

Kan antikolinerg belastning være en risikofaktor for urinveisinfeksjon?

Sammenheng mellom legemiddelbruk og hyppige urinveisinfeksjoner er lett å overse. Legemidler med antikolinerge bivirkninger eller effekter kan sannsynligvis bidra til økt risiko for cystitt. Systematiske legemiddelgjennomganger er et viktig tiltak for å redusere forekomst av legemiddelrelaterte problemer knyttet til antikolinerge legemidler.

TEKST: Terje Nilsen, master i farmasi, leder, og Guttorm Raknes, lege, spesialist i klinisk farmakologi, RELIS Nord-Norge

BUDSKAP

- Antikolinerg belastning bør alltid vurderes ved legemiddelgjennomgang.
- Antikolinerge legemidler kan blant annet gi forvirring, falltendens, hypotensjon, forstoppelse og urinretensjon.
- Funksjonelle forstyrrelser som urininkontinens og overaktiv blære kan gi økt risiko for urinveisinfeksjon (UVI), det samme kan urinretensjon.
- Det er uklart om det er en årsakssammenheng mellom antikolinerge bivirkninger og urinveisinfeksjon, men antikolinerge legemidler kan påvirke risikofaktorer for urinveisinfeksjon.

ANTIKOLINERG AKTIVITET OG ANTIKOLINERG BELASTNING

Mange legemidler har utilsiktet antikolinerg aktivitet. Acetylkolin er en viktig parasymptatisk neurotransmitter i både det sentrale og det perifere nervesystemet. Antikolinerge legemidler hemmer parasymptatikus og kan dermed forstyrre funksjonen til blant annet fordøyelsessystemet, luft- og urinveiene. Antihistaminer, antipsykotika og trisykliske antidepressiver er legemiddelgrupper hvor uønsket antikolinerg effekt er relativt vanlig. På den annen side er det tilstander som inkontinens, kvalme, astma og øyesykdommer hvor legemidlers antikolinerge virkning utnyttes terapeutisk (1). For pasienter som bruker flere legemidler brukes begrepet antikolinerg belastning. Dette er den kumulative effekten av de ulike legemidlenes antikolinerge egenskaper hos en enkelt pasient. Høy antikolinerg belastning er assosiert med økt risiko for morbiditet og mortalitet (1).

Pasientrelaterte faktorer kan i tillegg bidra til

hvor «kraftig» den antikolinerge belastningen blir. Eksempler på slike faktorer er genetiske og aldersrelaterte endringer i farmakokinetikk og -dynamikk. Annen samtidig sykdom kan bidra til økt følsomhet for antikolinerge effekter (1).

Verktøy for å identifisere antikolinerg belastning

Flere standardverktøy er velegnet til finne ut om legemidler har antikolinerg aktivitet og hvor mye de eventuelt bidrar i den kumulative belastningen. Anbefalte screeningverktøy er Beers Criteria (The American Geriatrics Society Beers Criteria) og STOPP 2 (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions). Amitriptylin er eksempelvis klassifisert som et legemiddel med høy grad av antikolinerge egenskaper og gir blant annet risiko for urinretensjon og munntørrhet (2, 3). En norsk forfattergruppe (Reiter og medarbeidere) har i en oversiktsartikkel fra 2021 utarbeidet en tabell med gradering av antikolinerg aktivitet for legemidler på det norske marked (1, tabell 1 – gjengitt med tillatelse). I denne artikkelen redegjør de for en systematisk tilnærming for å bestemme antikolinerg belastning ved hjelp av verktøy ut over de nevnte Beers Criteria og STOPP 2. Samtidig understreker de at verktøyene har viktige begrensninger, for eksempel tas det ikke nødvendigvis høyde for dosering. Det forutsettes også lineær effektmekanisme, noe som innebærer at en som helsepersonell også må ta stilling til eksempelvis dosebidraget (1).

CYSTITT

Blærebetennelse (cystitt) inndeles i komplisert og ukomplisert. Komplisert cystitt er en infeksjon der anatomiske eller andre forhold hos pasienten kan påvirke forløpet, og inkluderer cystitt hos gravide, hos menn, barn, og kvinner over 65 år. Disponerende forhold kan være slimhinnelesjoner (stein, kateter, svulster), anatomiske endringer (obstruksjon, misdannelser, vesikoureteral refluks etc.), nevrologiske forandringer eller andre tilstander som gir resturin, graviditet eller kompliserende sykdommer som diabetes eller svekket immunitet (4). Ved gjentatt UVI påpeker eksempelvis Norsk Elektronisk Legehåndbok at behandlere bør kartlegge tømingsvansker/lagringsproblematikk utenom akutt episode (4). Funksjonelle forstyrrelser

som overaktiv blære og urininkontinens kan også gi økt risiko for gjentatte infeksjoner (5).

