Særtrykk av Tidsskrift for Den norske lægeforening nr. 16. 1984

Profylakse ved residiverende cystitt hos fertile kvinner

En dobbeltblind sammenligning av Hiprex og placebo i almenpraksis

Hans Olav Høivik
Elverum legesenter
2400 Elverum

Rune Gundersen
St.Olavsgt 3
2400 Elverum

Karin Osmundsen
3M Riker Laboratories
Postboks 100
2013 Skjetten

Per Halvorsen
Fagerborg helsesenter
Pilestredet 75
0354 Oslo 3

Per Hjortdahl
Lysejordet helsesenter
Mollefaret 38
0750 Oslo 7

Jan G. Stokke
Lindeberg hss
Jerikoveien 5
1067 Oslo 10

Profylakse ved residiverende cystitt hos fertile kvinner

En dobbeltblind sammenligning av Hiprex og placebo i almenpraksis

52 kvinner med residiverende cystitt ble gitt profylaktisk behandling med Hiprex én tablett to ganger daglig, Hiprex én tablett om kvelden, eller placebo i ett år i en randomisert dobbeltblind studie med parallelle grupper. Behandlingen ble startet når pasientene hadde steril urin, og urinen ble undersøkt med bakteriologisk prøve ved regelmessige kontroller. Ved hver kontroll ble eventuelle bivirkninger registrert og «patient compliance» sjekket ved tablettelling. Eventuelle residiv ble registrert og behandlet med antibakterielt middel inntil steril urin, hvoretter den profylaktiske behandling ble gjenopptatt.

Begge Hiprex-behandlinger ga en statistisk signifikant forlengelse av det symptomfrie intervall, mens det ikke var noen signifikant forskjell mellom Hiprex normaldose og Hiprex kveldsdose.

Resultatene viser at Hiprex har profylaktisk effekt hos kvinner i fertil alder med residiverende cystitt.

Hans Olav Høivik
Elverum legesenter
2400 Elverum

Rune Gundersen
St.Olavsgt 3
2400 Elverum

Karin Osmundsen
3M Riker Laboratories
Postboks 100
2013 Skjetten

Per Halvorsen
Fagerborg helsesenter
Pilestredet 75
0354 Oslo 3

Per Hjortdahl
Lysejordet helsesenter
Møllefaret 38
0750 Oslo 7

Jan G. Stokke
Lindeberg hss
Jerikoveien 5
1067 Oslo 10

Epidemiologiske undersøkelser har vist at 5–10 % av primærlegens konsultasjoner er foranlediget av besvær i distale deler i urinveiene (1, 2).

Av behandlingstrengende infeksjonssykdommer i almenpraksis var urinveisinfeksjoner ansvarlig for 26–27 %, og blant disse var kvinner absolutt i flertall (3, 4). Ukomplisert cystitt hos kvinner er vanligvis ikke noe terapeutisk problem: angitt helbredelsesprosent ved antibakteriell terapi er 75–90 %. Imidlertid er residivfrekvensen høy. 40–50 % av pasienter med akutt cystitt vil få residiv innen ett år etter avsluttet behandling (5, 6). Mabeck har vist at risikoen for residiv øker med antall tidligere gjennomgåtte urinveisinfeksjoner og at risikoen er spesielt høy i de første måneder etter avsluttet behandling (7). Hovedproblemet ved behandling av urinveisinfeksjoner er derfor ikke å behandle den akutte infeksjon, men å forhindre residiv (5).

Langtidsbehandling med små doser antibakterielle midler har vist seg å redusere antall residiv, men utvikling av bakteriell resistens og allergiske reaksjoner gjør det ønskelig å finne alternative profylaksemidler.

Metenaminhippurat (Hiprex) er anbefalt til langtidsprofylakse ved kronisk residiverende urinveisinfeksjoner. I sur urin hydrolyseres metenaminet og danner formaldehyd, som utøver den antibakterielle effekt. Metenaminhippurat har ingen antibakteriell effekt i serum eller i tarmkanalen og vil derfor ikke påvirke normalfloraen. Resistensutvikling mot metenaminhippurat er ikke beskrevet, og preparatet har en lav bivirkningsfrekvens. Den profylaktiske effekten synes å være på linje med sulfonamid og nitrofurantoin. I tidligere åpne studier er residivfrekvensen blitt redusert med 70–80 % (8–10). Så vidt vi vet, foreligger det imidlertid ingen kontrollerte undersøkelser.

Med denne studie ønsket vi å undersøke effekten av Hiprex, dels i anbefalt dose (én tablett morgen og kveld) og dels med en daglig dose (én tablett om kvelden) i en dobbeltblind sammenligning med placebo.

Materialer og metoder

Undersøkelsen ble lagt opp som en dobbeltblind multisenterstudie med parallelle behandlingsgrupper. Fire sentre sammenlignet Hiprex én tablett morgen og kveld med placebo. Fire andre sentre sammenlignet Hiprex én tablett morgen og kveld med én tablett om kvelden. Hiprex og placebo hadde identisk utseende, og alle sentre benyttet like forsøksprotokoller.

52 pasienter var med i undersøkelsen. Alle var menstruerende kvinner som hadde gjennomgått minst tre symptomatiske, nedre urinveisinfeksjoner siste år (alle verifisert med positiv bakteriologisk prøve). Pasienter med patologisk urografi eller nyreinsuffisiens ble ikke inkludert. Vegetarianere og gravide ble også utelukket fra studien.

