

Ett läkemedel söker sin sjukdom

Begreppet »överaktiv blåsa« är ett exempel på risken med ett alltför nära samarbete mellan en fristående akademisk forskning och en läkemedelsindustri med rättmätiga krav på ekonomisk avkastning. Begreppet bör förpassas till historieböckerna, menar Olof Löfgren.

Om en medelålders kvinna på 1960-talet klagade över täta urinträngningar trots negativ urinodling, normalt sediment och normal blåskapacitet betraktades hon som »orolig« eller »labil«. Ibland skyllde man på klimakteriet eller åldern. Om detta inte var aktuellt och PAD på vävnad från urinblåsan var utan anmärkning blev slutsatsen ofta att patienten led av ett psykiatriskt tillstånd med otydlig gräns mot »hysteri«. Enstaka kolleger, frustrerade över sin oförmåga att bota eller hjälpa, menade att hon var en SVBK (»sveda, värk och brännkärning«).

Uppfattningen att tillståndet var psykiiskt utlöst kvarstod trots att tidiga terapiförsök med silbermetem-sköljningar (silverniträt/silverklorid) av urinblåsan ibland gav lindring [1]. Först då man mot slutet av 1970-talet fann att emepromiumbromid (Cetiprin), ett antikolinergikum tillfört i tablettform, ofta lindrade besvären [2] väcktes misstanken att trängningarna hade ett, åtminstone delvis, somatiskt underlag.

Preparatet hade flera andra somatiska effekter, såsom muntorrhet, ackommodationsstörning och förstoppning. Silbermetem och emepromiumbromid hade dessut-

om helt olika verkningsmekanismer.

Eftersom Cetiprin åtminstone delvis blockerade detrusormuskelns kontraktionsförmåga, och då patientens symtom påminde om trängningar vid cystit och andra irritationstillstånd i blåsan, utgick man från att besvären utlöstes från blåsväggen.

Man föreställde sig att Cetiprin genom att blockera detrusorn ökade urinblåsans kapacitet och försenade miktionsreflexen. Den minskade kontraktionsberedskapen hos detrusorn kunde tydligt visas experimentellt. Den kliniska användningen begränsades emellertid av dess andra effekter, vilka upplevdes som störande bieffekter.

På grund av trägningsinkontinensens sociala konsekvenser beslöt landstingen att tillhandahålla gratis inkontinensskydd. Distriktssköterskor och uroterapeuter fick bestämma vem som hade behov av skydd och lämna ut dem. De engagerades också för att »blåsträna« patienten genom att entusiasmera henne att inte söka sig till toaletten vid »minsta« trängning.

I en SBU-rapport från år 2000 angavs att den årliga samhällskostnaden för enbart hjälpmedel till hela urininkontinensgruppen år 1996 överskred 1 miljard kronor. När man definierat trägningsinkontinensen som ett somatiskt tillstånd och funnit ett läkemedel som trots irriterande biverkningar



Foto: Colourbox

På 1960-talet kunde kvinnor som klagade över täta urinträngningar betecknas som SVBK (»sveda, värk och brännkärning«) av kolleger, frustrerade över sin oförmåga att bota eller lindra.

hade en viss effekt uppstod ytterligare intresse hos läkemedelsindustrin. Ett preparat med en delvis annan angreppspunkt än Cetiprin såg dagens ljus 1986. Preparatet – terodilin (Mictrol) – verkade både antimuskarint och som kalciumantagonist, och lanserades initialt under namnet Bicor, då med indikationen angina pectoris. Preparatet tog snabbt över en dryg tredjedel av världsmarknaden innan det 1991 drogs in på grund av hjärtbiverkning.

Försöken att bygga om Cetiprin-molekylen tog ny fart i syfte att ändra molekylen så att verkan ökade och biverkningarna, speciellt muntorrheten, minskade. Försöken fortsatte trots att tidig forskning antydde att trängningarna kanske inte alls hade sitt ursprung i urinblåsan utan var utlösta från urinröret.

Ett genombrott kom med det antimuskarina preparatet tolterodin (Detrusitol).

