

EFFEKTIV BEHANDLING MED FÅ BIVERKNINGAR

Intravesikal behandling med oxybutyninhydroklorid har god effekt på patienter med neurogen blåsstörning avseende inkontinens, detrusorinstabilitet, blåstryck och blåsvolym. Substansen resorberas från blåsan men anmärkningsvärt få biverkningar, huvudsakligen av antikolinerg natur, har rapporterats.

Ett observandum är urinvägsinfektion som komplikation.

Myelomeningocele ger så gott som alltid upphov till neurogen blåsrubbing med varierande bild. Högriskpatienter avseende komplikationer från övre urinvägarna är barn med hyperaktiv detrusor och höga blåstryck, ofta kopplat till olika grad av detrusorsfinkterdysenergi. Blåstömningssvårigheter ger upphov till infektionsproblematik med åtföljande risk för njurskador, och inkontinens är ett vanligt problem som leder till sociala konsekvenser.

När ren intermitterande kateterisering introducerades som blåstömningssmetod under 1970-talet innebar det en avgörande vändning i positiv riktning vad gäller den urologiska situationen för barn med ryggmärgsbräck. Man har också försökt använda sig av olika farmaka, vilka kan indelas i fyra huvudgrupper: antikolinergika som dämpar detrusorn, kolinergika som ökar detru-

sorkontraktibiliteten, alfaadrenerga blockerare som reducerar motståndet i blåshalsen samt alfaadrenerga stimulerare för att öka motståndet i sfinkter och blåshals [1, 2]. En del preparat har haft blandad verkningsmekanism. Det gäller t ex terodilin, ett preparat vi använde ganska mycket med god effekt på barn med neurogen blåsrubbing tills det drogs in oktober 1992 på grund av biverkningar [1, 2].

Oxybutyninbehandling

De senaste 20 åren har många studier publicerats som visar goda behandlingseffekter med oxybutynin på patienter med neurogen blåsstörning. Detta preparat har man i Sverige kunnat skriva ut på licens under namnen Ditropan och Dridase. I februari 1996 registrerades Ditropan som nytt preparat.

Oxybutyninhydroklorid har direkt relaxerande effekt på detrusormuskeln, en viss lokalanestetisk effekt samt en måttlig antikolinerg effekt. Efter peroral administration absorberas oxybutynin snabbt från duodenum och övre delarna av ileum samt metaboliseras så gott som fullständigt i levern, vilket resulterar i att en mycket liten del av ursprungssubstansen återfinns i blodet. Däremot kan man påvisa metaboliter, varav huvudmetaboliten utgörs av desetyloxybutynin med liknande effekt.

Toppkoncentrationen nås efter 45 minuter, halveringstiden varierar från 1,5 till 3 timmar. Oxybutynin binds i över 80 procent till plasmaalbumin och distribueras genom hela kroppen men återfinns i mycket små mängder i centrala nervsystemet. Man har uppskattat att endast 0,01 procent av dosen når likvor. De flesta biverkningar som beskrivits är dosrelaterade och av antikolinerg art – muntorrhet, förstoppning, ackommodationssvårigheter, miktionssvårigheter. Illamående, bukbesvär och ansiktsflush har också förekommit [3].

Instillation i blåsan

Allt fler rapporter publiceras kring användningen av oxybutynin intravesikalt [4-11], där avsikten är att utnyttja preparatets effekt optimalt i målorganet med mindre risk för biverkningar. Substansen resorberas emellertid snabbt ef-

ter intravesikal administration och ger till och med högre plasmakoncentrationer än efter oralt intag. Trots detta saknas i stort sett systembiverkningar [4, 7].

I en studie av Massad på åtta barn med myelomeningocele fanns mätbart oxybutynin i plasma hos samtliga barn ända upp till åtta timmar efter instillationen i blåsan. Avsaknaden av systemiska biverkningar, trots höga plasmakoncentrationer efter intravesikal administration jämfört med efter oralt intag, förmodar man bero på olika metabolism med metabolitutlösta biverkningar efter oral administration [7].

