under de senaste sex månaderna eller större kirurgiskt ingrepp under de senaste 30 dagarna inkluderades dock inte i PLATO-studien.

## Faktaruta

### Klassificering av blödning i PLATO-studien

#### Större fatal/livshotande blödning:

Kliniskt påtaglig med en sänkning av hemoglobin på  $> 50$  g/L eller transfusion av  $\geq 4$  erytrocytenheter; eller fatal; eller intrakraniell; eller intraperikardiell med hjärttamponad; eller med hypovolemisk chock eller svår hypotoni som kräver blodtryckshöjande medel eller kirurgi.

#### Större annan:

Kliniskt påtaglig med en sänkning av hemoglobin på 30–50 g/L eller transfusion av 2–3 erytrocytenheter; eller signifikant funktionsnedsättning.

#### Mindre blödning:

Medicinsk intervention krävs för att stoppa eller behandla blödning.

#### TIMI större blödning:

Kliniskt påtaglig med en sänkning av hemoglobin på  $> 50$  g/L eller intrakraniell blödning.

#### TIMI mindre blödning:

Kliniskt påtaglig med en sänkning av hemoglobin på 30–50 g/L.

Tabell III. Kaplan-Meier-skattning av blödningsfrekvenser efter behandling.

|  | Brilique<br>(%/år)<br>N = 9 235 | Klopidogrel<br>(%/år)<br>N = 9 186 | P        |
|--|---------------------------------|------------------------------------|----------|
| PLATO totalt större                          | 11,6                            | 11,2                               | 0,4336   |
| PLATO större fatala/livshotande              | 5,8                             | 5,8                                | 0,6988   |
| Icke-CABG-relaterad PLATO större             | 4,5                             | 3,8                                | 0,0264   |
| Icke-procedurrelaterad PLATO större          | 3,1                             | 2,3                                | 0,0058   |
| PLATO totalt större + mindre                 | 16,1                            | 14,6                               | 0,0084   |
| Icke-procedurrelaterad PLATO större + mindre | 5,9                             | 4,3                                | < 0,0001 |
| TIMI-definierad större                       | 7,9                             | 7,7                                | 0,5669   |
| TIMI-definierad större + mindre              | 11,4                            | 10,9                               | 0,3272   |

### Icke-blödningsrelaterade biverkningar

De vanligaste biverkningarna som noterades med högre incidens i den ticagrelorbehandlade gruppen var huvudvärk, näsblödning samt dyspné (13,8 % versus 7,8 %).

De flesta dyspnésymtomen var av lätt till måttlig intensitet, och de flesta rapporterades som en enstaka episod tidigt efter det att behandlingen påbörjats. Ticagrelor skall dock användas med försiktighet till patienter med astma och/eller KOL i anamnesen.

Kontinuerlig övervakning med Holter-EKG i en studie visade en övertikt av huvudsakligen asymtomatisk bradykardi i ticagrelorgruppen. Patienter med förhöjd risk för bradykardi uteslöts från PLATO-studien och ticagrelor ska därför användas med försiktighet till dessa patienter. Dessutom bör försiktighet iakttas vid samtidig administrering av ticagrelor och läkemedel som är kända för att inducera bradykardi.

I PLATO ökade koncentrationen av kreatinin i serum signifikant med > 30 % hos 25,5 % av patienterna som fick ticagrelor jämfört med 21,3 % av patienterna som fick klopidogrel och med > 50 % hos 8,3 % av patienterna som fick ticagrelor jämfört med 6,7 % av patienterna som fick klopidogrel. Njurfunktionen skall kontrolleras efter en månad och därefter rutinemässigt i enlighet med klinisk praxis.

Urinsyrakoncentrationen i serum steg över den övre normalgränsen hos 22 % av patienterna som behandlades med ticagrelor jämfört med 13 % av patienterna som fick klopidogrel. Medelkoncentrationen av urinsyra i serum ökade cirka 15 % med ticagrelor jämfört med cirka 7,5 % med klopidogrel. Användning av ticagrelor till patienter med urinsyraneuropati avråds.

### Litteratur

1. Av tillverkaren insänd litteratur
2. EPAR (<http://www.emea.europa.eu>)

Du vet väl att samtliga läkemedelsmonografier finns på  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)



# Efient (prasugrel)

ATC-kod: B01AC22

Filmdragerad tablett, 5 mg och 10 mg

Eli Lilly

## Sammanfattning

Efient (prasugrel) är en peroral irreversibel hämmare av ADP-inducerad trombocytaktivering och trombocyttaggregation och tillhör samma läkemedelsklass, tienopyridiner, som klopidogrel och tiklopidin. Efient, i kombination med ASA, är godkänt som förebyggande behandling av aterosklerotiska händelser hos patienter som genomgått perkutan koronarintervention (PCI).

Effekt och säkerhet utvärderades framför allt i TRITON-studien vilken var en randomiserad, dubbelblind, multicenterstudie som inkluderade 13 619 patienter med instabil angina, icke-ST-höjningsinfarkt (UA/NSTEMI) eller ST-höjningsinfarkt (STEMI) som planerades genomgå PCI. Studien avsåg att visa att prasugrel var mer effektiv jämfört med klopidogrel med avseende på reduktion av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke. Sekundära effektmått inkluderade bland annat kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke inom 30 respektive 90 dagar, behov av akut revascularisering, totalmortalitet samt stenttrombos.

Studien visade att prasugrel, i jämförelse med klopidogrel, gav en statistiskt signifikant absolut riskreduktion på 2 % (relativ riskreduktion 20 %) av det sammansatta effektmåttet. Resultatet drevs framför allt av en reduktion av icke-fatala hjärtinfarkter. Skillnaden mellan behandlingarna sågs inom de första 24 timmarna efter PCI. Statistiskt signifikanta effekter till prasugrels fördel förelåg även för de sekundära effektmåtten inklusive totalmortalitet vid studiens slut.

Vidare sågs en signifikant reduktion (cirka 50 %) av antalet stenttromboser i gruppen som behandlades med prasugrel beträffande både tidiga (< 30 dagar) och sena (≥ 30 dagar) trombotiseringar jämfört med klopidogrel.

I diabetespopulationen sågs en absolut riskreduktion på 4,4 % av det primära effektmåttet i gruppen som fick prasugrel jämfört med klopidogrel.

Icke blödningsrelaterade biverkningar förekom i likartad frekvens i de båda behandlingsgrupperna medan risken för blödningar (major och minor) var signifikant högre för prasugrel jämfört med klopidogrel (29,70 % vs 22,04 %), vilket även innefattade en ökad incidens av dödsfall på grund av blödning.

Ytterligare analyser visade att den högre förekomsten av blödningar huvudsakligen förklarades av en ökad blödningsrisk hos patienter med tidigare TIA eller stroke, patienter som väger < 60 kg samt patienter ≥ 75 år. Behandling av patienter med anamnes på TIA eller stroke är kontraindicerad och behandling av äldre patienter (≥ 75 år) rekommenderas ej. Patienter som väger < 60 kg bör behandlas med en lägre underhållsdos (5 mg) och denna dos rekommenderas också till äldre (≥ 75 år) patienter som efter värdering av riskerna bedöms ha stort behov av behandling med prasugrel.

Användning av prasugrel till övriga patienter med ökad risk för blödning bör endast övervägas då fördelen med prevention av ischemiska händelser bedöms uppväga risken för allvarlig blödning.

Prasugrel bör användas med försiktighet vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion på grund av begränsad erfarenhet. Gravt nedsatt leverfunktion utgör en kontraindikation.

I TRITON-studien hade patienter med tidigare TIA eller stroke en sämre effekt av prasugrel jämfört med klopidogrel samt även en högre incidens av stroke. Behandling av denna patientgrupp är kontraindicerad.

Då blödningsrisken över tid tenderade öka hos patienter som behandlades med prasugrel jämfört med klopidogrel, bör behandlingstiden begränsas till ett år.