Med ökat antal intresserade kolleger uppstod behovet av en intresseorganisation. 1971 bildades International Continence Society (ICS) av ett antal internationella forskare med mycket gott rykte. ICS påtog sig uppgiften att systematisera nomenklaturen för urininkontinens. Behovet var

uppenbart och initiativet välkommet.

Finansieringen av verksamheten kunde inte täckas enbart av medlemsavgifter. Sponsormedel utnyttjades bland annat till värdefull vidareutbildning i samband med föreningens kongresser. Det skapades fasta band mellan akademiska forskare och industrin. Man gjorde tidigt försök att upprätta ekonomiska och moraliska rägångar, men fortfarande är inkontinensforskningen till stor del beroende av industrianslag.

För att bejaka en somatisk genes, förringa uppfattningen om en psykiatrisk diagnos och samtidigt definiera patientgruppen, skapades begreppet »överaktiv blåsa« (på engelska overactive bladder, OAB). Man angav att oklart utlösta och okontrollerade blässammandragningar på ett icke klarlagt sätt plötsligt kunde koordineras till en önskad blåstömningsreflex, med en socialt hämmande trängning eller läckage som följd. Och att dessa kontraktioner åtminstone delvis kunde blockeras med »antikolinergika«.

Den så kallade överaktiva blåsan, vilken hos den kliniskt okunnige numera har diagnosens prägel, beskriver



OLOF LÖFGREN
docent, läkare,
Gynhälsan, Trelleborg
tremottab@tele2.se

alltså symtomen som att de är utlösta från blåsväggen. Detta trots att man inte kan återfinna några som helst patologisk-anatomiska förändringar i blåsan. Det finns inga makro- eller mikroskopiska tecken på muskulär hypertrofi, vanligt förekommande vid överaktivitet. Patienterna uppvisar förvånande lite trängningar när blåsan fylls i samband med cystoskopi, och blåskapaciteten är oftast normal, samtidigt som de miktionslistor patienterna själva för, visar trängningar och läckage vid mycket små urinvolym. Sammantaget ger detta ett betydande trovärdighetsproblem för teorin om en muskulär överaktivitet. Den bristande effekten av preparaten förklaras fortfarande med en »betydande psykisk komponent«. Det är denna komponent som uroterapeuterna förväntas träna bort.

Även de nya antimuskarina preparaten visade sig ha biverkningar, om än mindre än dem med Cetiprin, och många patienter slutade spontant att medicinera. Enligt en av flera studier kvarstår medicineringen för endast cirka 20 procent av patienterna efter ett år [4]. Betydande resurser har lagts ner på andra generationens muskarinantagonister, vilka visar något bättre effekter och något färre biverkningar.

En Cochraneöversikt [5] från 2006 (en av flera sedan 2002 där alla redovisar liknande resultat) konstaterar en signifikant, men liten minskning av antalet läckage/toaletbesök med medicinering. Minskningen var ett till två läckage/toaletbesök per 48-timmarsperiod.

Man konstaterar torrt att detta innebär en modest förbättring av patientens livskvalitet. Ändå säljs bara i Sverige urologiska spasmolytika för mer än 250 miljoner kronor årligen [6].

Man har för svårbehandlade patienter numera infört en drastisk behandlingsform där man långtidsbedövar

nerverna till blåsans muskel genom att injicera botulinumtoxin [7] i blåsväggen.

Till en början angavs alltså att muskarinantagonisterna verkade genom att hämma blåsmuskelns förmåga att dra sig samman; preparatet verkade på den »motoriska« sidan. Eftersom förmågan att blockera sammandragningarna var modest, och då intresset ökade för de sensoriska nervbanorna, började man undersöka preparatets förmåga att påverka sensoriet. Sedan 2006 finns en teoretisk modell som anses bevisa att muskarinantagonister verkar även på den sensoriska sidan [8, 9]. Detta har inte ökat preparatens effektivitet.

Flera forskare hävdar, trots de otillfredsställande effekterna, att dessa läkemedel är de som bör användas, och på senare år har muskarinantagonisterna lanserats som ett medel också mot manliga urinträngningar trots att trängningar hos prostatiker hittills ansetts ha sitt ursprung i blåshalsen. Likaledes hänförs numera i stort sett alla trängningar hos barn till så kallad OAB.

