



Medicinsk behandling af urininkontinens hos kvinder

FORFATTERE:

Søren Brostrøm (tovholder) & Helga Gimbel

KORRESPONDANCE:

soren@brostrom.dk

STATUS:

Første udkast: 5. september 2009
Diskuteret på Hindsgavl: 12. september 2009
Endelig guideline: 14. april 2010
Skal revideres senest: 2013

INDEKS:

Indledning	2
<i>Baggrund</i>	2
<i>Definitioner</i>	2
<i>Afgrænsning</i>	2
<i>Resumé af kliniske rekommandationer</i>	3
Emneopdelt gennemgang	3
<i>Overaktiv blære syndrom / urgency urininkontinens</i>	3
<i>Problemstilling</i>	3
<i>Resumé af evidens (antimuskarinika)</i>	4
<i>Resumé af evidens (kønshormoner)</i>	5
<i>Resumé af evidens (tabel)</i>	5
<i>Kliniske rekommandationer</i>	6
<i>Stress urininkontinens</i>	6
<i>Problemstilling</i>	6
<i>Resumé af evidens (duloxetin)</i>	7
<i>Resumé af evidens (tabel)</i>	8
<i>Kliniske rekommandationer</i>	8
<i>Blandings urininkontinens</i>	8
<i>Problemstilling</i>	8
<i>Resumé af evidens (duloxetin)</i>	9
<i>Resumé af evidens (antimuskarinika)</i>	9
<i>Resumé af evidens (tabel)</i>	9
<i>Kliniske rekommandationer</i>	10
Referencer	10

INDLEDNING

Baggrund

Urininkontinens (UI) er en hyppig lidelse hos kvinder; i et dansk studie fandtes 16 % af 40-60 årige kvinder at have haft urin inkontinens, defineret som lækager ugentligt eller hyppigere (Alling-Møller 2000). Fordelingen af de tre hovedtyper af urininkontinens hos kvinder, målt på symptomer, varierer og afhænger formentlig af definition, studiepopulation, alderssammensætning og det spørgeskema, der er anvendt. I nogle studier udgør stress urininkontinens (SUI) ca. halvdelen, blandings (mixed) urininkontinens (MUI) ca. 1/3 og urgency urininkontinens (UUI) ca. 1/6 (Minassian 2003). Andre foreslår, at prævalensen er delt med ca. en tredjedel til hver (Stewart 2003). I kliniske studier, med anvendelse af avanceret udredning inkl. urodynamiske undersøgelser, er MUI langt fra så hyppig, hvilket tyder på en hvis overdiagnosticering ved brug af simple spørgeskemaer m.v. (Hosker 2009).

Ved basal udredning af kvinder med UI anbefales som minimum gynækologisk undersøgelse, urinundersøgelse, væske-vandladningsskema og residualurinbestemmelse (DSAM 2009). Avanceret udredning, f.eks. ved behandlingssvigt, recidiv eller før kirurgisk behandling kan bl.a. omfatte uroflowmetri, invasiv urodynamisk undersøgelse samt ultralydsdiagnostik.

Konservativ modaliter anbefales som førstelinje behandling hos kvinder med UI, og evidensen omfatter bl.a. væskevandladningsskema med justering af drikke- og toiletvaner, blæretræning, bækkenbundstræning, vaginaldevices (ringe, tamponer m.v.), væggtab, rygeophør og farmakologisk behandling (Andersson 2008; Cottenden 2008; Hay Smith 2008). Forskning og udvikling indenfor medicinsk behandling af UI hos kvinder har været intensiv de sidste 10-15 år, debuterende med fremkomsten af blæreselektive antimuskarinika, og drevet af farmakoindustriens interesse i at føre nye produkter til et potentielt stort marked af kronisk syge. Derfor har vi heldigvis opnået en betydelig evidens på niveau A for alle tre hovedtyper, dog først og fremmest OAB/UUI.

Definitioner

Urininkontinens og øvrige nedre urinvejsgener hos kvinder er defineret af International Continence Society (ICS) og disse definitioner anvendes så vidt muligt i denne guideline (Abrams 2002). Ny nomenklatur forventes udsendt ultimo 2009 af ICS og International Urogynecology Association (IUGA).

Nomenklaturen skelner skarpt mellem symptomatiske diagnoser (f.eks. symptomatisk SUI = ufrivillige urinlækager ved host, nys m.v.), objektive diagnoser (f.eks. objektiv SUI = urin pr. urethram ved hosteprobe) og urodynamiske diagnoser (f.eks. urodynamisk SUI = registrerbar urinlækage ved intraabdominal trykstigning). Da hovedparten af de refererede studier inkluderer patienter udfra rent symptomatiske kriterier, antages i det følgende, med mindre andet er nævnt, de symptomatiske diagnoser.

- UI: Urin inkontinens = ufrivillig urinlækage
- Urgency: pludseligt bydende vandladningstrang som vanskeligt kan fortrænges
- OAB: Overaktiv blære syndrom = urgency, evt. med pollakisuri og nykturi, med eller uden inkontinens, uden oplagt årsag (e.g. neurologisk lidelse, urinvejsinfektion, tumor etc)
- UUI: Urgency urin inkontinens = tranginkontinens = ufrivillig urinlækage ledsaget af urgency
- SUI: Stress urin inkontinens = anstrengelsesinkontinens = ufrivillig urinlækage i.f.m. host, nys eller ande fysisk udfoldelse
- MUI: Blandings (mixed) urin inkontinens = ufrivillig urinlækager ved både urgency og host, nys m.v.

Afgrænsning

Sjældnere typer af UI, f.eks. overløbsinkontinens, sivende inkontinens, inkontinens ved samleje, hvor evidensen for medicinsk behandling er beskeden, udelades. Øvrige nedre urinvejsgener, som f.eks. nykturi, dysuri, urinvejsinfektioner etc, der kan være ledsaget af samtidig urininkontinens, f.eks. enuresis nocturna eller UUI, er ligeledes udeladt. UI betinget af neurologiske lidelser (neurogen UI) er udeladt da det sjældent falder indenfor gynækologisk praksis.

