

Läkemedelsterapi vid neurogen blåsfunktionsstörning hos barn

Anders Spångberg

Bakgrund

De nedre urinvägarnas funktion är att omvandla njurarnas kontinuerliga urinproduktion till en av viljan kontrollerad lagring och tömning. Urinblåsan och urinröret har alltså två funktionella faser: lagringsfasen och tömningsfasen.

Lagringsfasen styrs framför allt av det sympatiska nervsystemet. Det finns alfa-receptorer i blåshalsen och uretra som vid stimulation ökar sfinktrarnas kontraktion och uretrarycket. I blåsan finns det beta-receptorer som vid stimulation relaxerar blåsmuskeln. Den kliniska effekten av beta-stimulation är emellertid så liten att man inte använder sig av denna i praktiken.

Tömningsfasen styrs framför allt av parasympatikus. Acetylkolin är transmittorsubstansen som stimulerar kolinreceptorerna i blåsmuskeln till kontraktion. Det är mer oklart hur relaxationen i uretra går till. Sannolikt sker relaxationen främst genom att nervsignalerna som ger sfinkterkontraktion hämmas. Denna hämning sker då inte på receptornivå i uretra utan mer centralt i nervsystemet. Det finns kolinreceptorer i uretra vars funktion är oklar. En teori är att dessa ger kontraktion av långsgående fibrer under tömningsfasen och omvandlar uretra till ett kortare rör med större diameter.

Sympatiska och parasympatiska transmittorer och receptorer är de som har störst fysiologisk och farmakologisk betydelse. Förutom dessa finns det många andra substanser som visats påverka urinvägarnas funktion i experimentella situationer men den fysiologiska betydelsen av dessa substanser är oklar. ATP kontraherar detrusorn (Dumsday 1971). VIP har relaxerande effekt på detrusor och uretra. Substans P ökar detrusorkontraktionen. Morfin hämmar och naloxon förbättrar blåskontraktionen. Prostaglandiner och NO (Garcia-Pascual et al. 1991) påverkar också blåsmuskulaturen. Vissa biverkningar som t ex urinretention efter morfintillförsel kan förklaras av dessa effekter.

Farmakologisk behandling är till största delen verksamt genom effekt på receptorer i blåsa och urinrör. En del av preparatens effekter kan dock uppkomma genom påverkan på receptorer i CNS. Ett preparat som tros ha sin huvudsakliga effekt i CNS är duloxetin (Yentreve[®]) som förbättrar uretras lagringsfunktion och är registrerat för att användas vid kvinnlig

ansträngningsinkontinens. Det finns inga erfarenheter av att ge duloxetin till barn och denna substans kommer inte att beröras mer här.

Tömningsfasen

Förbättra blåsans tömningsfunktion

Blåstömningen skulle kunna förbättras genom att kontraktionen förstärks med kolinergika. De substanser som tidigare varit aktuella är framför allt karbacholin och bethanecol. Ingen av dessa är numera registrerad i Sverige. Preparatens effekter är blygsamma eftersom man får en tonusökning och inte en fasisk kontraktion. Borzykowski et al. (1982) fann i en jämförande studie att kontinensen förbättrades mer med ren intermitterent katetrisering (RIK) än med kompression + bethanecol.

Användningen av cholinesterashämmare (t ex synstigmin) är teoretiskt mer tilltalande eftersom man skulle kunna förstärka acetylcholinfrisättningen som sker vid en svag kontraktion, men även dessa preparat har liten effekt på blåstömningen. I praktiken kan inga farmaka konkurrera med den fullständiga blåstömning man får med RIK.

Förbättra urinrörets tömningsfunktion

Urinrörets tömningsfunktion kan förbättras med alfa-blockerare som minskar sfinktertonus i uretra. Tidigare använda oselektiva alfa-blockerare (phenoxybenzamin) och den mer selektiva prazosin kom aldrig i allmänt bruk p.g.a. biverkningar såsom asteni, hypotension och ortostatism. Senare har det framställts ett flertal selektiva alfa₁-blockerare (terazosin, doxazosin, alfuzosin, tamsulosin) som har ett gynnsammare biverkningsmönster. I en randomiserad studie på barn som inte hade neurogen blåsrubbning var alfa-blockerare marginellt bättre än placebo (Kramer et al., 2005). I en okontrollerad studie som undersökte barn med och utan neurogen rubbning tolererades alfablokaden bra och man fick en viss förbättring av tömningen (Austin et al., 1999).