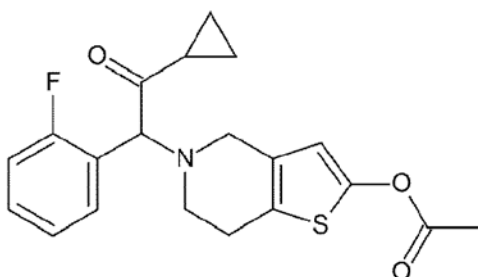
Godkännandedatum: 2009-02-25 (central procedur).

## Läkemedelsverkets värdering

Efient tillhör samma läkemedelsgrupp som klopidogrel (tienopyridiner) och hämmar irreversibelt ADP-inducerad trombocytaktivering och trombocyttaggregation. Vid behandling av patienter med akut kranskärslsjukdom som genomgått PCI visade sig Efient vara mer effektivt jämfört med klopidogrel med avseende på förebyggande av aterosklerotiska händelser. En potentiell fördel jämfört med klopidogrel kan även vara den låga interaktionspotentialen. Dessa fördelar måste vägas mot den ökade blödningsrisken jämfört med klopidogrel. Denna risk kan dock begränsas genom att undvika behandling av patienter med en ökad blödningsrisk (t.ex. vikt < 60 kg, äldre > 75 år, anamnes på genomgången TIA eller stroke, nedsatt njur- eller leverfunktion). För övriga patienter med akut kranskärslsjukdom som genomgått PCI, bedöms Efient i kombination med ASA vara ett värdefullt behandlingsalternativ. Behandlingen bör dock inte pågå längre än ett år på grund av begränsad erfarenhet av långtidsbehandling samt indikationer på ökad blödningsrisk efter längre tids behandling.

## Verksam beståndsdel

Prasugrel



## Indikationer

Efient, givet tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA), är indicerat för förebyggande behandling av ateroskrotiska händelser hos patienter med akuta koronara syndrom, dvs. instabil angina, icke-ST-höjningsinfarkt (UA/NSTEMI) eller ST-höjningsinfarkt (STEMI) som genomgår primär eller fördröjd perkutan koronarintervention (PCI).

## Dosering

Behandlingen ska inledas med en laddningsdos på 60 mg och sedan fortsätta med 10 mg en gång om dagen. Patienter som tar Efient ska också ges ASA. Behandlingstid upp till tolv månader rekommenderas.

## Klinik

### Klinisk effekt

Tre kliniska studier utgjorde det huvudsakliga underlaget för godkännandet. Dessa sammanfattas i Tabell I.

### Dosresponsstudier

Valet av dos baserades på resultaten från två randomiserade studier (TAAD och TAAH). Studie TABL genomfördes parallellt med den pivotala studien (TRITON) för att jämföra säkerhet och farmakodynamik för prasugrel med en högre dos klopidogrel (600 mg/150 mg).

### Studie TAAD

Detta var en 28 dagar lång, fas I-studie, där fyra olika dosregimer (40 mg/5 mg; 40 mg/7,5 mg; 60 mg/10 mg och 60 mg/15 mg) jämfördes med klopidogrel. Studien inkluderade patienter med stabil arterioskleros (n = 101). Studien utvärderade prasugrels trombocytinhiberande förmåga med hjälp av standardaggregometri. Laddningsdoser 40 och 60 mg prasugrel gav båda ett snabbare anslag och en signifikant kraftigare trombocytinhibering två till sex timmar efter administrering än 300 mg klopidogrel. Båda underhållsdoser 10 och 15 mg prasugrel ledde till kraftigare trombocytinhibering än 75 mg klopidogrel, dock sågs fler blödningar med 15 mg prasugrel. Trombocytinhiberingen av prasugrel 5 och 7,5 mg skiljde sig inte från den som sågs efter 75 mg klopidogrel.

### Studie TAAH

Detta var en 30 dagar lång, dubbelblind, randomiserad, multicenterstudie där tre olika dosregimer för prasugrel jämfördes med klopidogrel i standarddos (se Tabell I) med avseende på säkerhet mätt som icke-CABG-associerade blödningar 30–35 dagar efter PCI.

Den totala observerade frekvensen blödningar var högre för individer som behandlats med prasugrel (29/650 individer, 4,5 %) än för dem som behandlats med klopidogrel (9/254 individer, 3,5 %), men skillnaden var inte statistiskt signifikant. Man kunde inte heller se några statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna som fått olika prasugrel-doser.

### Pivotal fas III-studie

#### Studie TAAL – ”TRITON”

##### Design

Denna pivotala studie var en randomiserad, dubbelblind, multicenterstudie med parallella grupper som antingen fick prasugrel eller aktiv kontroll (klopidogrel). Studiens syfte var att visa att prasugrel är överlägset klopidogrel vid behandling av patienter med ACS som behandlats med PCI, mätt som reduktion av det primära, sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke. Studien planerades att pågå till dess att 875 individer drabbats av någon av de händelser som ingick i effektmåttet. Medianuppföljningstiden beräknades bli minst tolv månader.

Studien inkluderade 13 619 patienter varav 6 820 randomiserades till prasugrel och 6 799 till klopidogrel. De viktigaste inklusionskriterierna var instabil angina och icke-ST-höjningsinfarkt (UA/NSTEMI, kliniskt definierade inom 72 timmar) och planerad PCI eller ST-höjningsinfarkt (STEMI ≤ 12 timmar sedan symtomdebut om primär PCI planerades eller inom 14 dagar sedan symtomdebut vid sekundär PCI). Exklusionskriterierna var omfattande och bland annat ingick ökad blödningsrisk, refraktär ventrikulär arytm samt svår hjärtsvikt. Vid UA/NSTEMI gavs studie-läkemedlen först efter det att diagnostisk angiografi genomförts medan det i STEMI-gruppen var tillåtet att ge studie-läkemedel innan PCI.

Patienterna behandlades med antingen prasugrel i laddningsdos 60 mg följt av en underhållsdos på 10 mg eller klopidogrel 300 mg följt av 75 mg. Patienterna erhöll även ASA (75 mg till 325 mg en gång dagligen).

Majoriteten av de inkluderade patienterna var män (75 %) och kaukasier. Medelåldern var 61 år och 13 % av patienterna var äldre än 75 år. Medelvikten var 83 kg. Majoriteten av patienterna hade hypertoni (64 %) och hyperlipidemi (56 %) och 23 % hade diabetes. Nästan alla genomgick den planerade PCI-interventionen (99 %). Inga skillnader beträffande bakgrundsdata förelåg mellan grupperna.

##### Resultat

Behandling med prasugrel, i jämförelse med klopidogrel, resulterade i en statistiskt signifikant absolut riskreduktion på 2 % (relativ riskreduktion 20 %) av det sammansatta primära effektmåttet (kardiovaskulär död, icke-fatal myokardinfarkt eller icke-fatal stroke) i hela studiepopulationen efter en medianuppföljningstid på 14,5 månader (Tabell II).

Tabell I.