Der er kun medtaget studier på voksne populationer, og denne guideline er således ikke anvendelig ved behandling af urin inkontinens hos børn. Selvom enkelte af de refererede studier har medtaget både mænd og kvinder, har denne guideline fokus på kvindelig urin inkontinens og anbefalingerne er derfor ikke gældende for urin inkontinens hos mænd. Invasiv medicinsk behandling, f.eks. cystoskopisk intradetrusor-injektion af botulinum toxin eller intravesikale installationsbehandlinger er ikke medtaget. Endelig er medicin, som ikke er registreret til behandling i Danmark, ikke medtaget.

Resumé af kliniske rekommandationer

Antimuskarinika anbefales til symptomlindring af overaktiv blære syndrom og urgency urininkontinens	A
I daglig klinisk praksis kan man lade sig vejlede af bivirkningsprofil og pris ved valg af antimuskarinika	✓
Systemisk østrogenbehandling kan ikke anbefales med urininkontinens som hovedindikation	A
Lokal østrogenbehandling anbefales til lindring af irritative gener ved overaktiv blære syndrom / urgency urininkontinens hos postmenopausale kvinder, evt. i kombination med antimuskarinika	A
Duloxetin kan anvendes ved symptomatisk stressurininkontinens hvor kirurgi er kontraindiceret	A
Duloxetin og antimuskarinika kan anvendes ved blandingsurininkontinens	A
Patienten bør informeres om den beskedne effekt og de hyppige bivirkninger ved duloxetin og antimuskarinika	A

EMNEOPDELT GENNEMGANG

Overaktiv blære syndrom / urgency urininkontinens

Problemstilling

Definitioner og diagnostiske kriterier for OAB/UUI er omstridte og patofysiologien dårligt belyst. Det er således fortsat til debat om 'urgency' (en pludselig, bydende vandladningstrang) skal opfattes som et klart patologisk enten/eller fænomen, eller som enden af et kontinuum fra normal vandladningstrang. Der er endvidere dårlig overensstemmelse mellem symptomer på overaktiv blære (urgency) og tilsvarende urodynamiske fund (detrusor overaktivitet) (Hosker 2008). OAB/UUI er som symptomatisk defineret syndrom formentlig en rodekasse af patologi, herunder detrusoroveraktivitet grundet subklinisk CNS-påvirkning, aldersbetinget neuromuskulær degeneration, postmenopausal slimhindeatrofi, drikke- og vandlandingsvaner etc.

Kausal terapi er således sjældent muligt ved OAB/UUI, og førstevalgsbehandlingen derfor oftest konservativ og symptomlindrende. Justering af væske- og vandladningsvaner bør forsøges før medicinsk behandling, hvor antimuskarinika er den væsentligste stofgruppe; mekanismen antages at være en kompetitiv hæmning af muskarine receptorer på glattes muskelceller i detrusor, men central modulation kan også være et led i virkningen (Andersson 2008). Den moderne æra blev indledt med indførelsen af blæreselektive antimuskarinika, sidenhen M3-receptorselektive præparater og forbedring af de farmakodynamiske egenskaber som depotformuleringer, transkutan ekstrahepatisk administration, langsom metabolisering og serummetabolisering.

Følgende antimuskarinika er indregistrerede i Danmark:

- Cpsl. Detrusitol R® 2,8 mg x 1 dgl (tolterodine)
- Tbl. Spasmo-Lyt® (og generika) 20 mg x 2 dgl (trospiumklorid)
- Tbl. Vesicare® 5-10 mg x 1 dgl (solifenacin)
- Tbl. Emselex® 7,5-15 mg x 1 dgl (darifenacin)
- Plaster Kentera® 3,9 mg/24 timer (oxybutinin)

- Tbl. Toviaz® 4-8 mg x 1 dgl (fesoterodin)

Muskarine receptorer findes overalt i kroppen, herunder spyt- og tårekirtler, gastrointestinalkanal, akkomodationsapparat og centralnervesystem, og potentialet for bivirkninger er derfor stort.

Evidensen for øvrige farmaka er beskeden. Flavoxat (Urispadol®) har været indregistreret til OAB siden 1972, men evidensen er mangelfuld og der er ikke udført randomiserede studier (Andersson 2008). Det tricykliske antidepressivum imipramin har været anvendt, men evidensen er mangelfuld og specielt kardiovaskulære bivirkninger er hyppige (Hunsballe 2001; Andersson 2008). Østrogenbehandling, lokalt eller systemisk, evt. suppleret med gestagen, anvendes ligeledes hos postmenopausale kvinder med nedre urinvejsgener. Evidensen er moderat og omtales i det følgende.

Resumé af evidens (antimuskarinika)

Evidensen for anvendelsen af antimuskarinika ved OAB/UUI er solid, fortrinsvis i form af 12-ugers randomiserede kontrollerede registreringsstudier. Inklusionskriterier og populationer varierer, men de fleste studier inkluderer patienter med symptomatisk OAB/UUI sv.t. ICS' definitioner, og typisk med krav om vandlandingsfrekvens på 8 eller mere pr. døgn og mindst 1 urinlækage per døgn. Typiske eksklusionskriterier er blæretømningsbesvær og neurologisk lidelse. Det hyppigst anvendte effektmål er patientens selvurdering ('cure'/'improvement') og/eller reduktion af inkontinensepisoder målt ved selvadministreret vandladningsdagbog, en relevant og alment accepteret målemetode med god reproducerbarhed. Andre primære eller sekundære effektmål er reduktion af vandladningsfrekvens, kontinente dage og livskvalitetsparametre.