Ett annat sätt att påverka uretraresistansen är att använda diazepam eller baclofen med angreppspunkt på den tvärstrimmiga muskulaturen runt uretra. Även denna typ av behandling har mest använts på barn utan neurogen sjukdom (Firlit et al., 1978, Seruca, 1989).

För båda behandlingsprinciperna i detta avsnitt gäller att man i praktiken inte använder dem vid neurogen blåsfunktionsrubbning. Den fullständiga blåstömning man får med RIK är att föredra.

Lagringsfasen

Förbättra blåsans lagringsfunktion

De patofysiologiska problem man vill påverka är förhöjt detrusortryck under påfyllnad, dvs låg compliance, detrusorhyperreflexi och liten blåskapacitet. Problemen är störst när man har en kombination av liten blåskapacitet och antingen låg compliance eller hyperreflexi. Föreligger stor resturin förbättras blåsans lagringsförmåga av RIK som enda åtgärd genom att den funktionella kapaciteten ökar (Diokno et al. 1983; Geraniotis et al. 1988). Ofta måste man emellertid använda kombinationer av RIK och farmaka (Homsy et al. 1985; Kasabian et al. 1992).

Den vanligaste indikationen för farmakologisk behandling av personer med ryggmärgsbräck är låg compliance eller hyperreflexi och den behandlingsprincip som används är kolinerger inhibition med antimuskarina substanser. Det preparat som har använts mest vid behandlingen av barn är oxybutynin. Oxybutynin finns i tabletter på 5 mg. Enligt FASS bör barn ha fyllt 5 år innan medicinering påbörjas. Doseringen är från 1/2 tablett x 2 till 1 tablett x 3.

Ingen randomiserad studie med oxybutynin på barn hittades vid genomgången. Franco et al. (2005) jämförde vanliga tabletter, långverkande tabletter och oral lösning på barn med neurogen blåsrubbning och fann att alla beredningarna var effektiva. I två liknande studier på barn fann Youdim et al. (2002) och van Arendonk et al. (2006) att långverkande tabletter fungerade bättre än de vanliga. I en fallserie fann man att oxybutynin tolererades bra även i åldrar < 1 år (Luque Mialdea et al., 2005). Långverkande tabletter finns registrerade i Sverige men tillhandahålls ej av apoteket (mars 2007).

Biverkningarna av oxybutynin är antikolinerga, men framför allt rör det sig om centralnervösa effekter (yrsel, dubbelseende, trötthet) och i mindre grad perifera (muntorrhet, ackommodationsproblem, pulsstegring). I en icke-randomiserad kontrollerad studie på barn utan neurologisk sjukdom undersökte Sommer et al. (2005) om barnen fick kognitiv påverkan av oxybutynin. Man kunde inte påvisa sådan påverkan, men barn vars föräldrar valt behandling med oxybutynin hade lägre kognitiv nivå än de som fick beteendeterapi.

Eftersom de flesta personer med ryggmärgsbräck använder RIK kan man som alternativ till peroral medicinering använda intravesikal instillation av oxybutynin. Med denna administreringsform kan man få bättre effekt och mindre biverkningar. En stor del av instillerad substans absorberas till systemcirkulationen och den kliniska effekten är en kombination av direkt lokal effekt och en in-direkt effekt via blodcirkulationen. Biverkningar med kognitiv påverkan har setts efter intravesikal instillation (Ferrara et al., 2001). Med intravesikal instillation finns det erfarenheter av oxybutynin ned till åldrarna under ett år.