Skyddseffekt vid höga doser

Vid djurförsök har intravesikalt oxybutynin inte givit några hållpunkter för mukosa- eller blåsväggsförändringar [12]. Bonneys undersökningar på råttor 1993 antyder till och med en viss skyddseffekt för kateteriseringspåverkan och infektion när man gett höga doser. Ett vanligt sätt att administrera oxybutynin har varit att lösa upp krossade tabletter i vatten eller koksaltlösning. Histologiska studier tyder dock på risk för allergiska reaktioner vid detta förfaringssätt [13]. Ultraljudsundersökningar 30-120 minuter efter instillation med krossad tablett har gett upphov till »snöstormsliknande» bild av partiklar som långsamt sedimenterar ner till en klump på blåsbotten [14].

Flera rapporter visar goda effekter i form av ökad blåsvolym, förbättrad eftergivlighet, sänkta blåstryck [4-8, 10, 11, 15] samt ökad kontinens [7, 9]. Biverkningar har varit försumbara när substansen instillerats intravesikalt [6-10]. Madesbacher [6] visade kvarstående effekt på blåstryck och kontinens för merparten av patienterna sex timmar efter instillationen.

Erfarenheter från Västerbotten

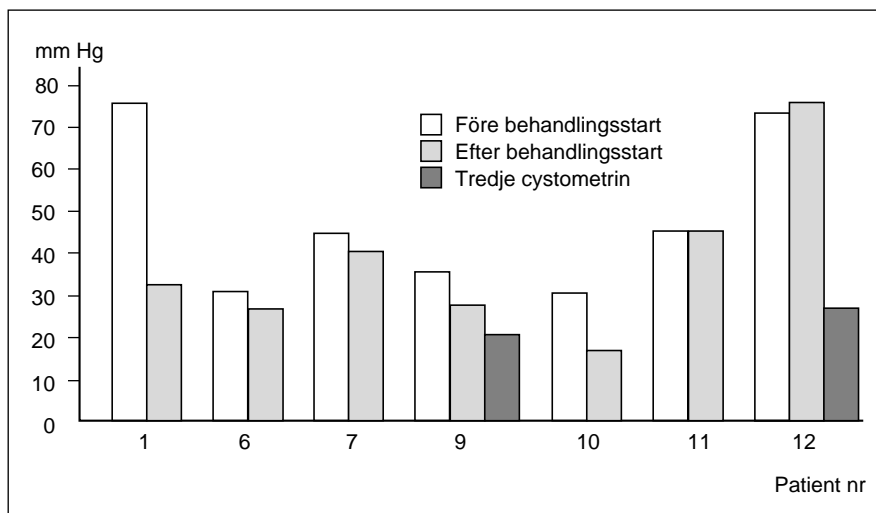
Genom tillmötesgående från Apoteksbolagets produktionsenhet i Umeå har vi fått möjlighet att på recept utan licens skriva ut steril lösning av oxybutyninhydroklorid, vilken bereds ex tempore och tillhandahålls i injektionsflaskor. Koncentrationen har varit 0,5 mg

Författare

MONIKA VON ZWEIGBERGK
överläkare, barn- och ungdomsmedicinska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

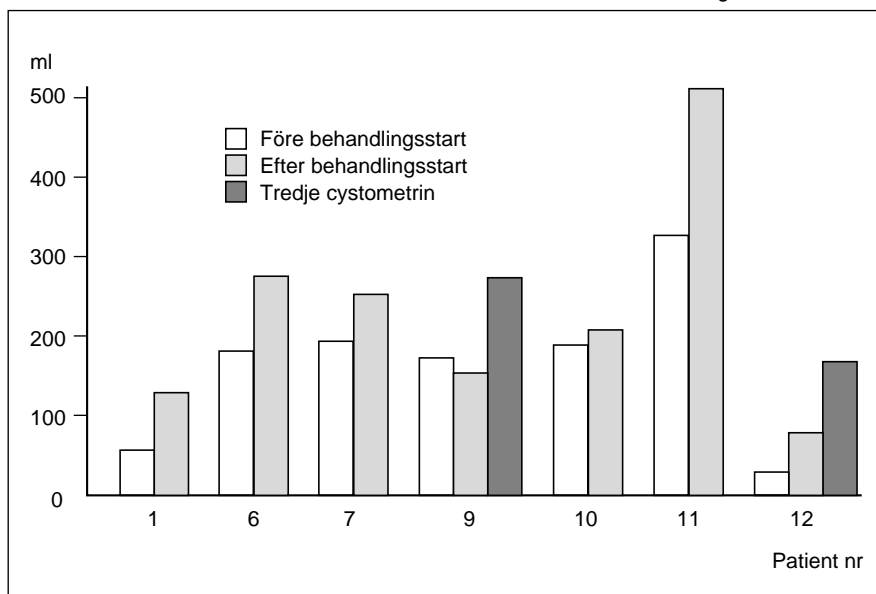
BARBRO NORDIN
sjuksköterska

SIV JONSSON
sjuksköterska; samtliga Kolbäckens habilitering, Umeå.