| Study Alias        | Study Type  | Subjects (N)                         | Primary Objective Overall  | Conclusions  |
|--------------------|---|--------------------------------------|--|--|
| H7T-MC-TAAH        | Phase 2 Dose Ranging Safety (multiple LD/MD regimens)<br>Prasugrel (40-mg LD, 7.5-mg MD)<br>Prasugrel (60-mg LD, 10-mg MD)<br>Prasugrel (60-mg LD, 15-mg MD)<br>Klopidogrel (300-mg LD, 75-mg MD):<br>All treatments were coadministered with aspirin.<br><br>30-day duration | Elective and urgent PCI<br><br>(905) | 1) Evaluate the safety of increasing doses of prasugrel by observing the rate of Non-CABG-associated significant bleeding (that is, Major plus Minor bleeding at 30 to 35 days after PCI).<br><br>2) Compare the safety of prasugrel to a standard regimen of klopidogrel (a 300-mg LD during PCI and 29 to 34 days of a 75-mg once daily MD) by observing the rate of Non-CABG-associated significant bleeding 30 to 35 days after PCI.   | 60-/10-mg LD/MD prasugrel showed comparable TIMI Major + Minor bleeding to 300-/75-mg LD/MD klopidogrel, trend towards decreased 30-day MACE |
| H7T-MC-TABL        | Phase 2 Comparative PD (60-/10-mg LD/MD prasugrel vs 600-/150-mg LD/MD klopidogrel regimens).<br><br>30-day duration  | Elective PCI<br><br>(201)            | 1) To compare the inhibition of platelet aggregation (IPA) with 20 µM ADP measured at 6 hours (±30 minutes) after prasugrel 60-mg LD versus klopidogrel 600-mg LD in subjects who did not receive a GP IIb/IIIa antagonist.<br><br>2) To compare the IPA with 20 µM ADP measured after 14±2 days of prasugrel 10-mg daily MD versus the IPA after 14±2 days of klopidogrel 150 mg daily MD in the "on-treatment population" who received PCI regardless of GP IIb/IIIa antagonist use (this included subjects receiving prasugrel and klopidogrel, in either order, during crossover). | 60-/10-mg LD/MD prasugrel showed more rapid onset of higher IPA versus 600-/150-mg LD/MD klopidogrel   |
| H7T-MC-TAAL-TRITON | Phase 3 Pivotal Study (60-/10-mg LD/MD prasugrel vs 300-/75-mg LD/MD klopidogrel regimens) with aspirin<br><br>Maximum duration 15 months   | PCI in ACS<br><br>(13608)            | To demonstrate superiority of prasugrel co-administered with aspirin relative to klopidogrel co-administered with aspirin, as measured by a reduction in the composite endpoint of CV death, on fatal MI, or nonfatal stroke at a median follow-up of at least 12 months.  | Superior efficacy for 60-/10-mg LD/MD prasugrel vs 300-/75-mg LD/MD klopidogrel regimens with higher risk of bleeding                        |

Abbreviations: ACS = acute coronary syndromes; CAD = coronary artery disease; IPA = inhibition of platelet aggregation; LD = loading dose; MACE = major adverse cardiovascular events; MD = maintenance dose; N = number randomly assigned to prasugrel and/or klopidogrel; PCI = percutaneous coronary intervention; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; PK/PD = pharmacokinetic/pharmacodynamic; TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction.

Liknande utfall erhöles då patienter med UA/NSTEMI respektive STEMI analyserades separat.

Resultatet drevs framför allt av en reduktion av antalet icke-fatala hjärtinfarkter och skillnaden mellan behandlingarna var tydlig redan inom de första 24 timmarna efter PCI, talande för en effekt på tidiga händelser såsom hjärtinfarkt i anslutning till ingreppet. Inga skillnader förelåg för totalmortalitet.

Statistiskt signifikanta effekter till prasugrels fördel sågs för sekundära effektmått som kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke inom 30 respektive 90 dagar, behov av akut revaskularisering samt stenttrombos (se nedan).

### Effekt i speciella patientgrupper

#### Stenttromboser

En signifikant reduktion (50 % relativ riskreduktion) av antalet stenttromboser sågs i gruppen som behandlades med prasugrel både beträffande tidiga (< 30 dagar) och sena (≥ 30 dagar) trombotiseringar jämfört med dem som fick klopidogrel. I gruppen som fick prasugrel sågs en signifikant reduktion av det primära utfallsmåttet både hos de patienter som behandlats med BMS (bare metal stent) (9,4 % prasugrel vs 11,6 % klopidogrel) och hos dem som fick minst en DES (drug-eluting stent) (8,7 % prasugrel vs 10,9 % klopidogrel). Incidensen av akut revaskularisering var också lägre i den prasugrelbehandlade gruppen.

*Tidigare stroke/TIA*

För patienter med tidigare TIA eller stroke tenderade det primära effektmåttet att utfalla till klopidogrels fördel (prasugrel 17,9 % vs klopidogrel 13,7; HR 1,38 CI 95 % (0,89, 2,1)  $p = 0,15$ ).

*Diabetes*

I diabetespopulationen sågs en absolut riskreduktion på 4,4 % av det primära effektmåttet i gruppen som fick prasugrel jämfört med klopidogrel (prasugrel 11,4 % vs klopidogrel 15,8 %; HR 0,71  $p = 0,001$ ). Även de sekundära effektmåtten uppvisade en lägre incidens i gruppen diabetespatienter som fick prasugrel jämfört med klopidogrel

**Farmakodynamik och farmakokinetik****Farmakodynamik**

Prasugrel är en hämmare av trombocytaktiveringen och trombocyttaggregationen genom att dess aktiva metabolit irreversibelt binder sig till P2Y<sub>12</sub>-gruppen på trombocyternas adenosindifosfatreceptorer (ADP).

Efter en laddningsdos på 60 mg uppnås minst 50 % hämning av trombocyttaggregationen efter en timme. Prasugrelmedierad hämning av trombocyttaggregationen visar låg variabilitet mellan individer (12 %) och inom individer (9 %). Steady-state-hämning av trombocyttaggregationen uppnås efter tre till fem dagars administrering av 10 mg underhållsdos av prasugrel som föregåtts av en 60 mg laddningsdos. Trombocyttaggregationen återvände gradvis till utgångsvär-

**Tabell II. Primär analys av TRITON: patienter med händelser som ingick i effektmåttet.**

| Event   | Prasugrel<br>n (%) <sup>a</sup> | Clopidogrel<br>n (%) <sup>a</sup> | Hazard Ratio<br>(95 % CI) <sup>b</sup> | p-Value <sup>c</sup> |
|---|---------------------------------|-----------------------------------|--|----------------------|
| <b>UA/NSTEMI</b>  | <b>N = 5 044</b>                | <b>N = 5 030</b>                  |  |                      |
| <b>Primary End Point</b><br>CV Death, Nonfatal MI, or Nonfatal Stroke | 469 (9.30)                      | 565 (11.23)                       | 0.820 (0.726, 0.927)                   | 0.002                |
| CV Death  | 90 (1.78)                       | 92 (1.83)                         | 0.979 (0.732, 1.309)                   | 0.885                |
| Nonfatal MI   | 357 (7.08)                      | 464 (9.22)                        | 0.761 (0.663, 0.873)                   | < 0.001              |
| Nonfatal Stroke   | 40 (0.79)                       | 41 (0.82)                         | 0.979 (0.633, 1.513)                   | 0.922                |
| All Cause Death   | 130 (2.58)                      | 121 (2.41)                        | 1.076 (0.840, 1.378)                   | 0.563                |
| All MI  | 366 (7.26)                      | 476 (9.46)                        | 0.760 (0.663, 0.871)                   | < 0.001              |
| All Stroke  | 49 (0.97)                       | 46 (0.91)                         | 1.068 (0.714, 1.597)                   | 0.748                |
| <b>STEMI</b>  | <b>N = 1 769</b>                | <b>N = 1 765</b>                  |  |                      |
| <b>Primary End Point</b><br>CV Death, Nonfatal MI, or Nonfatal Stroke | 174 (9.84)                      | 216 (12.24)                       | 0.793 (0.649, 0.986)                   | 0.019                |
| CV Death  | 43 (2.43)                       | 58 (3.29)                         | 0.738 (0.497, 1.094)                   | 0.129                |
| Nonfatal MI   | 118 (6.67)                      | 156 (8.84)                        | 0.746 (0.588, 0.948)                   | 0.016                |
| Nonfatal Stroke   | 21 (1.19)                       | 19 (1.08)                         | 1.097 (0.590, 2.040)                   | 0.770                |
| All Cause Death   | 58 (3.28)                       | 76 (4.31)                         | 0.759 (0.539, 1.068)                   | 0.113                |
| All MI  | 119 (6.73)                      | 157 (8.90)                        | 0.748 (0.589, 0.949)                   | 0.016                |
| All Stroke  | 26 (1.47)                       | 25 (1.42)                         | 1.032 (0.596, 1.787)                   | 0.911                |
| <b>All ACS</b>  | <b>N = 6 813</b>                | <b>N = 6 795</b>                  |  |                      |
| <b>Primary End Point</b><br>CV Death, Nonfatal MI, or Nonfatal Stroke | 643 (9.44)                      | 781 (11.49)                       | 0.812 (0.732, 0.902)                   | < .001               |
| CV Death  | 133 (1.95)                      | 150 (2.21)                        | 0.886 (0.701, 1.118)                   | 0.307                |
| Nonfatal MI   | 475 (6.97)                      | 620 (9.12)                        | 0.757 (0.672, 0.853)                   | < 0.001              |
| Nonfatal Stroke   | 61 (0.90)                       | 60 (0.88)                         | 1.016 (0.712, 1.451)                   | 0.930                |
| All Cause Death   | 188 (2.76)                      | 197 (2.90)                        | 0.953 (0.781, 1.164)                   | 0.639                |
| All MI  | 485 (7.12)                      | 633 (9.32)                        | 0.757 (0.673, 0.852)                   | < 0.001              |
| All Stroke  | 75 (1.10)                       | 71 (1.04)                         | 1.055 (0.763, 1.460)                   | 0.745                |

<sup>a</sup>Percentage of randomly assigned subjects reaching the primary endpoint.