Intravesikalt ges vanligen 0,05 - 0,1 mg/kg 2 - 3 gånger dagligen (max 0,2 mg/kg/dygn). För intrevesikalt bruk finns en av Apoteksbolaget tillverkad lösning Oxybutynin 0,25 mg/ml och 0,5 mg/ml. Vid instillation och dosberäkning behöver man ta hänsyn till volymen i kateter och kopplingsstycken. Det är viktigt att substansen blir kvar i blåsan tillräckligt lång tid, mer än två timmar. Vid läckage eller tidig tappning minskar effekten. Lösning i öppnad förpackning bör ej användas efter mer än ett dygn. En del personer tycks få ökad infektionstendens under behandling trots fullständig tömning, andra minskad. Man bör vara observant på eventuell ökning av infektionsfrekvensen och vid behov kontrollera RIK- och instillationsteknik. (Hehir och Fitzpatrick 1985, Greenfield och Fera 1991, Madersbacher och Knoll 1995, Painter et al. 1996, Kaplinski et al. 1996).

Oxybutynin kan också administreras transdermalt eller rektalt. Fördelen är att man undviker första passage-nedbrytning i tarmvägg och lever och därmed biverkningar orsakade av metaboliter. I Sverige finns plåster registrerat, men behandling av barn rekommenderas inte eftersom plåstret inte testats på denna patientgrupp.

Tolterodin (Detrusitol[®]) rekommenderas inte till barn enligt FASS, men eftersom det nu finns studier på barn har användningen hos barn ökat. Doseringen är 2 eller 4 mg per dygn motsvarande 0,1 mg/kg kroppsvikt. Kortverkande tabletter med två och långverkande tabletter med ett doseringstillfälle per dygn finns. Endast en studie av tolterodin på barn hittades vid genomgången. I studier på barn utan neurologisk sjukdom var tolterodin inte signifikant bättre än placebo, möjligen beroende på för låg dos (Nijman et al., 2005). Endast en studie med tolterodin på barn med neurogen blåsrubbning finns publicerad (Goessl et al., 2000). Studien visade bättre tolerans för tolterodin än oxybutynin. Samma resultat gav en kontrollerad, icke-randomiserad studie på barn utan neurologisk sjukdom (Kilic et al., 2006) och i två okontrollerade studier (Bolduc et al., 2003; Yucel et al., 2005). Ytterligare en kontrollerad, icke-randomiserad studie på barn med icke-neurogen blåsrubbning visade att långverkande oxybutynin var något mer effektivt än långverkande tolterodin som i sin tur var något mer effektivt än kortverkande tolterodin (Reinberg et al., 2003). Ett flertal okontrollerade studier på barn med icke-neurogen blåsrubbning har påvisat effekt av tolterodin (Munding et al., 2001; Hjälmsås et al., 2001; Boldue et al., 2003; Raes et al., 2004; Ayan et al., 2005).

I Sverige har nyligen solifenacin och darifenacin registrerats. Enligt studier på vuxna bedöms dessa preparat vara ungefär likvärdiga med tolterodin. Dessa preparat rekommenderas inte till barn eftersom erfarenhet saknas. Fesoterodin (Toviaz[®]), också helt nyligen registrerat, anses något mer effektivt än tolterodin, men är ännu inte heller prövat på barn.

Trospium klorid är inte registrerat i Sverige men för detta preparat finns det en randomiserad studie på barn med icke-neurogen blåsrubbning som visar att doserna 10 – 25 mg/dygn är effektivare än placebo (Lopez Pereira et al.,

2003). Propiverin hydroklorid är ytterligare ett antikolinergikum som inte är registrerat i Sverige men som i två okontrollerade fallserier visats vara effektivt vid neurogen detrusoröveraktivitet (Schulte-Baukloh et al., 2006; Grigoleit et al., 2006).

En nyare behandlingsmetod för att behandla överaktiv detrusor och eventuellt också låg compliance är injektion av botulinumtoxin i blåsväggen. Denna metod är effektivare än antikolinergika. Injektionerna görs i samband med cystoskopi och metoden beskrivs i kirurgikapitlet.

Vid förhöjt detrusortryck under lagringsfasen (stel blåsa - låg compliance) och/eller förhöjt detrusortryck vid tömningsfasen >40 cm H₂O finns risk för njurskada (McGuire et al., 1981; 1983). Ett sätt att minska trycket i blåsan och risken för njurskada är att sänka tömningstrycket med alfablokad. Schulte-Baukloh et al. (2002) sänkte tömningstrycket med i genomsnitt 24 cm H₂O med 2,5 – 7,5 mg alfuzosin per dygn. I praktiken förkortar man hellre tappningsintervallen eftersom inkontinensen bör öka när man minskar uretratrycket.