Figur 1. Blåstryck vid cystometri mätt i mm Hg före och efter behandlingsstart.

Figur 2. Volym vid cystometri mätt i ml före och efter behandlingsstart.



oxybutynin/ml och injektionsflaskorna har innehållit uträknad dygns mängd. Förvarad i kylskåp har lösningen en hållbarhet på tre månader.

Vi har prövat blåsinstillation med oxybutynin på tolv barn med ryggmärgsbråck, sex pojkar och sex flickor i åldrarna 2–15 år (M=8,2 år). Efter att blåsan tömtes via kateter har oxybutynin administrerats genom katetern. Doseringen har vanligen varit 0,1 mg/kg kroppsvikt och dygn uppdelad i 1–3 doser dagligen. En patient avbröt på grund av biverkningar. På dosen 0,05 mg/kg/dygn förekom inga biverkningar, men god effekt erhöles vanligtvis. För en patient uteblev effekten och dosen höjdes till 0,15 mg/kg/dygn, vilket gav en mycket god effekt.

Indikationer för behandling har varit höga blåstryck hos tre patienter, bilateral reflux grad 4–5 hos en patient med instabil detrusor, högt blåstryck hos ensidigt refluxopererad patient med ny-

tillkommen reflux på andra sidan. På sju barn har indikation för behandling varit inkontinens. En cystometriundersökning var gjord inom det närmaste halvåret före behandlingsstart och ny cystometri gjordes 3–6 månader efter behandlingsstart för utvärdering. Vi strävade efter att få cystometrin gjord cirka 1 timme efter oxybutynininstillationen. Behandlingen utvärderades också halvårsvis via habiliteringssjuksköterskorna enligt ett frågeformulär där den subjektiva upplevelsen och eventuella biverkningar noterades. Fyra barn har avbrutit behandlingen av olika anledningar (biverkningar, utebliven effekt).

Resultat

Åtta barn ansågs torrare med behandlingen, kontinenseffekten kom snabbt. Sju barn genomgick cystometri före och efter inledd behandling, en signifikant sänkning av blåstrycket ägde

rum ($T(6) = 2,52$, $P < 0,05$) (se Figur 1). Endast ett barn hade inte lägre blåstryck vid den uppföljande cystometrin och barnet hade ingen spontan detrusoraktivitet på cystometrin före behandlingsstart. Samtliga barn som genomgått cystometri hade större blåsvolym vid uppföljande undersökning ($T(6) = 4,59$, $P < 0,004$) (se Figur 2).

En flicka hade tidigt höga blåstryck. Med oxybutynin i dosen 0,1 mg/kg/dygn fördelad på tre doser märktes föga effekt men med en något högre dos fick vi en mycket gynnsam effekt vad gäller hyperaktiv detrusor och blåstryck (se Figur 3). På en flicka med ny-tillkommen reflux grad 2 hade refluxen försvunnit vid uppföljande miktionsuretrocytografi, förutom att blåstrycket sjunkit.

Biverkningar/komplikationer

Två patienter upplevde initialt förstämning direkt efter instillationen. För en pojke medförde den psykiska påverkan att vi sänkte dosen, varefter behandlingen förlöpte utan biverkningar men med gynnsam effekt på läckaget. Två patienter upplevde smärta eller sveda i urinblåsan efter instillation, båda patienterna avbröt behandlingen.

Två patienter som varit infektionsfria under många år fick urinvägsinfektion i anslutning till den påbörjade behandlingen med oxybutynininstillation. Den ena hade tecken på cystopyelit med hög feber, den andra hade cystitliknande besvär. Båda patienterna avbröt behandlingen.