Sedan några år finns det resultat som talar för att kvinnor med OAB i stället lider av en lågradig uretrit [10] och att den miktionskrävande trängningen är en reflex utlöst av en droppe steril urin som når en inflammatoriskt förändrad men inte infekterad proximal uretra. Man finner nämligen ofta en lågradig inflammatorisk reaktion vid mikroskopi av urinrörsvävna-

»Att inte söka nya behandlingsalternativ för dessa kvinnor är emellertid att svika dem på nytt.«

den. Denna inflammation kan eventuellt kvantifieras genom att man mäter inflammatoriska markörer i form av cytokiner i urinen [10]. Orsaken till denna sterila inflamma-

tion kan man tills vidare endast spekulera kring, men det tycks som om uretritbehandling med transvaginal uretramassage i kombination med lokal kortisonapplikation har en bättre effekt på patientens trängningsbesvär än per oral tillförsel av muskarinantagonister [10].

Eftersom det inte finns några sjukdomstecken i urinblåsans vägg som kan förklara de frekventa trängningarna förefaller det lika logiskt att behandla så kallad OAB med muskarinantagonister och/eller botulinumtoxin som det skulle vara att försöka bota lunginflammation med hostdämpande och febernedsättande medicin. Det är också sannolikt att det som fortfarande kallas en psykisk »pålagring«, beror på en i grunden felaktig behandlingsprincip.

Enligt min uppfattning ska kvinnor med negativ urinodling och trängningar, med eller utan inkontinens, utredas och diagnostiseras med sjukhistoria, miktionsschema, urinstickor och gynekologisk undersökning, eventuellt kompletterad med cystoskopi eller urincytologi. Man måste utreda om cytokiner i urin kan utnyttjas för att fastställa en eventuell lågradig uretrit. Om en sådan föreligger bör man i första hand lokalt behandla med inflamma-

tionshämmande medel.

Ekonomi i forskningen kring trängningsinkontinens domineras totalt av den industri som säljer både gamla och nya muskarinantagonister. Det är naivt att tro att det ligger i denna industris intresse att lyfta fram alternativa behandlingsformer, vilka kan komma att bli mindre ekonomiskt lönsamma. Att inte söka nya behandlingsalternativ för dessa kvinnor är emellertid att svika dem på nytt.

Begreppet »överaktiv blåsa« bör förpassas till historieböckerna som ett exempel på risken med ett alltför nära samarbete mellan en fristående akademisk forskning och en läkemedelsindustri med rättmätiga krav på ekonomisk avkastning.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Wilde W. Behandlung chronischer Cystitiden mit Silber-Verbindungen. *Med Klin.* 1951;46:1055-8.
2. Ekeland A, Sander S. An urodynamic study of eprepronium bromide in bladder dysfunction. *Scand J Urol Nephrol.* 1976;10:195-9.
3. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation subcommittee on the International Continence Society. *Urology.* 2003;61:37-49.
4. Hampel C. Long-term management of overactive bladder with antimuscarinic agents. *European Urology Supplements.* 2007;6:432-7.
5. Nabi G, Cody JD, Ellis G, Herbison P, Hay-Smith J. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD003781.
6. Apoteksstatistik. <http://www.apoteket.se>
7. Kuo HC. Botulinum A toxin urethral injection for the treatment of lower urinary tract dysfunction. *J Urol.* 2003;170(5):1908-12.
8. de Groat WC. The urothelium in overactive bladder: passive bystander or active participant? *Urology.* 2004;64(6 Suppl 1):7-11.
9. Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol.* 2004;3:46-53.
10. Löfgren OE, Kjellström C. Cytokines in urine indicates urethral origin of urgency in the »Overactive Bladder Syndrome«. *European Urology Supplements.* 2009;8(4):134.



Illustration: Airi Ilstie

Att tro att industrin, med sina rättmätiga krav på ekonomisk avkastning, har intresse av att lyfta fram alternativa behandlingsmetoder är naivt, hävdar Olof Löfgren.