Sammanfattningsvis finns det svag evidens för att oxybutynin och tolterodin är effektiva vid behandling av blåsfunktionsrubbnings hos barn. Oxybutynin har dokumentation för behandling av neurogen blåsrubbnings men tolterodin har nästan enbart studerats vid icke-neurogen överaktivitet. Barn < 1 år har behandlats med oxybutynin och tolterodin har använts ned till åldrarna 3-5 år (c:a 20 kg kroppsvikt). Effekterna är att antalet inkontinensepisoder minskar, blåskapaciteten ökar och att detrusortrycket och överaktivitet vid fyllning minskar. Det finns svag evidens för att tolterodin har mindre biverkningar vid samma effekt på blåsan. Trospium och propiverin har visats ha effekt vid behandling av barn men är inte registrerade i Sverige.

Förbättra urinrörets lagringsfunktion

Lågt uretratryck och försämrad sfinkterfunktion är vanligt hos personer med ryggmärgsbråck. Besvären yttrar sig oftast som ansträngningsinkontinens vid fylld blåsa men det innebär eventuellt också försämrad förmåga att hålla emot trängningar. Om patienten har resturin och enbart inkontinens vid nästan full blåsa försvinner inkontinensen oftast om man börjar med RIK eller ökar antalet tappningar per dygn.

I de fall tendensen till ansträngningsinkontinens är mer uttalad har man ofta nytta av alfa-stimulering. Det preparat som finns registrerat i Sverige och som inte innehåller antihistamin är phenylpropanolamin (Rinexin[®]). Detta kan ges i dosen 50 - 100 mg x 2. Biverkningar förekommer med humörpåverkan. I en cross-overstudie av Åmark och Beck (1992) minskade inkontinensen men den upphörde inte helt. Det gav också en minskad detrusoröveraktivitet.

Efedrin är inte registrerat i Sverige men kan tillverkas av Apoteksbolaget. I fallserier har man visat effekt på kontinenten (Herrlinger och Schrott, 1978; Jimenez et al., 1987; Holland et al., 1997).)

Uppföljning

Hur behandlingen ska utvärderas beror delvis på indikationen för behandling. Den grupp som har störst risk för irreversibel skada är de som har låg compliance med höga fyllnadstryck och risk för njurskada. I dessa fall är det viktigt att utvärdera den farmakologiska effekten med cystometrier så att man vet att fyllnadstrycken förbättrats till acceptabla nivåer. Vid otillräcklig effekt behöver kirurgisk behandling övervägas.

Om behandlingsindikationen är att höja livskvaliteten genom att behandla hyperreflexi eller låga uretratriktryck väger patientens åsikt om behandlingseffekten tungt, men även i dessa fall kan man ha nytta av en mer objektiv utvärdering med cystometri och blöjvägning för att ändra dosering eller föreslå andra åtgärder.

Vid utsättandet av antikolinergika återkommer hyperreflexin och behandlingen måste alltså fortsättas under mycket lång tid och eventuellt permanent (Ab et al., 2004).

Rekommendation

- Behandling med blåsfarmaka hos barn och ungdomar ska alltid ske i samarbete med neuropedatriker, eftersom biverkningsprofilen kan simulera t.ex. shuntfunktion.

Skicka gärna synpunkter och förbättringsförslag till redaktörerna/
ingrid.b.olsson@vgregion.se inför kommande revideringar.

Referenser

Ab E, Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong TP (2004): Detrusor overactivity in spina bifida: how long does it need to be treated? *Neurourol Urodyn* 23: 685-8.

Austin PF, Homsy YL, Masel JL, Cain MP, Casale AJ, Rink RC (1999): Alfa-adrenergic blockade in children with neuropathic and nonneuropathic voiding dysfunction. *J Urol* 162: 1064-7.

Ayan S, Kaya K, Topsakal K, Kilicarslan H, Gokce G, Gultekin Y (2005): Efficacy of tolterodine as first-line treatment for non-neurogenic voiding dysfunction in children. *BJU Int* 96: 411-4.

Baskin LS, Kogan BA, Benard F (1990): Treatment of infants with neurogenic bladder dysfunction using anticholinergic drugs and intermittent catheterization. *Br J Urol* 66: 532-4.