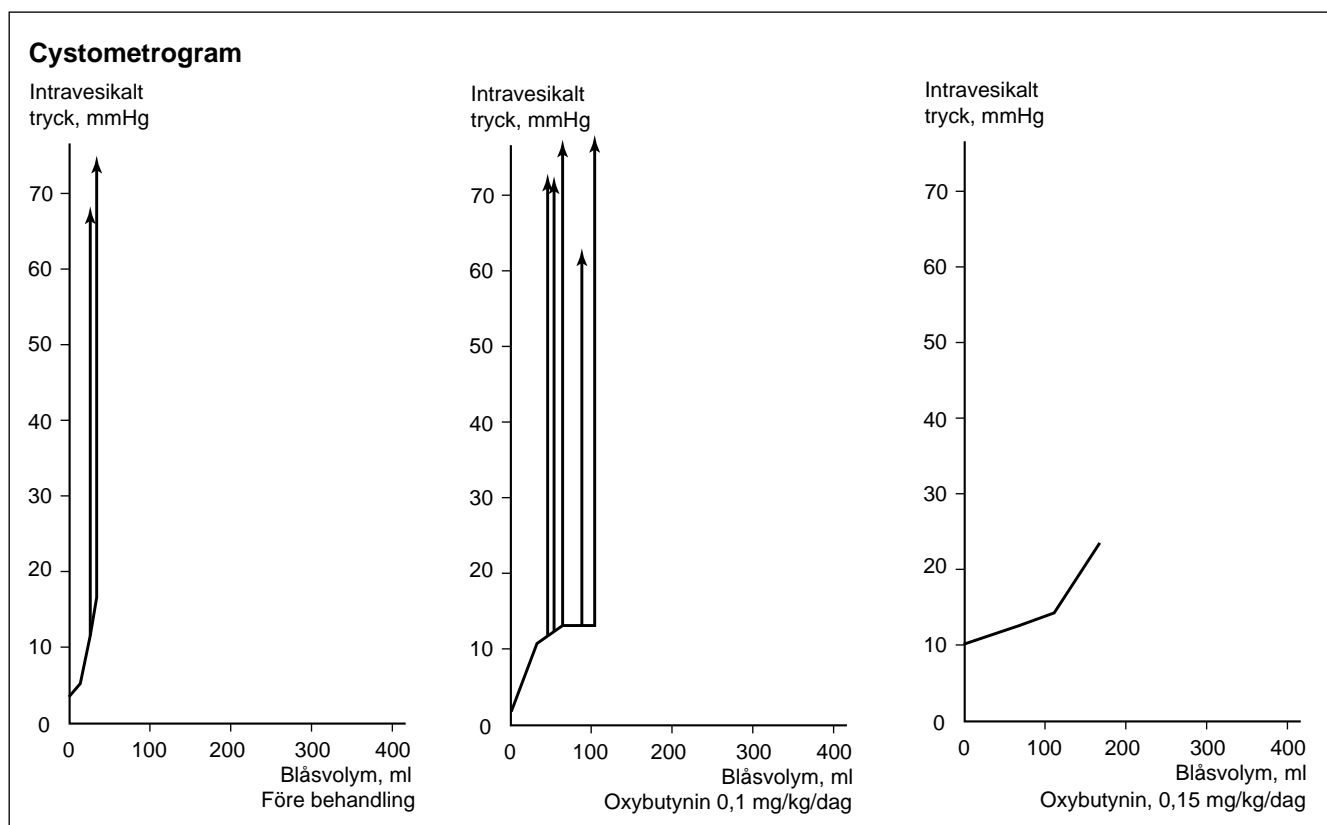
En patient fick ökad sfinktertonus i anus vilket medförde besvär att tömma tarmen. Två patienter uppgav besvärlig förstoppning som biverkning, vilket tacklades med lavemangsregim varefter familjerna ville fortsätta behandlingen. En pojke som använt oxybutynin drygt ett år blev blötare igen men efter en månads uppehåll återkom behandlingseffekten.

Sammanfattning

Många studier har på senare tid visat god effekt på patienter med neurogen blåsstörning avseende inkontinens, detrusoraktivitet, blåstryck, blåsvolym och även vesikoureteral reflux [16] efter behandling med oxybutyninhydroklorid intravesikalt. Anmärkningsvärt få biverkningar har noterats trots att man har bevis för att substansen resorberas från blåsan.

