

Hyppig forekommende cystitter hos eldre kvinner

En dobbeltblind sammenligning av Hiprex og placebo i almenpraksis

30 kvinner i postmenopausal alder med hyppig forekommende cystitter fikk profylaktisk behandling med Hiprex eller placebo, én tablett to ganger daglig i seks måneder, i en randomisert dobbeltblind studie med parallelle grupper.

Urinen ble regelmessig undersøkt bakteriologisk. Tilbakefall ble behandlet med antibiotika inntil urinen var steril. Deretter fortsatte den profylaktiske behandling.

Hiprexprofylakse ga en statistisk signifikant forlengelse av det symptomfrie intervall.

Resultatene viser at Hiprex er et vel-egnet profylaksemiddel til eldre kvinner med hyppig forekommende urinveisinfeksjoner.

Urinveisinfeksjoner utgjør 5–10% av konsultasjonene i almenpraksis og øker med alderen (1, 2). Det er angitt en incidens på 10–12% hos kvinner over 60 år (3).

Medikamentell behandling av eldre med urinveisinfeksjoner kan by på spesielle problemer, bivirkningsfrekvensen er ofte høyere og residiv og reinfeksjoner mer vanlig (4).

Hiprex er et urinveisantiseptikum som anbefales til langtidsprofylakse ved hyppige urinveisinfeksjoner. Det påvirker ikke normalfloraen, resistensutvikling er ikke beskrevet og bivirkningsfrekvensen er lav.

Med denne undersøkelsen ønsket vi å sammenligne effekten av Hiprex og placebo hos eldre kvinner.

Materiale og metoder

Undersøkelsen ble lagt opp som en randomisert, dobbeltblind studie med parallelle behandlingsgrupper. Den omfattet 30 kvinner i postmenopausal alder. Alle hadde gjennomgått minst to symptomgivende, nedre urinveisinfeksjoner siste halvår (verifisert med positiv bakteriologisk prøve). Ingen pasienter hadde patologisk urografi, nyreinsuffisiens eller pyelonefritt.

Alle pasienter ble informert skriftlig og muntlig om forsøket i henhold til den reviderte Helsinki-deklarasjonen.

Profylaktisk behandling med Hiprex eller placebo, én tablett to ganger daglig, startet når pasientene hadde steril urin (bakteriologisk prøve $< 10^4$ bakterier pr. ml.). Pasientene ble instruert om å innta tablettene etter vannlating. Det

Rune Gundersen
Elverum kommunale helsesenter

Hans Olav Høivik
Elverum legesenter
2400 Elverum

Karin Osmundsen
3M Riker Laboratories
Postboks 100
2013 Skjetten

ble gitt råd om hygiene og rikelig væsketilførsel.

Behandlingstiden var seks måneder med kontroll hver måned. Urinen ble undersøkt bakteriologisk, og eventuelle bivirkninger ble registrert ved indirekte spørsmål. Tablettinntaket ble kontrollert ved telling. Ved symptomer på urinveisinfeksjon mellom kontrollene ble bakteriologisk prøve og urinmikro tatt. Ved urinveisinfeksjon ble Hiprex/placebo seponert og pasienten behandlet med et antibiotikum inntil urinen ble steril. Deretter ble den profylaktiske behandlingen gjenopptatt.

Alle bakteriologiske undersøkelser ble foretatt på morgenurin (midtstrøms- og vaskeprøve). Som screeningmetode ble Uricult benyttet, og ved oppvekst ($> 10^5$ bakterier pr. ml) ble prøven sendt til resistensbestemmelse.

Ved statistisk bearbeidelse ble Gehans signifikanstest og Khikvadratstest benyttet.

Resultater

Resultatene er vist i tabell 1. 27 pasienter fullførte studiens seks måneder. Samtlige hadde tatt minst 90% av forskrevet dose. Tre pasienter falt fra, én pasient sluttet etter én måned pga. bivirkninger (utslett og uvelfølelse), én sluttet pga. manglende effekt etter to måneder (placebo) og én døde etter fem måneder (apoplexia cerebri). Alle pasienter er tatt med i den statistiske evaluering.