Bolduc S, Upadhyay J, Payton J, Bagli DJ, McLorie GA, Khory AE, Farhat W (2003): The use of tolterodine in children after oxybutynin failure. *BJU Int* 91: 398-401.

Borzykowski M, Mundy AR, Neville BG, Park L, Kinder CH, Joyce MR, Chantler C, Haycock GB (1982): Neuropathic vesicourethral dysfunction in children. A trial comparing clean intermittent catheterisation with manual compression combined with drug treatment. *Br J Urol* 54: 641-4.

Diokno AC, Sonda LP, Hollander JB, Lapidus J (1983): Fate of patients started on clean intermittent self-catheterization therapy 10 years ago. *J Urol* 129: 1120-2.

Dumsday B (1971): Atropine-resistance of the urinary bladder innervation. *J Pharmacol* 23: 222-5.

Ferrara P, D'Aleo CM, Tarquini E, Salvatore S, Salvaggio E (2001): Side-effects of oral or intravesical oxybutynin chloride in children with spina bifida. *BJU Int* 87: 674-8.

Firlit CF, Smey P, King LR (1978): Micturition urodynamic flow studies in children. *J Urol* 119: 250-3.

Franco I, Horowitz M, Grady R, Adams RC, de Jong TP, Lindert K, Albrecht D (2005): Efficacy and safety of oxybutynin in children with detrusor hyperreflexia secondary to neurogenic bladder dysfunction. *J Urol* 173: 221-5.

Garcia-Pascual A, Costa G, Garcia-Sacristan A, Andersson KE (1991): Relaxation of sheep urethral muscle induced by electrical stimulation of nerves. Involvement of nitric oxide. *Acta Physiol Scand* 141: 531.

Geraniotis E, Koff SA, Enrile B (1988): The prophylactic use of clean intermittent catheterization in the treatment of infants and young children with myelomeningocele and neurogenic bladder dysfunction. *J Urol* 139: 85-6.

Goessl C, Sauter T, Michael T, Berge B, Staehler M, Miller K (2000): Efficacy and tolerability of tolterodine in children with detrusor hyperreflexia. *Urology* 55: 414-6.

Greenfield SP, Fera M (1991): The use of intravesical oxybutynin chloride in children with neurogenic bladder. *J Urol* 146: 532-4.

Grigoleit U, Murtz G, Laschke S, Schuldt M, Goepel M, Kramer G, Stohrer M (2006): Efficacy, tolerability and safety of propiverine hydrochloride in children and adolescents with congenital or traumatic neurogenic detrusor overactivity – a retrospective study. *Eur Urol* 49: 1114-20, discussion 1120-1.

Hehir M, Fitzpatrick JM (1985): Oxybutynin and the prevention of urinary incontinence in spina bifida. *Eur Urol* 11: 254-6.

Herrlinger A, Schott KM (1978): The pharmacological treatment of the incontinent neurogenic bladder. *Urologe A* 17: 349-52.

Hjalmas K, Hellstrom AL, Mogren K, Lackgren G, Stenberg A (2001): The overactive bladder in children: a potential future indication for tolterodine. *BJU Int* 87: 569-74.

Holland AJ, King PA, Chauvel PJ, O'Neill MK, McKnight DL, Barker AP (1997): Intravesical therapy for the treatment of neurogenic bladder in children. *Aust N Z J Surg* 67: 731-3.

Homsy YL, Nsouli H, Hamburger B, Laberge I, Schick E (1985): Effects of oxybutynin on vesicourethral reflux in children. *J Urol* 134: 1168-71.

Jimenez J, Arruebarrena D, Rodrigues J, Urbietta MA, Arriola M, Areses R (1987): Combination of drugs and clean intermittent catheterisation in the treatment of neurogenic bladder. Effect on continence. *An Esp Pediatr* 27: 343-6.

Kaplinsky R, Greenfield S, Wan J, Fera M (1996): Expanded followup of oxybutynin chloride use in children with neurogenic bladder. *J Urol* 156: 753-6.

Kasabian NG, Bauer SB, Dyro FM, Colodny AH, Mandell J et al. (1992): The prophylactic value of clean intermittent catheterization and anticholinergic medication in newborns and infants with myelodysplasia at risk of developing urinary tract deterioration. *Am J Dis Child* 146: 840-3.