Evidensen er resumeret i både en Cochrane-metaanalyse (Nabi 2009), en uafhængig metaanalyse (Novara 2008), en industrifinancieret metanalyse (Chapple 2008) og et uafhængigt systematisk review (Andersson 2008). Nabi et al inkluderede i alt 61 studier med i alt 11.956 patienter; Chapple et al medtog 73 studier i deres metaanalyse; Novarra et al medtog 50 studier. Der er stort sammenfald i inkluderede studier, og konsensus om at antimuskarinika er statistisk signifikant mere effektivt end placebo.

Effekten af medicin vs. placebo må dog vurderes som klinisk moderat: Nabi et al fandt således en relativ risiko (RR) for 'cure' eller 'improvement' på 1,39 (95%CI 1.28 to 1.51), forskel i lækager per døgn på weighted mean difference (WMD) = -0.54 (95% CI -0.67 to -0.41) og forskel i vandladningsfrekvens per døgn WMD = -0.69 (95%CI -0.84 to -0.54). Nyere studier har vist statistiske signifikante, men klinisk beskedne, forbedringer i sygdomsspecifikke livskvalitetsmål.

Den hyppigste bivirkning, mundtørhed, fandtes at være 3 gange hyppigere ved aktiv medicin vs. placebo (RR 3.00 95% CI 2.70 to 3.34).

Effekt (og bivirkninger) synes dosisrelaterede, således findes i blindede randomiserede studier med dosistitrering at ca. 1/2 af patienterne, givet muligheden efter 2-4 ugers behandling, vælger at fordoble dosis, med marginal, men statistisk signifikant yderligere reduktion i inkontinensepisoder og andre effektmål, men samtidig markant øgning i bivirkningsfrekvens (Steers 2005; Chapple 2005).

Der er få sammenlignende studier mellem forskellige præparater, og det er svært at lave meningsfulde sammenligninger mellem studier på grund af forskelle i populationer m.v. I et blindet, dobbelt-placebo og dobbelt-dummykontrolleret 12-ugers studie mellem tolterodine 2,8 mg og solifenacin 5-10 mg fandtes 22% større reduktion fra baseline i gennemsnitlige inkontinensepisoder, idet det dog bemærkes at kun patienter i solifenacin-armen havde mulighed for at modtage dobbelt dosis aktivt stof, og der var ikke udført farmakodynamiske verificeringer af dummy-indkapslingen af tolterodin (Chapple 2005; Jonas 2006). Ikke overraskende fandtes betydeligt flere bivirkninger ved solifenacin i dosisoptitreringsregime.

Bivirkningerne ved antimuskarinika er hyppige og relaterede til antimuskarine receptorers vævsfordeling: hyppigst ses mundtørhed, derudover træg afføring/obstipation, øjentørhed og

akkomodationsbesvær. Det M₃-selektive darifenacin synes at have flere gastrointestinale bivirkninger, dog med forbehold for forskelle i populationer og studiedesign. Transdermal oxybutin er vist at have mundtørhed og obstipation på placebo-niveau (Dmochowski 2002; Dmochowski 2005), formentlig grundet beskedne mængder hepatiske metabolitter og en jævn fordeling af serumniveau over døgnet (Guay 2002; Appell 2003), men har til gengæld det største frafald blandt alle publicerede 12-ugers studier, formentlig grundet hyppigheden af hudgener.

De senere år er der kommet stigende fokus på CNS-bivirkninger ved antimuskarin behandling (Banerjee 1991; Donnellan 1997; Katz 1998; Valsecia 1998). Acetylcholin spiller en væsentlig rolle i kognitive funktioner, og det er tilsyneladende svært at opfange CNS-bivirkninger ved uspecifikke, åbne spørgsmål der anvendes ved bivirkningsregistrering i de fleste RCTs (Diokno 2003; Appell 2001; Chapple 2005; Staskin 2007; Wagg 2006). Ved brug af mere specifikke målemetoder som EEG, søvstudier og kognitive tests er fundet signifikante og væsentlige CNS-påvirkninger ved specielt oxybutinin, således svt. til 16 års 'hjernealdring' i en population af raske ældre forsøgspersoner (Pietzko 1994; Todorova 2001; Kay 2005; Diefenbach 2003; Diefenbach. 2005; Kay 2006; Katz 1998; Kay 2005; Lipton 2005).

Centrale kognitive funktioner moduleres fortrinsvist af M₁-recepturer, og stoffer med en anden receptorselektivitet kan derfor forventes at have en bedre CNS-profil. CNS-aftektion ved de nævnte kognitive tests har således ikke kunnet demonstreres ved tolterodin og den M₃-højselektive darifenacin, hvor evidensen er stærkeste for sidstnævnte (Kay 2005; Kay 2006; Kay 2005; Lipton 2005). Trosipiumklorid, som er en hydrofil stof med beskeden evne til at passere blod-hjerne-barken synes heller ikke at have CNS-bivirkninger (Todorova 2001; Diefenbach 2003; Kay 2008).

Resumé af evidens (kønshormoner)

Systemisk østrogen eller østrogen i kombination med gestagen til behandling af urin inkontinens hos postmenopausale kvinder er vurderet i en række meget små (Walter 1978; Jackson 1999; Cardozo 1993; Rufford 2003) og i to meget store studier, som bidrager væsentligt til metaevidensen (Grady 2001; Hendrix 2005). Hovedmålet med de to sidstnævnte studier var at vurdere effekten på bl.a. kardiovaskulære lidelser, men sekundært blev effekten på urininkontinens også vurderet ved hjælp af spørgeskemaer, hvor man overraskende fandt en statistik signifikant øget forekomst af UI ved systemisk østrogen (hos hysterektomerede kvinder) eller østrogen i kombination med gestagen (hos kvinder med intakt uterus). En række faktorer relateret til studiedesign kan være medvirkende til disse fund, og man bør være forsigtige med konklusioner på kausalitet ud fra dette, men det synes forsvarligt at konkludere at systemisk østrogen/gestagen ikke på det foreliggende er indiceret som behandling af UI.