I vårt material bekräftas klar effekt vad gäller blåstryck och blåsvolym, i cystometrogrammen ser man en tydlig dämpning av detrusoraktiviteten (se Figur 3) och merparten av patienterna blir mindre inkontinenta. En flicka har botats från sin vesikoureterala reflux. Vi har dock noterat en del biverkningar

ANNONS



Figur 3. Cystometriundersökningar, utförda på flicka född 1990, vid kliniskt fysikaliska laboratoriet, Norrlands Universitetssjukhus.

som i några fall också medfört behandlingsavbrott.

Sambandet mellan oxybutynin och urinvägsinfektion har nyligen aktualiserats av Ingela Bollgren i föredrag på Barnläkarföreningens möte i januari 1996 (sektionen för pediatrik nefrologi), som berörde i övrigt friska barn med enures som behandlats med oxybutynin per os. En eventuellt ökad infektionsrisk hänger sannolikt ihop med att patienten får en lugnare blåsa, blir torrare och tömmer blåsan slarvigare. Övriga biverkningar har varit lindriga, i några fall övergående och dosrelaterade eller har gått att åtgärda.

För närmare information om behandlingen inklusive praktisk handläggning kan examensarbete av Barbro Nordin beställas (Kolbäckens habilitering, Kandidatvägen 31-33, 907 33 Umeå).

Referenser

1. Borzyskokowski M. Management of neuro-pathic bladder in childhood. *Dev Med Child Neurol* 1984; 26: 401-4.
2. Andersson KE. Current concepts in the treatment of disorders of micturition. *Drugs* 1988; 35: 477-94.
3. Dollery C, ed. Therapeutic drugs. Suppl 1. Churchill Livingstone, 1992.
4. Kondo A, Saito M, Miyake K, Wein AJ, Levin RM. In-vitro intravesical instillation of anticholinergic, antispasmodic and calcium blocking agent to decrease bladder contractibility. *Urol Int* 1991; 47(suppl 1): 36-8.
5. Ukimora O. Effects of intravesically ad-

ministered anticholinergics, beta-adrenergic stimulant and alpha-adrenergic blocker on bladderfunction in unanesthetized rats. *Tohoku J Exp Med* 1993; 170(4): 251-60.

6. Madesbacher H, Jilg G. Control of detrusor hyperreflexia by the intravesical installation of oxybutynine hydrochloride. *Paraplegia* 1991; 29: 84-90.
7. Massad C, Kogan B, Trigo-Rocha F. The pharmacokinetics of intravesical and oral oxybutyninchloride. *J Urol* 1992; 148: 595-7.
8. Mizunaga M, Miyata M, Kaneko S, Yachiku S, Chiba K. Intra vesical instillation of oxybutynin. Hydrochloride therapy for patients with neuropathic bladder. *Paraplegia* 1994; 32: 25-9.
9. O'Flynn KJ, Thomas DG. Intravesical instillation of oxybutynin hydrochloride for detrusor hyperreflexia. *Br J Urol* 1993; 72: 556-70.
10. Prasad K, Vaidyanathan S. Intravesical oxybutynin chloride and clean intermittent catheterisation in patients with neurogenic vesical dysfunction and decreased bladder capacity. *Br J Urol* 1993; 72: 719-22.
11. Kasabian N, Vlachioyis J, Lais A, Klumpp B, Kelly M, Siroky M et al. The use of intravesical oxybutyninchloride in patients with detrusor hypertonicity and detrusorhyperreflexia. *J Urol* 1994; 151: 944-5.
12. Boone W, Robinson R, Theobald R. Topical effect of intravesical oxybutynin. *J Urol* 1993; 150: 1522-5.
13. Landau E, Fung L, Thorner P, Mittelman M, Jayanthi V, Churchill B et al. Histologic studies of intravesical oxybutynin in the rabbit. *J Urol* 1995; 153: 2022-4.
14. Zerlin JM, Di Pietro MA, Ritchey ML, Bloom DA. Intravesical oxybutyninechloride in children with intermittent catheterization: sonographic findings. *Pediatr Radiol* 1994; 24: 348-50.
15. Connor J, Betrus G, Fleming P, Perlmatte A, Reitelman C. Early cystometrograms can predict the response to intravesical instilla-

tion of oxybutyninchloride in myelomeningocele patients. *J Urol* 1991; 146: 660-2.

16. Schlotmeijer R, Mastrigt R. The effect of oxyphenonium bromide and oxybutynin hydrochloride on contractility and reflux in children with vesicoureteral reflux and detrusor instability. *J Urol* 1991; 146: 660-2.