Antikolinerg belastning og resturin

Det parasymptatiske nervesystemet spiller en viktig rolle i forbindelse med tømming av urinblæren. Acetylkolin er involvert i sammentrekningen av blæreveggen (detrusor) og i å relaksere og åpne den indre og ytre lukkemuskelen (sfinkter). I legemidler som tolterodin og solifenacin (med flere) utnyttes dette til å behandle urgeinkontinens og overaktiv blære (6–8). Som bivirkninger av andre legemidler vil de samme effektene kunne bli problematiske i form av problemer med å starte vannlatingen og å få tømt blæren fullstendig. Resultatet kan bli resturin og i verste fall høytrykksurinretensjon som kan skade nyrefunksjonen (3, 7, 8). For hvert ytterligere legemiddel med antikolinerge bivirkninger pasienten bruker, desto større total antikolinerg belastning med potensielt økende risiko for retensjon/resturinproblematikk. Her må en ikke overse at de antimuskarinerne legemidlene, som brukes terapeutisk eksempelvis ved overaktiv blære, kan bidra. Hos voksne og eldre er resturin målt etter nettopp gjennomført miksjon et mål på i hvor stor grad pasienten er i stand til å tømme blæren. Hva som betegner patologisk vil nok variere, men et oppslagsverk angir at resturin utover 200 ml indikerer ikke-fullstendig tømming. Resturin utover 300 ml peker i retning av urinretensjon, mens volum på over 400 ml er ansett som urinretensjon (9). For øvrig kan det nevnes at også andre legemidler enn de med antikolinerge egenskaper kan bidra til urinretensjon, slik som sympatomimetiske medikamenter, NSAIDs (hemmer prostaglandinmediert muskelkontraksjon av detrusor) og opioider (7, 8).

LEGEMIDDELINDUSERT ØKT RISIKO FOR URINVEISINFEKSJON

Overraskende lite forskning synes å ha undersøkt om det er en årsakssammenheng mellom antikolinerg belastning og UVI. I en nylig publisert metaanalyse undersøkte forfatterne hvorvidt antimuskarinerne legemidler brukt for overaktiv blære gir økt risiko for urinveisinfeksjon (10). Forfatterne sammenliknet data på 33 939 pasienter fra totalt 33 studier, og fant at midlene klassifisert som anti-



Tabell 1. Antikolinerg aktivitet av legemidler registrert i Norge (1). Gjengitt med tillatelse fra Reiter og medarbeidere.

	Betydelig	Lav (L) til Moderat (M)	Alternative legemidler
Antidepressiver			
SSRI/SNRI		Citalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, reboksetin, escitalopram, sertralin	
Trisykliske	Amitriptylin, klomipramin, doksepin, nortriptylin		
Andre antidepressiver			Duloksetin, venlafaksin, mirtazapin har lav eller ingen systemisk antikolinerg effekt
Antipsykotika			
• Førstegenerasjon	Levomepromazin	Haloperidol, perfenazin*	
• Andre generasjon	Klozapin	Olanzapin*, kvetiapin*, risperidon, amisulprid**, lurasidon**, sertindol**, paliperidon**, kariprazin**	Aripiprazol og ziprasidon har minst antikolinerg effekt
Antihistaminer			
• Førstegenerasjon	Alimemazin, deksklorfeniramin, prometazin, hydroksyzin		
• Andre generasjon		Cetirizin, feksofenadin, desloratadin, loratadin, bilastin**	Ebastin har liten eller ingen antikolinerg effekt
Antiemetika	Syklizin, meklozin, skopolamin	Domperidon, metoklopramid	Ondansetron kan være et alternativ til metoklopramid
Antiparkinsonmidler	Biperiden	Selegilin, pramipeksol, entakapon	Karbidopa eller levodopa har lav eller ingen systemisk antikolinerg effekt
Urologika	Oksybutynin, darifenacin, tolterodin*, fesoterodin, solifenacin	Tamsulosin**	Mirabegron kan være et alternativ ved overaktiv blære-syndrom Doksazosin kan være et alternativ ved benign prostatahyperplasi
Øvrige		Karbamazepin (M), okskarbazepin (M), loperamid (M), baklofen (M)	