Lokal østrogen er vurderet i tre mindre, og meget varierende studier (Cardozo 2001; Eriksen 1992; Enzelsberger 1991), hvor der findes effekt på irritative gener (urgency m.v. dvs. 'OAB dry'), men ikke inkontinens ('OAB wet'). Et større, randomiseret, men ublindat kinesisk 12-ugers studie sammenlignende tolterodin med tolterodin + estriol vaginalcreme hos postmenopausale kvinder med OAB, og fandt en lille men statistisk signifikant effekt ved adjuverende lokal østrogen på vandladningsfrekvens og sygdomsspecifikke livskvalitetsmål.

Behandlingen med de fleste antimuskarinika er kostbar med udgifter på ca. 15 kr pr døgn ved anbefalede doser. Trosipiumklorid er som det eneste præparat udsat for generisk konkurrence, og derfor væsentlig billigere. Til alle antimuskarinika ydes generelt sygesikringstilskud.

Resumé af evidens (tabel)

Effekten af flavoxat er mangelfuldt dokumenteret	IV
Antimuskarinika lindrer symptomer ved OAB/UUI og øger livskvaliteten, men effektstørrelser er beskedne	Ia
Bivirkninger er hyppige ved antimuskarinika	Ia

Effekt og bivirkninger ved antimuskarinika er dosisrelaterede	Ib
CNS-bivirkninger er hyppigst ved oxybutinin	Ib
CNS sikkerhed er bedst dokumenteret for darifenacin og trospiumklorid	Ib
Systemisk østrogenbehandling lindrer ikke urininkontinens	Ia
Lokal østrogenbehandling lindrer irritative gener ved OAB/UII hos postmenopausale kvinder	Ia

Kliniske rekommandationer

Flavoxat anbefales ikke	D
Antimuskarinika anbefales til symptomlindring ved OAB/UII	A
Patienten bør informeres om den beskedne effekt og de hyppige bivirkninger	A
I daglig klinisk praksis kan man lade sig vejlede af bivirkningsprofil og pris ved valg af antimuskarinika	D
Systemisk østrogenbehandling kan ikke anbefales med urininkontinens som hovedindikation	A
Lokal østrogenbehandling anbefales til lindring af irritative gener ved OAB/UII hos postmenopausale kvinder, evt. i kombination med antimuskarinika	A

I daglig klinisk praksis kan man lade sig vejlede af bivirkningsprofil og pris ved valg af antimuskarinika. I nedenstående tabel angiver ☺ at præparatet er at foretrække, og ☹ angiver at andre præparater er at foretrække. Styrken af den underliggende evidens er angivet.

	CNS	Mund-tørhed	Træg mave	Vedholdenhed	Interaktioner	Dosis titrering	24/8-09 kr/døgn
Trospiumklorid (Spasmo-Lyt® 20 mg) (Spasmoplex / Cériss)	☺ / C				☺ / C		4,33 ☺
Oxybutynin TDS (Kentera® 3.9 mg/d)	☹ / A	☺ / A	☺ / A	☹ / A			15,92
Tolterodine ER (Detrusitol R® 2.8 mg)							16,60
Solifenacin (Vesicare® 5/10 mg)						☺ / A	13,88 17,36
Darifenacin (Emsalex® 7.5/15 mg)	☺ / A		☹ / A			☺ / A	13,94 13,94
Fesoterodine (Toviaz® 4 / 8 mg)						☺ / A	18,06 18,06

Stress urininkontinens

Problemstilling

Stress urininkontinens defineres symptomatisk som ufrivillig urinlækage i.f.m. host, nys eller anden fysisk aktivitet (Abrams 2002). Symptomet stress urininkontinens findes hos 1/3 til 1/2 af kvinder (Minasian 2003; Stewart 2003), primært i aldersgruppen 25 til 49 år med et svagt fald i forekomsten efter menopausen, formentlig grundet nedsat fysisk og social aktivitet. Stress urininkontinens forårsages af insufficient urethral lukkemekanisme ofte associeret med urethral hypermobilitet og/eller nedsat funktion af den urethrale lukkemuskel (sfinkter). Graviditet, fødsel, rygning, kronisk hoste og overvægt er de væsentligste risikofaktorer (Viktrup 2002).

Vægttab og rygeophør anbefales som førstelinje konservativ behandling. Bækkenbundstræning anbefales ligeledes, selvom evidensen er mangefuld og effekten formentlig beskedne. Intravaginale

devices (pessarer, tamponer m.v.) kan tilbydes, og evidensen er god (Cottenden 2008). Ved svigt af konservativ behandling tilbydes kirurgisk behandling, og evidensen er solidt for midturethrale suprapubiske løst fikserede polypropylen-slynger (TVT m.v.), som kan udføres som ambulante indgreb i lokalanalgesi. Mindst 9 ud af 10 angiver sig kureret eller væsentligt bedre, og ca. 3 ud af 4 bliver kontinente (Ulmsten 1995; Ward 2005).

Medicinsk behandling til patienter med ren stress urininkontinens anvendes som regel kun når kirurgisk behandling findes kontraindiceret, eller ikke ønskes af patienten.

Det tricykliske imipramin har været anvendt til behandlingen af stress urininkontinens. Virkningsmekanismen er ukendt. Der findes ingen randomiserede studier. To små observationelle studier har beskrevet en gunstig effekt (Lin 1999; Gilja 1984). Specielt kardiovaskulære bivirkninger er hyppige (Andersson 2008; Hunsballe 2001)

Evidensen for systemiske kønshormoner er omtalt ovenfor. Der findes ingen studier på lokal hormonbehandling til SUI.

Stoffer med virkning på det autonome system (α -adrenocceptor agonister samt β -adrenoceptor antagonist og agonister) har været studeret ved SUI, men graden af bivirkninger har stoppet videre udforskning (Andersson 2008).