<sup>b</sup>Hazard ratio and a 95% CI used as an estimate of overall relative risk, prasugrel versus clopidogrel, over the course of the study.

<sup>c</sup>Two-sided p-values are based on Gehan–Wilcoxon test comparing event free survival distributions of prasugrel and clopidogrel for the composite primary endpoint.

det inom sju till nio dagar efter behandling med en enstaka laddningsdos prasugrel på 60 mg, och efter fem dagar efter utsättande av underhållsdosen vid steady-state.

### Farmakokinetiska egenskaper

Prasugrel är en "prodrug" och metaboliseras snabbt *in vivo* till en aktiv metabolit och inaktiva metaboliter. Absorptionen och metabolismen av prasugrel är snabb med maximal plasmakoncentration av den aktiva metaboliten på cirka 30 minuter. Prasugrel kan administreras oberoende av måltid, men administrering av laddningsdosen av prasugrel vid fasta ger den snabbast insättande effekten.

Prasugrels aktiva metabolit binds i hög grad till serumalbumin. Prasugrel kan inte påvisas i plasma efter oral administrering. Det hydrolyseras snabbt i tarmen och omvandlas därefter till den aktiva metaboliten framför allt av CYP3A4 och CYP2B6 och i mindre grad av CYP2C9 och CYP2C19. Den aktiva metaboliten metaboliseras vidare till två inaktiva substanser genom S-metylering eller konjugering med cystein. Genetiska variationer i CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 eller CYP2C19 har i studier inte visats ha någon effekt på prasugrels farmakokinetik eller dess hämning av trombocyt-aggregationen.

Cirka 68 % av prasugrel-dosen utsöndras i urinen och 27 % i feces som inaktiva metaboliter. Den aktiva metaboliten har en eliminationshalveringstid på cirka 7,4 timmar (intervall 2 till 15 timmar).

### Speciella grupper

**Äldre:** Hos mycket gamla patienter ( $\geq 75$  år) var exponeringen av prasugrel 19 % högre jämfört med personer  $< 75$  år. Prasugrel ska användas med försiktighet till patienter  $\geq 75$  år på grund av den potentiella risken för blödning i denna population.

**Patienter med nedsatt leverfunktion:** Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion

(Child Pugh klass A och B). Farmakokinetik och farmakodynamik av prasugrel hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts och det får därför inte användas till dessa patienter.

**Patienter med nedsatt njurfunktion:** Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion, inklusive patienter med terminal njursjukdom (ESRD).

**Kroppsvikt:** Den genomsnittliga exponeringen för den aktiva metaboliten av prasugrel är cirka 30 till 40 % högre hos friska försökspersoner och patienter med en kroppsvikt understigande 60 kg jämfört med personer som väger  $\geq 60$  kg. Prasugrel ska därför användas med försiktighet till patienter med en kroppsvikt understigande 60 kg på grund av blödningsrisken.

### Interaktioner

Inga kliniskt relevanta interaktioner har kunnat påvisas vid specifika studier av samtidig administrering med acetylsalicylsyra, ketokonazol, rifampicin, atorvastatin, warfarin, heparin, bupropion eller digoxin. Under studierna utvärderades också effekten av rökning och alkohol, utan att några betydelsefulla interaktioner kunde påvisas.

Protonpumpshämmare kan möjligen leda till en långsammare omvandling av prasugrel till den aktiva metaboliten, även om graden av omvandling ej påverkas. Prasugrel kan därför ges tillsammans med protonpumpshämmare även om laddningsdosen ej bör ges samtidigt med PPI för att undvika en långsammare insättande effekt.

### Säkerhet

Den kliniska säkerhetsvärderingen baseras huvudsakligen på den pivotala TRITON-studien i vilken 13 457 individer med akut koronarsyndrom som genomgått PCI behandlades med prasugrel (6 741 individer) eller klopidogrel (6 716 individer), givet tillsammans med acetylsalicylsyra i upp till 15 månader.

**Tabell III. Resultat sekundära effektmått.**

| Outcome Events   | Prasugrel<br>+ ASA<br>(N = 6 813)<br>% | Clopidogrel<br>+ ASA<br>(N = 6 795)<br>% | Hazard Ratio<br>(95 % CI) | P-value |
|--|--|--|---------------------------|---------|
| CV death, nonfatal MI or nonfatal stroke through 90 days   | 6.8                                    | 8.4                                      | 0.797 (0.705, 0.901)      | < 0.001 |
| CV death, nonfatal MI or nonfatal stroke through 30 days   | 5.7                                    | 7.4                                      | 0.767 (0.672, 0.876)      | < 0.001 |
| CV death, nonfatal MI or urgent target vessel revascularisation (UTVR) through 90 days                   | 6.9                                    | 8.7                                      | 0.794 (0.703, 0.896)      | < 0.001 |
| CV death, nonfatal MI or UTVR trough 30 days   | 5.9                                    | 7.4                                      | 0.784 (0.688, 0.894)      | < 0.001 |
| All cause death, nonfatal MI or nonfatal stroke through study end  | 10.2                                   | 12.1                                     | 0.831 (0.751, 0.919)      | < 0.001 |
| CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke or rehospitalisation for cardiac ischemic event through study end | 11.7                                   | 13.8                                     | 0.838 (0.762, 0.921)      | < 0.001 |

Säkerhetsdata finns även för 940 individer som deltagit i fyra mindre studier (TAAD, TAAH, TABL och TABR) samt för 975 individer från de kliniskt farmakologiska studierna.

Något fler patienter i prasugrelgruppen avbröt behandlingen på grund av behandlingsrelaterade biverkningar än i klopidogrelgruppen (7,15 % vs 6,02 %). Avbrott i prasugrelgruppen berodde huvudsakligen på den högre incidensen av gastrointestinala blödningar och näsblödningar.

### Blödningar

Behandlingsrelaterade blödningar klassificerades som TIMI Major-, TIMI Minor- och TIMI Minimal-blödningar (se Faktaruta). Majoriteten av de behandlingsrelaterade biverkningarna utgjordes av blödningar för vilka risken var signifikant högre för prasugrel jämfört med klopidogrel (29,7 % vs 22,0 % [ $p < 0,001$ ]). Detta mönster var konsistent för alla typer av blödningar. Ingen skillnad i blödningsrisk sågs mellan UA/NSTEMI-gruppen och gruppen med STEMI. Blödningsrisken var jämförbar för patienter med STEMI oavsett om fibrinolytisk behandling givits eller ej.

#### Faktaruta

##### Klassificering av blödning enligt TIMI- (Thrombolysis In Myocardial Infarction) kriterierna

**Major** Intrakraniell blödning eller en hemoglobinminskning  $> 50$  g/L.

**Minor** *Känd blödningskälla:* Hemoglobinminskning  $> 30$  g/L men  $\leq 50$  g/L med blödning från en känd blödningskälla eller spontan stor hematuri, hematemes eller hemoptys.

*Utan känd blödningskälla:* Hemoglobinminskning  $> 40$  g/L men  $< 50$  g/L utan identifierad blödningskälla.