*Variabel antikolinerg aktivitet rapportert, i noen kilder betydelig, **antikolinerg aktivitet ikke kjent

muskarinerge gav en økt risiko (RR: 1.23, 95 % KI: 1.04, 1.45) sammenliknet med placebo. De fant ikke risikoøkning for legemiddelgruppen som virker via β 3-adrenoseptorene. Forfatterne påpeker at de også så en økning i forekomst av urinretensjon og mengde resturin, og diskuterer om antimuskarinerge legemidler kan disponere for infeksjon gjennom en slik påvirkning (9). Forfatterne understreker samtidig at det er flere begrensninger i deres undersøkelse. Eksempelvis kan mengde resturin og problemer med urinretensjon være en konsekvens av blæreobstruksjon (forårsaket av benign prostatahyperplasi (som ikke ble kartlagt og justert for)). En annen begrensning er grad av urinveisinfeksjon (ukomplisert cystitt versus urinveisinfeksjon med feber), noe som igjen innebærer at studien ikke gir svar på om alvorlig UVI er vanligere ved bruk av antikolinergika. Direkte sammenlikning mellom antimuskarinerge legemidler og legemidlene som virker via β 3-adrenoseptorene var heller ikke mulig, og det var også noe variasjon over hvordan symptomer fra urinveiene ble samlet inn i de ulike studiene (10).

Vi har også funnet en nylig publisert oversiktsartikkel hvor forfatteren har kartlagt legemiddelbivirkninger som kan gi urologiske tilstander, slik som urinveisinfeksjon, inkontinens, erektil dysfunksjon og nyrestein. Vedrørende urinveisinfeksjon påpekes det at ulike legemidler kan gi økt risiko, herunder eksem-

pelvis SGLT2-hemmere som ved å hemme reopptak av glukose gir glukosuri, som igjen disponerer for kolonisering med bakterier. I tillegg kan immun-dempende medikament medvirke, men forfatteren påpeker også at legemidler som hemmer mikturasjon og blæretømmingen, enten via sentrale mekanismer eller perifere mekanismer, vil disponere for bakteriell kolonisering i blære. Redusert evakuering av bakterier under urinering kan også medvirke (8).

Samlet indikerer dette at antikolinerge legemidler (enten effekten utnyttes terapeutisk eller det er en bivirkning) kan påvirke risikofaktorer for urinveisinfeksjon.

BØR LEGEMIDLER MED ANTIKOLINERGE EGENSKAPER SEPONERES HOS PASIENT BEHANDLET FOR URINVEISINFEKSJON?

I en situasjon hvor pasienten behandles for hyppige urinveisinfeksjoner, kan en legemiddelgjennomgang avdekke legemidler som kan bidra til økt risiko for urinveisinfeksjon. Dersom pasienten har hatt (eller har) urinretensjon, avdekket gjennom måling, er det særlig grunn til å være oppmerksom på antikolinerg belastning. Det kan i så fall være riktig å vurdere å seponere eller nulle disse legemidlene. Det er også grunn til å være oppmerksom på antikolinerge bivirkninger i andre organsystemer som en del av vurderingen av pasientens antikolinerge belastning.

REFERANSER

1. Reiter L, Stenberg-Nilsen H et al. Bruk av legemidler med antikolinerg virkning hos eldre. Tidsskr Nor Legeforen 2021. doi: 10.4045/tidsskr.20.0775.
2. American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2023; 71: 2052–81.
3. Norsk legemiddelhandboka. STOPP-2. www.legemiddelhandboka.no/ (Lest: 15. november 2023).
4. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Komplisert cystitt (UVI). https://legehandboka.no/ (Sist endret: 9. mars 2021).
5. Aggarwal N, Latifollahzadeh S. Recurrent urinary tract infections. StatPearls Publishing. www.ncbi.nlm.nih.gov. (Sist oppdatert: 3. desember 2022).
6. Norsk gynekologisk forening. Veileder i gynekologi. Urininkontinens. www.legeforeningen.no. (Publisert: 12. februar 2021).
7. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Urinretensjon, akutt. https://legehandboka.no/ (Sist endret: 21. juli 2021).
8. Dobrek L. Lower urinary tract disorders as adverse drug reactions. A literature review. Pharmaceuticals (Basel) 2023; 16: 1031.
9. Ballstaedt L, Woodbury B. Bladder post void residual volume. StatPearls Publishing. www.ncbi.nlm.nih.gov. (Sist oppdatert: 23. april 2023).
10. Azuero J, Diaz Ritter C et al. Effect of pharmacotherapy for overactive bladder on the incidence of factors related to urinary tract infection: A systematic review and meta-analysis. (Letter.) J Urol 2023; 210: 250.