Resumé af evidens (duloxetin)

Det eneste præparat, der er indregistreret til indikationen stress urininkontinens hos kvinder, er duloxetin (Yentreve®), en selektiv serotonin- og noradrenalinoptagshæmmer (SNRI). Duloxetin findes også indregistreret under salgsnavnet Cymbalta® til indikationerne depression, angst og neuropatiske smerter. Dyrestudier tyder på at virkningsmekanismen ved urininkontinens er en suppression af parasymatisk aktivitet til blæren og en øgning af sympatisk og somatiske aktivitet til blære og urethralsfinkter via bl.a. serotonin 5-HT receptorer i spinalmedulla (Onuf's kerne). Både blærekapacitet og urethral lukketryk øges i dyremodeller.

Evidensen for anvendelsen af duloxetin ved SUI er solid, fortrinsvis fra 12-ugers randomiserede kontrollerede registreringsstudier. Evidensen er resumeret i en nyere Cochrane-metaanalyse (Mariappan 2005), der inkluderede 10 studier med i alt 3.944 voksne patienter, der primært havde stress urininkontinens og modtog duloxetin eller placebo og/eller bækkenbundstræning. Behandlingsvarighed var mellem 3 og 12 uger, og dosis oftest 40 mg x 2. Duloxetin var signifikant bedre end placebo mht patienternes livskvalitet (weighted mean difference (WMD) 5.26, 95%CI 3.84 - 6.68) og selvrapporteret forbedring af sygdom. Individuelle studier viste halvering af inkontinens episode frekvens (IEF), hvilket var signifikant bedre end placebo der reducerede IEF med ca. 1/3. Diverse blevejningstests viste ikke forskel mellem duloxetin og placebo, formentlig grundet den store variabilitet i disse målemetoder. Subjektiv helbredelse (cure) fandtes signifikant bedre for duloxetin sammenlignet med placebo, men med en meget beskedne effekt størrelse (3%). Et studie fandt at duloxetin reducerede inkontinens episode frekvens (IEF) signifikant bedre end bækkenbundstræning. I de inkluderede studier fandtes en ud af tre havde bivirkninger – først og fremmest kvalme - og 1 ud af 8 standsede behandlingen pga bivirkningerne. I real-life kliniske studier er fundet betydeligt dårligere langtids persistens på behandling (Vella 2008).

Behandlingen med duloxetin er kostbar, med udgifter på ca. 16 kr pr døgn ved anbefalede doser. Der ydes ikke generelt sygesikringstilskud til duloxetin, men Lægemiddelstyrelsen kan bevillige enkelttilskud hvis konservativ behandling er forsøgt, patienten er grundigt udredt og vurderes ikke at være kandidat til kirurgisk behandling. I lyset af evidensen gennemgået ovenfor synes disse retningslinjer velbegrundede, og duloxetin bør således ikke være førstevalgsbehandling.

Resumé af evidens (tabel)

Imipramin har en gunstig effekt på stress urininkontinens, men kardiovaskulære bivirkninger er hyppige	III
Duloxetin lindrer symptomer ved stress urininkontinens	Ia
Inkontinensepisodefrekvensen halveres ved duloxetin	Ia
Der kan ikke vises effekt af duloxetin på blevejningstest	Ia
Bivirkninger er hyppige ved behandling med duloxetin, og mange patienter ophører med behandling	Ia

Kliniske rekommandationer

Imipramin kan ikke anbefales ved stress urininkontinens	C
Duloxetin kan anvendes ved symptomatisk stress urininkontinens	A
Patienten bør informeres om den beskedne effekt og de hyppige bivirkninger ved duloxetin	A
Duloxetin bør kun anvendes hvor konservativ behandling er forsøgt, patienten er grundigt udredt og vurderes ikke at være kandidat til kirurgisk behandling	✓

Blandings urininkontinens**Problemstilling**

Blandingsurininkontinens defineres symptomatisk som ufrivillig urinlækage ledsaget af både bydende trang (urgency) og host, nys, fysisk aktivitet m.v. (Abrams 2002). Litteraturen vedr. MUI hos kvinder er beskedne, både vedr. epidemiologi og behandling, idet de fleste studier fokuserer separat på kategorierne urge hhv. stress urininkontinens. Som anført indledningsvis overdiagnosticeres MUI formentlig ved anvendelse af spørgeskemaer m.v. Ved udredning med invasiv urodynamisk undersøgelse vil de fleste patienter med symptomatisk MUI have ren urodynamisk SUI. I daglig klinisk praksis vil man som regel fokusere på det dominerende symptom (inkontinens ved trang eller ved anstrengelse). Ved vurdering af litteraturen bør man derfor holde sig for øje om der er studeret symptomatisk MUI, eller om inklusionen er kvalificeret ved f.eks. urodynamisk udredning, og om der er tale om overvejende trang- eller overvejende anstrengelseslækager (på engelsk: urgency- eller stress-predominant MUI).

Ved overvejende trangelækager vil man ofte forsøge konservativ og symptomlindrende behandling i førstelinje, som beskrevet ovenfor under OAB/UUI. Ved overvejende anstrengelseslækager vil man ofte udføre invasiv urodynamisk udredning hvis konservativ behandling svigter, og før evt. kirurgisk behandlingstilbud overvejes. Da der findes nogen evidens for anvendelsen af imipramin ved OAB/UUI hhv. SUI, har anvendelse af imipramin ved MUI tidligere været udbredt, men evidensens er beskedne, og potentialet for bivirkninger stort, jfr. ovenfor. Da der findes god evidens for anvendelsen af antimuskarinika og duloxetin ved OAB/UUI hhv. SUI, jfr. ovenfor, anvendes disse præparater rutinemæssigt til lindring af symptomer ved MUI, og evidensen specifik i.f.t. MUI vil derfor blive gennemgået i det følgende.