**Minimal** Kliniska tecken till blödning med en hemoglobinminskning  $< 30$  g/L.

Förekomsten av allvarliga blödningar (TIMI Major) var statistiskt signifikant högre i den prasugrelbehandlade gruppen (Tabell IV) och samma mönster sågs i subpopulationerna UA/NSTEMI och STEMI. Den högre förekomsten var relaterad till högre frekvens av gastrointestinala blödningar (prasugrel 0,93 % vs klopidogrel 0,64 %), blödning i samband med kirurgiska ingrepp (0,15 % vs 0,01 %) och icke specificerade blödningar (0,13 % vs 0,01 %). En högre incidens av retroperitoneala blödningar sågs hos patienter behandlade med prasugrel (0,21 % vs 0,12 %).

Totalt inträffade 24 (0,36 %) blödningar med dödlig utgång i den prasugrelbehandlade gruppen jämfört med 6 (0,09 %) i den klopidogrelbehandlade gruppen. Spontana intrakraniella blödningar och gastrointestinala blödningar dominerade.

Incidensen av blödningar var högre i den prasugrelbehandlade populationen under de tre första dagarna efter inledd behandling jämfört med klopidogrel. Efter tre dagar var skillnaden statistiskt signifikant och ytterligare separation mellan kurvorna sågs efter ett år. En multivariatanalys identifierade ett antal oberoende riskfaktorer för ökad risk för blödningar: vikt  $< 60$  kg, ålder  $\geq 75$  år, anamnes på hypertoni, anamnes på tidigare TIA eller stroke samt användning av GPIIb/IIIa-hämmare. Baserat på farmakokinetiska data rekommenderas därför en halvering av underhållsdosen till 5 mg i dessa grupper. Effekt och säkerhet vid tillämpning av dessa rekommendationer måste dock konfirmeras i pågående kliniska studier. Efter ett års behandling ökar dock risken för blödning i prasugrelgruppen även i den identifierade lågriskpopulationen varför behandling med prasugrel bör begränsas till ett år.

### Icke-blödningsrelaterade biverkningar

I den primära säkerhetsdatabasen rapporterade 80 % av patienterna i både prasugrel- och klopidogrelgrupperna behandlingsrelaterade biverkningar. Inga skillnader sågs mellan grupperna med avseende på kliniskt viktiga biverkningar såsom trombocytopeni, torsade de pointes/QT-förlängning, allergiska reaktioner eller störd leverfunktion.

Coloncancer var en ovanlig behandlingsrelaterad biverkan som rapporterades oftare i samband med prasugrelbehandling (0,17 % för prasugrel och 0,03 % för klopidogrel,  $p = 0,013$ ). Av de 19 rapporterade fallen i prasugrelgruppen diagnostiserades tio i samband med utredning av gastrointestinal blödning. Mot denna bakgrund drogs slutsatsen att diagnosen coloncancer ställdes oftare i prasugrelgruppen på grund av den ökade blödningsbenägenheten.

### Säkerhet i speciella grupper

#### Ålder

Totalt 901 individer i prasugrelgruppen och 908 individer i klopidogrelgruppen var  $\geq 75$  år. I båda behandlingsgrupperna var det dubbelt så många individer som drabbades av major- eller minor-blödningar (prasugrel 8,98 %, klopidogrel 6,94 %) eller livshotande blödningar (prasugrel 2,58 %, klopidogrel 1,57 %) jämfört med patienter  $< 75$  år. Bland prasugrelbehandlade patienter  $\geq 75$  år, var det dubbelt så många som drabbades av stroke jämfört med de klopidogrelbehandlade (2,89 % vs 1,43 %).

#### Tidigare TIA eller stroke

Totalt 262 individer i prasugrelgruppen och 256 i klopidogrelgruppen hade anamnes på tidigare TIA eller stroke. I dessa grupper hade prasugrelbehandlade patienter en signifikant högre incidens av stroke jämfört med klopidogrel (17/262 [6,49 %] vs 3/256 [1,17 %],  $p < 0,001$ ). Det övervägande antalet stroke var icke-fatala. Samma mönster sågs i båda subgrupperna (UA/NSTEMI och STEMI).

Prasugrel är därför kontraindicerat till patienter med tidigare TIA/stroke.

Tabell IV. Incidens av blödningar i den primära säkerhetsdatabasen.

| Bleeding Events <sup>a</sup>          | Prasugrel<br>(N = 6 813)<br>n (%) | Clopidogrel<br>(N = 6 795)<br>n (%) | Total<br>(N = 13 608)<br>n (%) | Hazard Ratio<br>(95 % CI) <sup>b</sup> | P-value <sup>c</sup> |
|---------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--|----------------------|
| <b>All ACS</b>                        | 6 741                             | 6 716                               | 13 457                         | NE                                     | NE                   |
| <b>Non-CABG-related</b>               |                                   |                                     |                                |  |                      |
| TIMI Major                            | 146 (2.17)                        | 111 (1.65)                          | 257 (1.91)                     | 1.315 (1.028, 1.683)                   | .029                 |
| Life-Threatening                      | 85 (1.26)                         | 56 (0.83)                           | 141 (1.05)                     | 1.517 (1.083, 2.126)                   | .015                 |
| Fatal                                 | 21 (0.31)                         | 5 (0.07)                            | 26 (0.19)                      | 4.191 (1.580, 11.113)                  | .002                 |
| Symptomatic ICH                       | 19 (0.28)                         | 17 (0.25)                           | 36 (0.27)                      | 1.119 (0.582, 2.152)                   | .736                 |
| IV Inotrope Required                  | 21 (0.31)                         | 8 (0.12)                            | 29 (0.22)                      | 2.617 (1.159, 5.908)                   | .016                 |
| Surgery Required                      | 19 (0.28)                         | 19 (0.28)                           | 38 (0.28)                      | 0.998 (0.528, 1.885)                   | .995                 |
| Transfusion of ≥ 4 Units              | 45 (0.67)                         | 30 (0.45)                           | 75 (0.56)                      | 1.499 (0.945, 2.379)                   | .084                 |
| Instrumented                          | 45 (0.67)                         | 38 (0.57)                           | 83 (0.62)                      | 1.182 (0.767, 1.820)                   | .447                 |
| Spontaneous                           | 92 (1.36)                         | 61 (0.91)                           | 153 (1.14)                     | 1.508 (1.091, 2.085)                   | .012                 |
| TIMI Minor                            | 164 (2.43)                        | 125 (1.86)                          | 289 (2.15)                     | NE                                     | NE                   |
| TIMI Major or TIMI Minor              | 303 (4.49)                        | 231 (3.44)                          | 534 (3.97)                     | 1.314 (1.107, 1.559)                   | .002                 |
| TIMI Minimal                          | 460 (6.82)                        | 314 (4.68)                          | 774 (5.75)                     | NE                                     | NE                   |
| TIMI Major, Minor or Min              | 732 (10.86)                       | 528 (7.86)                          | 1 260 (9.36)                   | 1 400 (1.252, 1.566)                   | < .001               |
| Any Transfusion Required <sup>d</sup> | 244 (3.62)                        | 182 (2.71)                          | 426 (3.17)                     | 1.34 (1.11, 1.63)                      | .003                 |
| <b>CABG-related</b>                   |                                   |                                     |                                |  |                      |
|                                       | <b>(N = 213)</b>                  | <b>(N = 224)</b>                    | <b>(N = 437)</b>               |  |                      |
| TIMI Major or Minor                   | 30 (14.08)                        | 10 (4.46)                           | 40 (9.15)                      | 3.587 (1.702, 7.557) <sup>e</sup>      | < 0.001              |
| Fatal                                 | 2 (0.94)                          | 0                                   | 2 (0.46)                       | NE                                     | NE                   |

Abbreviations: ACS = acute coronary syndromes; CABG = coronary artery bypass graft surgery; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ICH = intracranial hemorrhage; IV = intravenous; Min = minimal; N = number of subjects in the specified subgroup; n = number of subjects within the specified subgroup reaching the endpoint; NE = not evaluated due to insufficient sample size; NSTEMI = non-ST-segment elevation myocardial infarction; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction; TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction; UA = unstable angina.