Seks pasienter i Hiprex-gruppen henvendte seg syv ganger med symptomer på urinveisinfeksjon, mens ti pasienter i placebogruppen hadde 29 henvendelser. Hver gang ble urinveisinfeksjon verifisert med pyuri og positiv bakteriologisk prøve. Syv av 85 kontroller i Hiprex-gruppen viste asymtomatisk bakteriuri, mot 24 av 85 i placebogruppen ($p < 0,001$).

Figur 1 viser forskjellen mellom Hiprex og placebo i symptomfritt intervall frem til første tilbakefall.

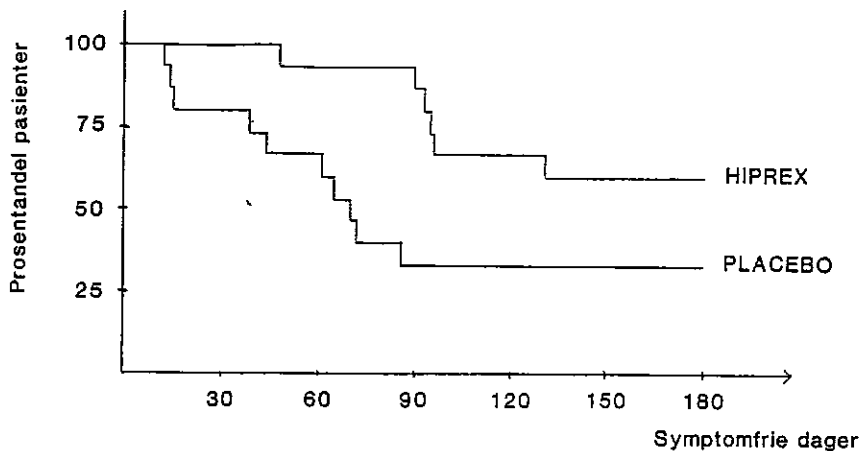
Foruten den ene pasienten som falt fra pga. bivirkninger (Hiprex), ble det registrert bivirkning hos kun én pasient, forstoppelse (placebo).

Tabell 1 Resultater

	Hiprex	Placebo
Antall pasienter	15	15
Alder	74,5 (62–89)	74,0 (64–79)
<i>Før behandling</i>		
Oppfølgingstid (måneder)	90	90
Antall tilbakefall	32	33
Tilbakefallsfrekvens (pr. måned)	0,36	0,37
<i>Under behandling</i>		
Behandlingstid (måneder)	85	85
Antall tilbakefall	7 ¹	29
Tilbakefallsfrekvens (pr. måned)	0,08	0,34
Gjennomsnittlig intervall mellom tilbakefall (dager)	86	39
Reduksjon av tilbakefall	25	4
<i>Asymptomatiske bakteriurier</i>		
Totalt antall kontroller	85	85
Positive kontroller	7 ²	24

¹p < 0,01

²p < 0,001



Figur 1 Prosentandel symptomfrie pasienter pr. tidsenhet. Forskjell mellom Hiprex (15 pasienter) og placebo (15 pasienter) over seks måneder. $p < 0,01$ (Gehans signifikanstest)

Diskusjon

Urinveisinfectionsjoner forekommer hyppigere i den eldre del av befolkningen enn i den yngre. Årsakene til den økende forekomst i høy alder er bare delvis kjent. Dårligere personlig hygiene, redusert infeksjonsforsvar, nedsatt urinproduksjon, feilernæring, øket forekomst av andre sykdommer og mer virulente bakterier nevnes som faktorer av betydning (4).

Flere undersøkelser har vist at man finner de samme bakterier ved urinveisinfectionsjoner hos eldre som hos yngre (5, 6).

Digranes fant i sitt materiale at *E. coli* utgjorde 80,1% av isolatene fra kvinner over 60 år og 69,6% fra kvinner mellom 15 og 30 år (5). I vår studie var 48 av 66 isolater *E. coli* (72,7%).

Tidligere studier har vist at Hiprex er bedre enn placebo og like godt som trimetoprim ved langtidsprofylakse (7-9). Vi fant at tilbakefallsfrekvensen ble signifikant mindre med Hiprex sammenlignet med placebo.