Et lille RCT med 75 patienter med MUI randomiseret til antimuskarinika eller kirurgi (Burch kolposuspension) viste at kirurgi var betydeligt bedre med en cure-rate på 85%, men med 13% persisterende urgency-symptomer (Osman 2003). Et mindre retrospektivt studie fandt tilsvarende resultater (Karram 1989). Et stort anlagt nordamerikansk studie, der ønskede at teste

kirurgisk versus medicinsk behandling af blandingsurininkontinens, måtte desværre afbrydes før tid idet kun 27 ud af 1198 mulige kvinder ønskede at indgå i studiet (Brubaker 2009).

Resumé af evidens (duloxetin)

Duloxetin (Yentreve®) er undersøgt i et randomiseret, placebokontrolleret og dobbeltblindet studie der havde symptomatisk MUI som primært inklusionskriterium (Bent 2008). Studiet inkluderede 588 patienter, der blev behandlet i 12 uger med duloxetin 40 mg x 2 eller placebo. Patienter blev klassificeret ud fra både symptomer og urodynamiske fund i 'stress-predominant', 'balanced' eller 'urge-predominant'. Gruppen 'balanced' var formentlig for lille til at vise forskel. Duloxetin var statistisk signifikant bedre end placebo, med ca. en halvering af IEF sammenlignet med en reduktion på 1/4-1/3 ved placebo. Effekten var signifikant ved stress-predominant MUI ud fra både symptomatiske som urodynamiske kriterier. I hele gruppen af MUI var reduktionen i IEF statistisk signifikant sammenlignet med placebo (median reduktion 60% vs 47%), med reduktion i både urge- og stress urininkontinensepisoder. Bivirkninger var hyppige ved duloxetin: kvalme 18%, mundtørhed 12% og svimmelhed 10%.

I en subgruppe-analyse af et studie primært designet til at finde forskel på behandling med Duloxetin hos stress urininkontinente kvinder, fandt man, at duloxetin reducerede frekvensen af urininkontinensepisoder lige meget hos blandingsurininkontinente kvinder (40 mg pr dag: 62% og 80 mg pr dag: 63%) og stress urininkontinente kvinder (hhv 58% og 65%) og mere end i placebogruppen (hhv 33% og 44%) (Bump 1003; Norton 2002).

Resumé af evidens (antimuskarinika)

Tolterodin (Detrusitol®) er undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenter, multinationalt med urge-predominant symptomatisk MUI som primært inklusionskriterium. Studiet inkluderede 854 voksne kvinder der blev behandlet i 8 uger med tolterodin extended-release 4 mg x 1 dagligt eller placebo i 8 uger. Intention-to-treat analysen viste en signifikant reduktion i urge-urininkontinens episoder ved tolterodin sammenlignet med placebo (77% vs. 51% median reduktion). Der var ingen forskel vedr. stress-urininkontinensepisoder. Bivirkninger var hyppige (Khullar 2004).

Tilsvarende resultater er fundet ved post-hoc subgrubeanalyser i randomiserede, placebokontrollerede studier med OAB/UUI som primært inklusionskriterium, hvor den aktive substans har været tolterodin (Kreder 2003), oxybutinin (Dmochowski 2002; Dmochowski 2003) og solifenacin (Staskin 2006, Kelleher 2005).

Resume af evidens (tabel)

Evidensen for imipramin er beskedent, og potentialet for bivirkninger stort	IIb
Duloxetin lindrer både trang- og anstrengelsessymptomer ved blandingsurininkontinens	Ib
Inkontinensepisodefrekvensen halveres ved duloxetin ved MUI	Ib
Bivirkninger er hyppige ved behandling med duloxetin, og mange patienter ophører med behandling	Ib
Tolterodin lindrer trangsymptomer ved MUI	Ib
Solifenacin og oxybutynin lindrer trangsymptomer ved MUI (obs.: subgruppeanalyse)	Ib

Kliniske rekommandationer

Imipramin kan ikke anbefales ved MUI	B
Duloxetin og antimuskarinika kan anvendes ved MUI	A
Patienten bør informeres om den beskedne effekt og de hyppige bivirkninger ved både duloxetin og antimuskarinika	A

REFERENCER

Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. The standardization of terminology of lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167-178

Andersson K-E, Chapple C, et al. Pharmacological Treatment of Urinary Incontinence. In: Fourth International Consultation On Incontinence (ICI) 2008.

Appell RA, Chancellor MB, Zobrist RH, Thomas H, Sanders SW. Pharmacokinetics, metabolism, and saliva output during transdermal and extended-release oral oxybutynin administration in healthy subjects. *Mayo Clin Proc.* 2003 Jun;78(6):696-702.

Appell RA, Sand P, Dmochowski R, Anderson R, Zinner N, Lama D, Roach M, Miklos J, Saltzstein D, Boone T, Staskin DR, Albrecht D; Overactive Bladder: Judging Effective Control and Treatment Study Group. Prospective randomized controlled trial of extended-release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: results of the OBJECT Study. *Mayo Clin Proc.* 2001 Apr;76(4):358-63

Banerjee S, Routledge PA, Pugh S, Smith PM. Poisoning with oxybutynin. *Hum Exp Toxicol* 1991 May;10(3):225-6.

Bent AE, Gousse AE, Hendrix SL, Klutke CG, Monga AK, Yuen CK, Muram D, Yalcin I, Bump RC. Duloxetine Compared with Placebo for the Treatment of Women With Mixed Urinary Incontinence. *Neurourol Urodynam* 2008; 27: 212-221.

Brubaker L, Moalli P, Richter HE, Albo M, Sirls L, Chai T, Kraus SR, Norton P, Chang D, Tennstedt SL. Challenges in designing a pragmatic clinical trial: the mixed incontinence – medical or surgical approach (MIMOSA) trial experience. *Clin Trials* 2009; 6: 355-364.

Bump RC, Norton PA, Zinner NR et al. Mixed urinary incontinence symptoms: urodynamic findings, incontinence severity and treatment response. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 76-83.