<sup>a</sup> Subjects experiencing multiple bleeding events may be included in more than one category.

<sup>b</sup> HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model.

<sup>c</sup> Two-sided log-rank p-value based on time to first event analysis compares the event free survival distributions for prasugrel and clopidogrel. Clinical presentation, UA/NSTEMI versus STEMI, was used as a stratification factor in analyses of All ACS subjects.

<sup>d</sup> Bleeding requiring any transfusion (whole- or packed-blood).

<sup>e</sup> Odds ratio is based on the frequency procedure. Two-sided p-values are based on Cochran-Mantel-Haenszel general association test with clinical presentation as a blocking factor in All ACS.

### Etnicitet

Exponeringen för prasugrels aktiva metabolit var cirka 40 % högre i individer med asiatisk bakgrund. Detta verkar till största delen bero på skillnad i kroppsvikt mellan asiater och kaukasier. Antalet blödningar i den icke-kaukasiska gruppen var så få att inga jämförelser kan göras. I väntan på ytterligare data bör prasugrel användas med försiktighet till patienter med asiatisk bakgrund.

### Litteratur

1. Av företaget insänd litteratur
2. EPAR (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/efient/efient.htm>)

# Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket



TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, är den myndighet som beslutar vilka läkemedel och förbrukningsartiklar som ska subventioneras av samhället. Besluten fattas av en nämnd som finns inom myndigheten. Nämnden består av en ordförande och tio ledamöter. Ledamöterna har tillsammans en bred medicinsk, såväl praktisk som vetenskaplig, och hälsoekonomisk kompetens. Två av ledamöterna har erfarenhet från brukargrupper.

## Losartan subventioneras men inte Cozaar

Patenten har gått ut för de blodtryckssänkande läkemedlen Cozaar, Cozaar Comp och Cozaar Comp Forte och det finns nu generiskt losartan i samma prisnivå som ACE-hämmare på marknaden. Mot denna bakgrund tar TLV bort den tidigare begränsningen som innebar att losartan endast subventionerades för patienter som prövat men inte kunde använda ACE-hämmare.

Cozaarprodukterna utesluts ur högstnadsskyddet då de är upp till tio gånger dyrare än generiskt losartan och inte längre är kostnadseffektiva. Förskrivare som vill att patienter ska få losartan subventionerat måste därför fortsättningsvis skriva ut generiskt losartan. Även losartan i kombination med hydroklortiazid ingår nu i högstnadsskyddet utan begränsning.

Besluten kan frigöra 40 miljoner kronor per år, skattepengar som kan användas till andra angelägna områden inom hälso- och sjukvården.

Beslutet träder i kraft den 1 maj 2011.

Beslutet, broschyr i pdf, PowerPoint-material samt ett dokument med frågor och svar finns på [www.tlv.se/cozaar](http://www.tlv.se/cozaar).

Broschyren går att rekvirera via [registrator@tlv.se](mailto:registrator@tlv.se).

## Nivestim ingår i högstnadsskyddet

Nivestim (filgrastim) är ett så kallat biosimilar. Det innebär att läkemedlet har likvärdig effekt och en aktivitet som är jämförbar med ett annat biologiskt läkemedel. TLV bedömer att Nivestim har samma effekt och säkerhet som Neupogen. Båda dessa läkemedel innehåller ämnet filgrastim.

Filgrastim får benmärgen att producera fler vita blodkroppar. Vita blodkroppar hjälper till att bekämpa bakteriella infektioner. Kostnaden för Nivestim är lägre än för Neupogen och andra jämförbara läkemedel som redan finns inom högstnadsskyddet.

Mot denna bakgrund beslutar TLV att Nivestim ska vara subventionerat och ingå i högstnadsskyddet.

Beslutet gäller från och med den 3 november 2010.

## Jext ingår i högstnadsskyddet

Jext adrenalinpenna är avsedd att användas för akutbehandling av anafylaxi. Jext innehåller saltet adrenalintartrat vilket är en

skillnad jämfört med övriga autoinjektorer på marknaden.

Sedan tidigare finns det läkemedel med likartad effekt inom högstnadsskyddet och Jext har en hållbarhet som åtminstone är lika bra som dessa läkemedel. Eftersom Jext inte heller är dyrare än dessa läkemedel är det ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ. Mot denna bakgrund beslutar TLV att Jext ska vara subventionerat och ingå i högstnadsskyddet.

Beslutet gäller sedan den 28 januari 2011.

## Adcirca ingår i högstnadsskyddet

Adcirca (tadalafil) är ett nytt läkemedel mot pulmonell arteriell hypertension, PAH. Adcirca tillhör läkemedelsgruppen PDE5-hämmare.

Kostnaden att behandla med Adcirca är densamma som för behandling med likvärdigt läkemedel som redan finns inom högstnadsskyddet.

Mot denna bakgrund har TLV beslutat att Adcirca ska vara subventionerat och ingå i högstnadsskyddet.

Beslutet gäller sedan den 2 februari 2011.

## Picoprep ingår i högstnadsskyddet

Picoprep tarmrengöringsmedel bedöms ha likvärdig effekt som de behandlingsalternativ som finns inom högstnadsskyddet och har dessutom ett lägre pris.

Mot denna bakgrund beslutar TLV att Picoprep ska vara subventionerat och ingå i högstnadsskyddet.

Beslutet gäller sedan den 2 februari 2011.

## Inegy ingår i högstnadsskyddet med begränsning

Inegy (ezetimib och simvastatin) används för behandling av blodfettsubstanser. De två substanserna ingår var för sig i läkemedel som redan finns inom högstnadsskyddet. Kostnaden för att behandla med Inegy är samma som för de billigaste jämförbara läkemedlen inom högstnadsskyddet.

Mot denna bakgrund beslutar TLV att Inegy ska vara subventionerat och ingå i högstnadsskyddet för patienter som provat simvastatin och inte uppnått behandlingsmålet.

Beslutet gäller sedan den 2 februari 2011.

För dessa sidor ansvarar TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket  
Helena Roslund, Box 22520, 104 22 Stockholm  
Kontakt vid frågor: [registrator@tlv.se](mailto:registrator@tlv.se)



## Qutenza ingår i högkostnadsskyddet med begränsning

Qutenza (kapsaicin), kutant plåster är avsett för behandling av perifer neuropatisk smärta hos vuxna icke-diabetiker.

Förstahandsval för behandling av nervsmärta är läkemedel som innehåller amitriptylin eller gabapentin. För patienter som inte tål eller inte får tillräcklig smärtlindrande effekt av dessa ämnen är det angeläget att det finns ett alternativt läkemedel. Kostnaden för att behandla med Qutenza är inte högre än för jämförbart läkemedel som redan ingår i högkostnadsskyddet.

Mot denna bakgrund beslutar TLV att Qutenza ska vara subventionerat och ingå i högkostnadsskyddet för patienter som inte tål eller inte får tillräcklig smärtlindrande effekt av antingen amitriptylin eller gabapentin.

Beslutet gäller sedan den 18 februari 2011.

## Menopur multidosförpackning ingår inte i högkostnadsskyddet

TLV har avslagit ansökan om att Menopur, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 600 IE och 1200 IE, ska få ingå i högkostnadsskyddet.

Menopur används för att behandla ofrivillig barnlöshet. Läkemedlet finns redan inom högkostnadsskyddet i en annan beredningsform, Menopur 75 IE. Den högre kostnaden för multidosförpackningen uppväger inte de administrativa fördelar som förpackningen har.

Beslutet fattades den 1 februari 2011.

## Snabbguide till TLVs beslut

### Beviljas generell subvention

Nivestim, som stimulerar benmärgen att producera vita blodkroppar ingår i högkostnadsskyddet sedan den 3 november 2010.

Jext adrenalinpenna ingår i högkostnadsskyddet sedan den 28 januari 2011.

Adcirca mot PAH ingår i högkostnadsskyddet sedan den 2 februari 2011.