Fem av pasientene i placebogruppen fikk ikke tilbakefall i løpet av de seks månedene studien varte. Det er mulig at de praktiske råd som ble gitt har vært medvirkende til dette.

Seks pasienter fikk tilbakefall selv om de fikk profylaktisk behandling med Hiprex. Sammenlignet med de siste seks måneder før studien startet, var det imidlertid færre tilbakefall under Hiprex-behandling, henholdsvis 14 og syv. Videre fikk fem av Hiprex-pasientene sine tilbakefall først etter tre måneder, i motsetning til placebopasientene hvor alle tilbakefall kom innen tre måneder.

I denne studien ble anbefalt dosering benyttet, én tablett morgen og kveld. I en tidligere studie på yngre kvinner ble det imidlertid funnet at én tablett morgen og kveld ikke ga signifikant forskjell sammenlignet med én tablett om kvelden (9). Denne enklere dosering gir bedre pasient «compliance», og vi vil anta at den kan benyttes hos eldre så vel som hos yngre kvinner. Dette gjenstår imidlertid å bekrefte.

Alle tilbakefall i placebogruppen kom innen tre måneder etter gjennomgått infeksjon, mens kun én pasient i Hiprex-gruppen fikk tilbakefall i denne perioden. Vi vil derfor anbefale at man i første omgang forsøker Hiprex-profylakse i tre måneder.

Resultatene viser at Hiprex er et velegnet profylaksemiddel til eldre kvinner med hyppig forekommende urinveisinfectionsjoner.

Litteratur

1. Harstad H, Grimeland P, Somby P. Diagnoseregistrering i primærlegepraksis. Tidsskr Nor Lægeforen 1975; 95:1859-63.
2. Skjerven O, Gjesdal K, Vold J. Infeksjonssykdommer i almenpraksis. Tidsskr Nor Lægeforen 1977;97: 1800-1.
3. Brandberg Å, Hemer B, Swartling PG, Vahlne G. Urinvägsinfektion hos den vuxna befolkningen i en svensk stad. Läkartidningen 1970;67:2655-62.
4. Kalager T. Urinveisinfectionsjoner hos eldre. Oslo: Nyegaard, 1982:41-5.
5. Digranes A, Benonisen E. Urinveisinfectionsjoner hos eldre. Oslo: Nyegaard, 1982:49-55.
6. Hovig B. Urinveisinfectionsjoner hos eldre. Oslo: Nyegaard, 1982:59-69.
7. Brumfitt W, Hamilton-Miller JMT, Gargan RA, Cooper J, Smith GW. Long-term prophylaxis of urinary infections in women: Comparative trial of trimethoprim, methenamine hippurate and topical povidone-iodine. J Urol 1983;130:1110-4.
8. Parvio S. Methenamine Hippurate (Hiprex) in the treatment of chronic urinary tract infections: A trial in a geriatric hospital. J Int Med Res 1976;4: 111-4.
9. Høivik HO, Gundersen R, Osmundsen K, Halvorsen P, Hjortdahl P, Stokke JG. Profylakse ved residiverende cystitt hos fertile kvinner. En dobbeltblind sammenligning av Hiprex og placebo i almenpraksis. Tidsskr Nor Lægeforen 1984;104:1150-2.

Prophylactic treatment of elderly women with recurrent distal urinary tract infections

A double blind comparison of Hiprex and placebo in general practice

Rune Gundersen, MD
Hans Olav Høivik, MD
Karin Osmundsen, CRA

The clinical efficacy of Hiprex (methenamine hippurate) and placebo was compared in a randomised, double-

blind, parallel group study of 30 women suffering from recurrent distal urinary tract infections. Prophylactic therapy for six months was initiated when the patients had sterile urine. The urine was bacteriologically controlled at regular intervals and any side effects were recorded at each visit.

Episodes of recurrence were recorded and treated with an appropriate

antibacterial agent until the urine became sterile, whereupon prophylactic treatment was reinstated.

Hiprex significantly prolonged the symptomfree interval compared with placebo.

The results show that Hiprex has a prophylactic effect in women of postmenopausal age suffering from recurrent distal urinary tract infections.