Kilic N, Balkan E, Akgoz S, Sen N, Dogruyol H (2006): Comparison of the effectiveness and side-effects of tolterodine and oxybutynin in children with detrusor instability. *Int J Urol* 13: 105-8.

Kramer SA, Rathbun SR, Elkins D, Karnes RJ, Husmann DA (2005): Double-blind placebo controlled study of alpha-adrenergic receptor antagonist (doxazosin) for treatment of voiding dysfunction in the pediatric population. *J Urol* 173: 2121-4, discussion 2124.

Lopez Pereira P, Miguelez C, Caffarati J, Estornell F, Anguera A (2003): Trospium chloride for the treatment of detrusor instability in children. *J Urol* 170: 1978-81.

Luque Mialdea R, Martin-Crespo R, Hernandez E, Sanchez O, Canizo A, Fernandez A, Aparicio C, Blanco T, Cebrian J (2005): Use of oral anticholinergic therapy in children under 1 years of age with high risk bladder. *Cir Pediatr* 18: 3-7.

Madersbacher H, Knoll M (1995): Intravesical application of oxybutynine: Mode of action in controlling detrusor hyperreflexia. *Eur Urol* 28: 340-4.

McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM (1981): Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol* 126: 205-9.

McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA (1983): Upper urinary tract deterioration in patients with myelodysplasia and detrusor hypertonia: a followup study. *J Urol* 129: 823-6.

Munding M, Wessells H, Thornberry B, Riden D (2001): Use of tolterodine in children with dysfunctional voiding: an initial report. *J Urol* 165: 926-8.

Nijman RJ, Borgstein NG, Ellsworth P, Djurhuus JC (2005): Tolterodine treatment for children with symptoms of urinary urge incontinence suggestive of detrusor overactivity: results from 2 randomized, placebo controlled trials. *J Urol* 173: 1334-9, discussion 1064.

Painter LA, Vates TS, Bukowski TP, Fleming P, Freedman AL et al. (1996): Longterm intravesical oxybutynin chloride therapy in children with myelodysplasia. *J Urol* 156: 1459-62.

Raes A, Hoebeke P, Segaeert I, van Laecke E, Dehoorne J, Vande Walle J (2004): Retrospective analysis of efficacy and tolerability of tolterodine in children with overactive bladder. *Eur Urol* 45: 240-4.

Reinberg Y, Crocker J, Wolpert J, Vandersteen D (2003): Therapeutic efficacy of extended release oxybutynin chloride, and immediate release and long acting tolterodine tartrate in children with diurnal urinary incontinence. *J Urol* 169: 317-9, discussion 170:928.

Schulte-Baukloh H, Michael T, Miller K, Knispel HH (2002): Alfuzosin in the treatment of high leak-point pressure in children with neurogenic bladder. *BJU Int* 90: 716-20.

Schulte-Baukloh H, Murtz G, Henne T, Michael T, Miler K, Knispel HH (2006): Urodynamic effects of propiverine hydrochloride in children with neurogenic detrusor overactivity: a prospective analysis. *BJU Int* 97: 355-8.

Seruca H (1989): Vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective study. *J Urol* 142: 494-8, discussion 501.

Sommer BR, O'Hara R, Askari N, Kraemer HC, Kennedy WA 2nd (2005): The effect of oxybutynin treatment on cognition in children with diurnal incontinence. *J Urol* 173: 2125-7.

Van Arendonk KJ, Knudson MJ, Austin JC, Cooper CS (2006): Improved efficacy of extended release oxybutynin in children with persistent daytime urinary incontinence converted from regular oxybutynin. *Urology* 68: 862-5.

Youdim K, Kogan BA (2002): Preliminary study of the safety and efficacy of extended-release oxybutynin in children. *Urology* 59: 428-32.

Yucel S, Akkaya E, Guntekin E, Kukul E, Danisman A, Akman S, Baykara M (2005): Should we switch over to tolterodine in every child with non-neurogenic daytime urinary incontinence in whom oxybutynin failed? *Urology* 65: 369-73.

Åmark P, Beck O (1992): Effect of phenylpropanolamine on incontinence in children with neurogenic bladders. *Acta Paediatr* 81:345-50.