Picoprep för tarmrengöring ingår i högkostnadsskyddet sedan den 2 februari 2011.

### Beslut om begränsad subvention

Inegy mot höga blodfetter ingår i högkostnadsskyddet med begränsning till patienter som provat simvastatin men inte uppnått behandlingsmålet. Beslutet gäller sedan den 2 februari 2011.

Qutenza för behandling av nervsmärta hos vuxna icke-diabetiker ingår i högkostnadsskyddet med begränsning till patienter som inte tolererar eller inte får tillräcklig smärtlindrande effekt av antingen amitriptylin eller gabapentin. Beslutet gäller sedan den 18 februari 2011.

## Ansökan om subvention avslås

Menopur multidosförpackning vid ofrivillig barnlöshet har fått avslag för subvention. Beslutet fattades den 1 februari 2011.

## Utträde ur förmånerna den 1 mars 2011

### Actavis AB

Simvastatin Actavis, filmdragerad tablett, 40 mg, blister, 98 tabletter.

### Alternova A/S

Omeprazol Alternova, enterotablett, 20 mg, plastburk 28 tabletter.

Omeprazol Alternova, enterotablett, 20 mg, plastburk 100 tabletter.

Omeprazol Alternova, enterotablett, 20 mg, plastburk 56 tabletter.

Omeprazol Alternova, enterotablett, 20 mg, plastburk 98 tabletter.

Omeprazol Alternova, enterotablett, 20 mg, plastburk 500 tabletter.

Omeprazol Alternova, enterotablett, 20 mg, plastburk 14 tabletter.

Omeprazol Alternova, enterotablett, 20 mg, plastburk 250 tabletter.

### BMM Pharma AB

Naproxen BMM Pharma, suppositorium, 500 mg, tryckförpackning, 50 suppositorier.

Naproxen BMM Pharma, suppositorium, 500 mg, tryckförpackning, 10 suppositorier.

Naproxen BMM Pharma, tablett, 250 mg, plastburk, 25 tabletter.

Naproxen BMM Pharma, tablett, 250 mg, tryckförpackning, 50 × 1 tablett (endos).

Naproxen BMM Pharma, tablett, 500 mg, plastburk, 25 tabletter.

Naproxen BMM Pharma, tablett, 500 mg, plastburk, 100 tabletter.

### Novartis Sverige AB

Otrivin, nässpray, lösning, 1 mg/mL, plastflaska med doseringspump, 10 mL.

## Utträde ur förmånerna den 1 april 2011

### AstraZeneca Sverige

Xylocain, gel, 2 %, tub, 10 × 30 g.

**Merck Sharp och Dohme Sweden**

Temodal, kapsel, hård, 20 mg, glasburk, 20 kapslar.  
Temodal, kapsel, hård, 140 mg, glasburk, 20 kapslar.  
Temodal, kapsel, hård, 180 mg, glasburk, 20 kapslar.  
Temodal, kapsel, hård, 5 mg, glasburk, 20 kapslar.  
Temodal, kapsel, hård, 250 mg, glasburk, 20 kapslar.  
Temodal, kapsel, hård, 100 mg, glasburk, 20 kapslar.  
Temodal, kapsel, hård, 140 mg, glasburk, 5 kapslar.  
Temodal, kapsel, hård, 180 mg, glasburk, 5 kapslar.  
Temodal, kapsel, hård, 250 mg, glasburk, 5 kapslar.  
Temodal, kapsel, hård, 100 mg, glasburk, 5 kapslar.  
Temodal, kapsel, hård, 20 mg, glasburk, 5 kapslar.

**Pharmachim AB**

Aprovel, tablett, 75 mg, blister, 28 tabletter.  
Aprovel, tablett, 150 mg, blister, 98 tabletter.  
Aprovel, tablett, 150 mg, blister, 28 tabletter.  
Aprovel, tablett, 300 mg, blister, 28 tabletter.  
Aprovel, tablett, 300 mg, blister, 98 tabletter.  
CoAprovel, tablett, 150 mg/12,5 mg, blister, 28 tabletter.  
CoAprovel, tablett, 150 mg/12,5 mg, blister, 98 tabletter.  
CoAprovel, tablett, 300 mg/12,5 mg, blister, 28 tabletter.  
CoAprovel, tablett, 300 mg/12,5 mg, blister, 98 tabletter.

**Prenumerera på nyheter om tandvård och läkemedel via e-post och RSS**

Du kan prenumerera på nyheter om tandvård och läkemedel från TLV. Gå in på [www.tlv.se/nyhetsmejl](http://www.tlv.se/nyhetsmejl).

I en meny till vänster kan du välja att få beslut eller nyhetsbrev till din e-postadress, eller att prenumerera på nyheter via RSS. Det kostar dig ingenting och du kan självklart avsluta prenumerationen när du vill.

**De nya läkemedelsförmånerna****– ett produktinriktat system med två subventionsmöjligheter.**

- Generell subvention innebär att ett läkemedel är subventionerat för hela det godkända användningsområdet.
- Begränsad subvention innebär att ett läkemedel bara är subventionerat för ett visst användningsområde.

|  |  |
|--|--|
| Datum  | <h1>Uppgift om biverkning</h1> <p>Läkemedel, Naturläkemedel, Kosmetika/Hygienprodukter</p>   |
| Rapportörens namn                              |  |
| Titel  |  |
| Adress   |  |
| Telefon  |  |
| Biverkningens diagnos                          | Patient (efternamn, förnamn, personnummer) <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/> Man    <input type="checkbox"/> Kvinna</p> |
| Grundsjukdom                                   | Datum då biverkningen uppträdde  |
| Förlopp (eller kopia av epikris inkl. labdata) |  |

|   |   |
|---|---|
| <b>Följder av biverkan:</b>   | <b>Biverkan har medfört:</b>  |
| <input type="checkbox"/> Okänt <input type="checkbox"/> Ännu ej tillfrisknat <input type="checkbox"/> Patienten avled<br><input type="checkbox"/> Tillfrisknat utan men <input type="checkbox"/> Livshotande reaktion                      Dödsorsak:<br><input type="checkbox"/> Återställd med funktionsnedsättning                      Datum: | <input type="checkbox"/> Sjukhusvistelse <input type="checkbox"/> Förlängd sjukhusvistelse<br><input type="checkbox"/> Intensivvård <input type="checkbox"/> Sjukskrivning<br><input type="checkbox"/> Inget av ovanstående |

|   |   |                                       |
|---|---|---------------------------------------|
| <b>Upphörde reaktionen vid utsättning?</b>  | <b>Återkom reaktionen vid återinsättning?</b>   | <b>Tidigare läkemedelsreaktioner:</b> |
| <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Okänt<br><input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ej utsatt | <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Okänt<br><input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ej återinsatt |                                       |

| Misstänkt läkemedel/preparat<br>(för vacciner även batchnr.) | Läkemedelsform/likn |        | Dosering | Behandlingens varaktighet |        | Indikation<br>(om annan än grundsjukdom) |
|--|---------------------|--------|----------|---------------------------|--------|--|
|  | Form                | Styrka |          | Fr.o.m.                   | T.o.m. |  |
|  |                     |        |          |                           |        |  |
|  |                     |        |          |                           |        |  |
|  |                     |        |          |                           |        |  |
|  |                     |        |          |                           |        |  |

Övriga läkemedel/preparat  Inga andra läkemedel/preparat

|  |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |

|  |
|--|
| <b>Bilagor:</b><br><input type="checkbox"/> Journalanteckning <input type="checkbox"/> Lablista<br><input type="checkbox"/> Epikris <input type="checkbox"/> Läkemedelslista |
|--|

Blanketten insändes till regionalt biverkningscentrum. För adress, se Läkemedelsverkets webbplats [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) eller FASS.