Cardozo L, Rekers H, Tapp A, Barnick C, Shepherd A, Schussler B, Kerr-Wilson R, van Geelan J, Barlebo H, Walter S. Oestrinol in the treatment of postmenopausal urgency: a multicentre study. *Maturitas.* 1993 Dec;18(1):47-53.

Cardozo LD, Wise BG, Benness CJ. Vaginal oestradiol for the treatment of lower urinary tract symptoms in postmenopausal women--a double-blind placebo-controlled study. *J Obstet Gynaecol.* 2001 Jul;21(4):383-5

Chapple C, Steers W, Norton P, Millard R, Kralidis G, Glavind K, Abrams P. A pooled analysis of three phase III studies to investigate the efficacy, tolerability and safety of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist, in the treatment of overactive bladder. *BJU Int.* 2005 May;95(7):993-1001

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. *European urology* 2008; 54: 543-562

Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, Toozs-Hobson P, Warnack W, Drogendijk T, Wright DM, Bolodeoku J; for the STAR study group. 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: 464-470.

Choulot JJ, Mensire A, Saint Martin J. [Overdose of anticholinergic agents and confusional syndrome]. *Ann Pediatr (Paris)*. 1989 Dec;36(10):714.

Cottenden A et al. Management Using Continence Products. In: Fourth International Consultation On Incontinence (ICI) 2008.

Dansk Selskab for Almen Medicin. Udredning og behandling af nedre urinvejssymptomer hos mænd og kvinder. *DSAM* 2009.

Diefenbach K, Arold G, Wollny A, Schwantes U, Haselmann J, Roots I. Effects on sleep of anticholinergics used for overactive bladder treatment in healthy volunteers aged > or = 50 years. *BJU Int*. 2005 Feb;95(3):346-9.

Diefenbach K, Donath F, Maurer A, Quispe Bravo S, Wernecke KD, Schwantes U, Haselmann J, Roots I. Randomised, double-blind study of the effects of oxybutynin, tolterodine, trospium chloride and placebo on sleep in healthy young volunteers. *Clin Drug Investig*. 2003;23(6):395-404.

Diokno AC, Appell RA, Sand PK, Dmochowski RR, Gburek BM, Klimberg IW, Kell SH; OPERA Study Group. Prospective, randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: results of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc*. 2003 Jun;78(6):687-95.

Dmochowski RR, Davila GW, Zinner NR et al. Efficacy and safety of transdermal oxybutynin in patients with urge and mixed urinary incontinence, *J Urol* 2002; 168: 580-586.

Dmochowski RR, Davila GW, Zinner NR, Gittelman MC, Saltzstein DR, Lyttle S, Sanders SW; For The Transdermal Oxybutynin Study Group. Efficacy and safety of transdermal oxybutynin in patients with urge and mixed urinary incontinence. *J Urol*. 2002 Aug;168(2):580-6.

Dmochowski RR, Nitti V, Staskin D, Lubner K, Appell R, Davila GW. Transdermal oxybutynin in the treatment of adults with overactive bladder: combined results of two randomized clinical trials. *World J Urol*. 2005 Sep;23(4):263-70

Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR et al. Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. *Urology* 2003; 62: 237-242.

Donnellan CA, Fook L, McDonald P, Playfer JR. Oxybutynin and cognitive dysfunction. *BMJ*. 1997 Nov 22;315(7119):1363-4.

Enzelsberger H, Kurz C, Schatten C, Huber J. [The effectiveness of intravaginal estriol tablet administration in women with urge incontinence]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1991 Oct;51(10):834-8

Eriksen PS, Rasmussen H. Low-dose 17 beta-estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a double-blind placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1992 Apr 21;44(2):137-44.

Gilja I, Radej M, Kovacić M, Parazajder J. Conservative treatment of female stress incontinence with imipramine. *J Urol*. 1984 Nov;132(5):909-11.

Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T; HERS Research Group. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol*. 2001 Jan;97(1):116-20

Guay. ASHP 2002. Poster

Hashim H, Abrams P. Pharmacological Management of Women with Mixed Urinary Incontinence. *Drugs* 2006; 66: 591-606

Hay Smith J et al. Adult Conservative Management. In: Fourth International Consultation On Incontinence (ICI) 2008.

Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005; 293: 998-1001.

Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C, Aragaki A, Naughton MJ, Wallace RB, McNeely SG. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA*. 2005 Feb 23;293(8):935-48.

Hosker G et al. Dynamic Testing. In: Fourth International Consultation On Incontinence (ICI) 2008.

Hunsballe JM, Djurhuus JC. Clinical options for imipramine in the management of urinary incontinence.

Jackson S, Shepherd A, Brookes S, Abrams P. The effect of oestrogen supplementation on post-menopausal urinary stress incontinence: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999 Jul;106(7):711-8.

Jonas U, Rackley RR. Re: Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, Tooze-Hobson P, Warnack W, Drogendijk T, Wright DM, Bolodeoku J. 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. *Eur Urol*. 2005 Sep;48(3):464-70.

Karram MM, Bhatia NN. Management of coexistent stress and urge urinary incontinence. *Obstet Gynecol*. 1989 Jan;73(1):4-7.

Karram MM, Bhatia NN. Management of coexisting stress and urge urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 4-7.

Katz IR, Sands LP, Bilker W, DiFilippo S, Boyce A, D'Angelo K. Identification of medications that cause cognitive impairment in older people: the case of oxybutynin chloride. *J Am Geriatr Soc*. 1998 Jan;46(1):8-13.

Katz IR, Sands LP, Bilker W, DiFilippo S, Boyce A, D'Angelo K. Identification of medications that cause cognitive impairment in older people: the case of oxybutynin chloride. *J Am Geriatr Soc*. 1998 Jan;46(1):8-13.