## Vad skall rapporteras?

### \* Nya läkemedel

(se förteckning i FASS kapitel om biverkningar eller Information från Läkemedelsverket)

Alla misstänkta biverkningar förutom de som återfinns som "vanliga" i FASS-texten

### \* För **samtliga** läkemedel skall rapporteras misstänkta biverkningar som leder till:

- . Dödsfall
- . Livshotande tillstånd
- . Permanent skada eller långvarig funktionsnedsättning
- . Sjukhusvård eller förlängning därav
- . Nya oväntade biverkningar eller interaktioner
- . Biverkningar som tycks öka i frekvens eller allvarlighetsgrad

Däremot behöver banala biverkningar av äldre läkemedel inte rapporteras.

- Som biverkningar räknas vad gäller rapporteringskrav enligt EUs regler även förgiftningar med och missbruk av nya läkemedel.
- Samma rapporteringsregler gäller biverkningar av naturläkemedel och läkemedel anända till djur. För kosmetika/hygienprodukter är det önskvärt att nya eller allvarliga biverkningar rapporteras.

Rapportera redan vid **misstanke** om biverkning.

## Vem rapporterar?

Ansvaret för rapportering av biverkningar åligger den huvudman (såväl offentlig som privat) som bedriver verksamhet inom hälso- och sjukvården (LVFS 2001:12). I biverkningsregistret införs rapporter från läkare, tandläkare samt sjuksköterskor.

Vid frågor som gäller sjuksköterskornas rapportering av biverkningar, vänligen kontakta Regionalt Biverkningscentrum.

## Hur rapporterar man?

enklast genom att:

- blanketthuvudet på blanketten ifylles
- biverkningens art (diagnos) ifylles
- kopia medsändes på epikris/slutanteckning eller relevanta daganteckningar  
+ annan relevant information, ex laboratorielistor
- alternativt kan man skicka en epikris och kontakta regionalt centrum per telefon

## Vart skickas blanketten?

### Norra regionen

Län: AC, BD, Y och Z  
Biverkningsenheten  
Avd för klin farmakologi  
Norrlands Universitetssjukhus  
901 85 UMEÅ  
Tel 090-785 39 08  
Fax 090-12 04 30

[martin.backstrom@pharm.umu.se](mailto:martin.backstrom@pharm.umu.se)

### Stockholmsregionen Syd

Län AB och I  
Biverkningsenheten  
Avd för klin farmakologi  
Karolinska Univeritetssjukhuset  
/Huddinge  
141 86 STOCKHOLM  
Tel 08-585 811 80  
Fax 08-585 811 85

[biverkningsenheten@karolinska.se](mailto:biverkningsenheten@karolinska.se)

### Stockholmsregionen Norr

Län AB och I  
Biverkningsenheten  
Avd för klin farmakologi  
Karolinska Univeritetssjukhuset  
/Solna  
171 76 STOCKHOLM  
Tel 08-51773009  
Fax 08-517 715 33

[biverkningsenheten@karolinska.se](mailto:biverkningsenheten@karolinska.se)

### Uppsala/Örebro regionen

Län C, D, S, T, U, W och X  
Biverkningsenheten  
Avd för klin farmakologi  
Akademiska sjukhuset  
751 85 UPPSALA  
Tel 018-611 29 29  
Fax 018-611 42 01

[biverkningsavdelningen@akademiska.se](mailto:biverkningsavdelningen@akademiska.se)

### Västra regionen

Län N (Norra), O, P, R  
Biverkningsenheten  
Avd för klin farmakologi  
Sahlgrenska Universitetsjsh  
413 45 GÖTEBORG  
Tel 031-342 27 20  
Fax 031-82 67 23  
[biverkningsenheten@pharm.gu.se](mailto:biverkningsenheten@pharm.gu.se)

### Östra regionen

Län E, F och H  
Biverkningsenheten  
Avd för klin farmakologi  
Universitetssjukhuset  
581 85 LINKÖPING  
Tel 013-22 44 20  
Fax 013-10 41 95  
[biverkningsenheten@lio.se](mailto:biverkningsenheten@lio.se)

### Södra regionen

Län G,K,L,M,N (Södra)  
Biverkningsenheten  
Avd för klin farmakologi  
Skånes universitetssjukhus, Lund  
205 02 MALMÖ  
Tel 046-17 53 38  
Fax 046-211 19 87  
[biverkningsenheten.usil@skane.se](mailto:biverkningsenheten.usil@skane.se)

## Produkter som betraktas som kosmetika/hygienprodukter

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| Ansiktsmake-up                   | Nagelprodukter   |
| Bad- och duschprodukter          | Parfymprodukter  |
| Brun-utan-sol-produkter          | Puder  |
| Handdesinfektionsmedel           | Rakprodukter   |
| Hårborttagningsprodukter         | Rengöringsmedel för yrkesmässig användning (ej ytrensning) |
| Hårvårdsprodukter                | Skyddskrämer (barriärkrämer)                               |
| Hudkrämer och hudrengöringsmedel | Solskyddsprodukter   |
| Massagekrämer                    | Transpirationsmedel  |
| Munvårdsprodukter                |  |

Rapporterade uppgifter behandlas i ett register i enlighet med förordningen 2001:710 om biverkningsregister angående läkemedel hos Läkemedelsverket

Överväg om detta även bör anmälas till Läkemedelsförsäkringen (information: [www.lakemedelsforsakringen.nu](http://www.lakemedelsforsakringen.nu))

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| Datum                                 | UPPGIFT OM BIVERKNING HOS DJUR                   |
| Veterinärens namnteckning             | Behandlat djur (djurslag, ras, ålder, vikt, kön) |
| Veterinärens adress och telefonnummer | Djurägarens namn, adress och telefonnummer       |

| Biverkningens diagnos och datum då den uppträdde |                |        |          |                           |       |                             |
|--|----------------|--------|----------|---------------------------|-------|-----------------------------|
| Missstänkt läkemedel                             | Läkemedelsform |        | Dosering | Behandlingens varaktighet |       | Indikation för behandlingen |
|  | Form           | Styrka |          | Fr o m                    | T o m |                             |
|  |                |        |          |                           |       |                             |
|  |                |        |          |                           |       |                             |
|  |                |        |          |                           |       |                             |

Övriga läkemedel som använts

Inga andra läkemedel

|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |

FÖLJDER AV REAKTIONEN:

Tillfrisknat utan men

Ännu ej tillfrisknat

Återställd med funktionsnedsättning

Livshotande reaktion

Djuret avled

Datum:

Dödsorsak:

Förlopp (eller kopia av journalanteckning)

Blanketten insändes till:  
 BIVERKNINGSFUNKTIONEN  
 Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 UPPSALA  
 Fax: 018-54 85 66      Tel: 018-17 46 00

.....st blanketter rekvideras till ovanstående adress.

# B

## Tidigare utgivna nummer

### Nummer 1: 2011

**Behandlingsrekommendation:**

Läkemedelsbehandling av epilepsi.

**Monografier:**

Lucentis (ranibizumab)

Information från Läkemedelsverket 2011(22)1

### Nummer 6: 2010

**Behandlingsrekommendation:**

Smärtlindring i livets slutskede.

**Monografier:**

Ozurdex (dexametason)

Suiseng vet.

Information från Läkemedelsverket 2010(21)6

### Nummer 5: 2010

**Behandlingsrekommendationer:**

Diagnostik, behandling och uppföljning av akut mediaotit (AOM).

Behandling av huvudlöss.

**Monografier:**

Inga monografier i detta nummer.

Information från Läkemedelsverket 2010(21)5

### Supplement 1: 2010

**Behandlingsrekommendation:**

Medicinsk ledbehandling vid aseptisk/traumatisk artrit hos häst.

**Monografier:**

Inga monografier i detta nummer.

Information från Läkemedelsverket 2010(21)Supplement 1

### Nummer 4: 2010

**Behandlingsrekommendation:**

Ingen rekommendation i detta nummer.

**Monografier:**

Multaq (dronedaron)

Prolia (denosumab)

Victoza (liraglutid)

Information från Läkemedelsverket 2010(21)4

### Nummer 3: 2010

**Behandlingsrekommendation:**

Behandling med plasma och Solvent/Detergent-behandlad plasma.

**Monografier:**

Xerclear (aciklovir och hydrokortison)

Metacam (meloxicam) – ny indikation

Information från Läkemedelsverket 2010(21)3