Kay G, Crook T, Rekedal L, Lima R, Ebinger U, Arguinzoniz M, Steel M. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol*. 2006 Aug;50(2):317-26.

Kay GG, Ebinger U. Preserving cognitive function for patients with overactive bladder: evidence for a differential effect with darifenacin. *Int J Clin Pract*. 2008 Nov;62(11):1792-800.

- Kay GG, Wesnes KA. Pharmacodynamic effects of darifenacin, a muscarinic M selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder, in healthy volunteers. *BJU Int.* 2005 Nov;96(7):1055-62.
- Kelleher C, Cardozo L, Kobashi K et al. Solifenacin: as effective in mixed urinary incontinence as in urge urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005; 8: 1-7.
- Kelleher C, Cardozo L, Kobashi K, Lucente V. Solifenacin: as effective in mixed urinary incontinence as in urge urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2006 Jun;17(4):382-8.
- Khullar V, Hill S, Laval KU et al. Treatment of urge-predominant mixed urinary incontinence with tolterodine extended release: a randomized, placebo-controlled trial. *Urology* 2004; 64: 269-274.
- Koebel H, Mostwin J, Boiteux JP et al. Pathophysiology. In: Abrams P, Kouhry S, Wein A, editors. *Incontinence*. Plymouth: Health Publication Ltd. 2002: 2005-41.
- Kreder KJ, Brubaker L, Mainprize T. Tolterodine is equally effective in patients with mixed incontinence and those with urge incontinence alone. *BJU Int* 2003; 92: 418-421.
- Lin HH, Sheu BC, Lo MC, et al. Comparison of treatment outcomes for imipramine for female genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1089-1092.
- Lipton RB, Kolodner K, Wesnes K. Assessment of cognitive function of the elderly population: effects of darifenacin. *J Urol.* 2005 Feb;173(2):493-8.
- Lose G, Mouritsen L, Nielsen JB. A new bulking agent (polyacrylamide hydrogel) for treating stress urinary incontinence in women. *BJU Int* 2006; 98: 100-104.
- Mariappan P, Alhasso AA, Grant A, N'Dow JMO. Serotonin and Noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI) for stress urinary incontinence in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD004742.
- Minassian VA, Drutz HP, Al-Badr A. Urinary incontinence as a worldwide problem. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003; 82: 327-38.
- Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 2
- Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD001405.
- Møller LA, Lose G, Jørgensen T. The prevalence and bothersomeness of lower urinary tract symptoms in women 40-60 years of age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 298-305.
- Monz B, Pons ME, Hampel C et al. Patient-reported impact of urinary incontinence - Results from treatment seeking women in 14 European countries. *Maturitas* 2005; 52 Suppl 2: 24-34.
- Nabi G, Cody JD, Ellis G, Hay-Smith J, Herbison GP. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 2
- Norton PA, Zinner NR, Yalcin I et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 40-48.

Novara G, Galfano A, Secco S et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Antimuscarinic Drugs for Overactive Bladder. *European Urology* 2008; 54: 740–764

Osman T. Stress incontinence surgery for patients presenting with mixed incontinence and a normal cystometrogram. *BJU Int.* 2003 Dec;92(9):964-8.

Pietzko A, Dimpfel W, Schwantes U, Topfmeier P Influences of trospium chloride and oxybutynin on quantitative EEG in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;47(4):337-43.

Rufford J, Hextall A, Cardozo L, Khullar V. A double-blind placebo-controlled trial on the effects of 25 mg estradiol implants on the urge syndrome in postmenopausal women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2003 Jun;14(2):78-83.

Staskin D, Sand P, Zinner N, Dmochowski R; Trospium Study Group. Once daily trospium chloride is effective and well tolerated for the treatment of overactive bladder: results from a multicenter phase III trial. *J Urol.* 2007 Sep;178(3 Pt 1):978-83

Staskin DR, Te AE. Short- and long-term efficacy of solifenacin treatment in patients with symptoms of mixed urinary incontinence. *BJU Int.* 2006 Jun;97(6):1256-61.

Steers W, Corcos J, Foote J, Kralidis G. An investigation of dose titration with darifenacin, an M3-selective receptor antagonist. *BJU Int.* 2005 Mar;95(4):580-6.

Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, Hunt TL, Wein AJ. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol.* 2003 May;20(6):327-36.

Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol.* 2001 Jun;41(6):636-44.

Tseng LH, Wang AC, Chang YL, Soong YK, Lloyd LK, Ko YJ. Randomized comparison of tolterodine with vaginal estrogen cream versus tolterodine alone for the treatment of postmenopausal women with overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn.* 2009; 28: 47-51.

Ulmsten U, Petros PE. Intravaginal slingplasty (IVS): An ambulatory surgical procedure for treatment of female urinary incontinence. *Scand J Urol Nephrol* 1995; 29: 75-82

Valsecia ME, Malgor LA, Espíndola JH, Carauni DH. New adverse effect of oxybutynin: "night terror". *Ann Pharmacother.* 1998 Apr;32(4):506.

Vella M, Duckett J, Basu M. Duloxetine 1 year on: the long-term outcome of a cohort of women prescribed duloxetine. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008 Jul;19(7):961-4.

Versi E, Cardozo L. Estrogens and the lower urinary tract function. London: Blackwell Scientific; 1988.

Viktrup L. The risk of lower urinary tract symptoms five years after the first delivery. *Neurourol Urodyn.* 2002; 21: 2-29.

Wagg A, Wyndaele JJ, Sieber P. Efficacy and tolerability of solifenacin in elderly subjects with overactive bladder syndrome: a pooled analysis. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2006 Mar;4(1):14-24

Walter S. Detrusor hyperreflexia in female urinary incontinence treated pharmacologically. *Urol Int.* 1978;33(5):316-21.

Ward KL, Hilton P; UK and Ireland TVT Trial Group. Tension-free vaginal tape versus colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: 5-year follow up. BJOG. 2008 Jan;115(2):226-33.