Alle pasienter ble informert skriftlig og muntlig om forsøket og om sine rettigheter etter den reviderte Helsinkideklarasjonen.

Profylaktisk behandling med Hiprex/placebo ble startet når pasientene hadde steril urin (bakteriologisk prøve $< 10^4$ bakterier pr. ml). Doseringen var én tablett morgen og kveld, av henholdsvis Hiprex, placebo og én av hver. Pasientene ble instruert om å innta tabletten etter vannlatning.

Pasientene ble behandlet i ett år og kom til kontroller etter én, to, fire, seks, åtte, ti og 12 måneder. Ved hver kontroll ble det tatt urinprøve til bakteriologisk undersøkelse, og eventuelle bi-

Foruten forfatterne deltok følgende leger i undersøkelsen:

Trude Mørk
Skolebakken 5 Rotnes
1482 Nittedal

Erik Roald
Gjøvik legesenter
2800 Gjøvik

Jorunn I. Kvalem
Kierschows gate 7c
0462 Oslo 4

Tidsskr Nor Lægeforen nr. 16, 1984, 104, 1150–1152

virkninger ble registrert ved indirekte spørsmål. For å kontrollere tablettinntaket ble resterende tabletter talt ved hver kontroll. Pasientene kontaktet lege umiddelbart ved symptomer på urinveisinfeksjon, og enhver symptomgivende infeksjon ble verifisert med bakteriologisk prøve. Hiprex/placebo ble da seponert og pasienten behandlet med et antibakterielt middel inntil steril urin, eventuelt etter forutgående resistensbestemmelse. Ved steril urin ble den profylaktiske behandlingen gjenopptatt. Antibakteriell terapi av andre infeksjonssykdommer førte til at pasienten gikk ut av forsøket.

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 bakteriologisk laboratorium for resistensbestemmelse.

Den statistiske bearbeidelse ble utført av en uavhengig statistiker ved Universitetet i Leicester, England. Log-rank test ble benyttet ved denne bearbeidelse (11).

Resultater

52 pasienter ble inkludert i studien (tab 1). Samtlige pasienter hadde tatt minst 90% av foreskrevet dose. 11 pasienter falt fra etter varierende tidsrom. Årsakene til frafall og behandlingstid før frafall er vist i tabell 2. Alle pasientene er tatt med i den statistiske evaluering.

Gjennomsnittlig antall symptomatiske urinveisinfeksjoner før og under behandling er vist i tabell 3. Residivfrekvensen pr. måned ble redusert med 77 %, 91 % og 22 % i henholdsvis Hiprex normaldose, Hiprex kveldsdose og placebogruppen. Prosentandel asymptomatiske bakteriurier ved de regelmessige kontroller var henholdsvis 3,5 %, 1,3 % og 28,3 % (tab 4).

Figur 1 viser forskjellen i symptomfritt intervall mellom Hiprex normaldose og placebo. 50 % av pasientene var symptomfrie i ett år i Hiprexgruppen, mens ingen av pasientene var symptomfrie i ett år med placebo. Med Hiprex var 100 % av pasientene residivfrie i mer enn to måneder, mens 75 % av pasientene som fikk placebo, fikk residiv innen to måneder. Figur 2 viser forskjellen mellom Hiprex normaldose og Hiprex kveldsdose. Forskjellen mellom Hiprex og placebo var signifikant ($p<0{,}02$), mens forskjellen mellom Hiprex normaldose og kveldsdose ikke var signifikant ($p=0{,}4$).

Tre pasienter som fikk Hiprex normaldose hadde bivirkninger, to som fikk Hiprex kveldsdose og tre som fikk placebo. Alle bivirkninger var lette og varte

Tabell 1 Pasientmateriale

	Hiprex 1 × 2	Hiprex 1 × 1	Placebo
Antall pasienter	28	12	12
Gjennomsnittlig alder	19,1 (18–47)	28,9 (18–45)	29,3 (18–40)
Gjennomsnittlig antall residiver siste år	3,6	4,1	3,8

Tabell 2 Frafall

	Antall pasienter	Årsak	Behandlingstid
Hiprex 1 × 2	1	Manglende effekt	3 måneder
	1	Bivirkninger	1 måned
	2	Graviditet	7 og 1 måneder
	1	Depresjon	6 måneder
	1	Ikke kommet til kontroll	6 måneder
Hiprex 1 × 1	1	Ikke kommet til kontroll	1 måned
Placebo	1	Manglende effekt	14 dager
	2	Ikke kommet til kontroll	3 og 1 måneder
	1	Tabletter for store	1 måned

Tabell 3 Symptomatiske urinveisinfeksjoner

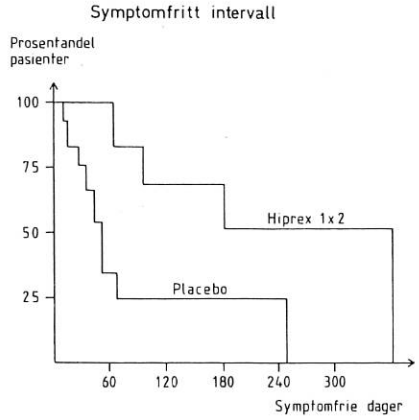
	Før behandling			Under behandling		
	Oppfølgingstid (måneder)	Antall residiv	Residivfrekvens pr. måned	Oppfølgingstid (måneder)	Antall residiv	Residivfrekvens pr. måned
Hiprex 1 × 2	336	101	0,30	288	19	0,07
Hiprex 1 × 1	144	49	0,34	133	4	0,03
Placebo	144	46	0,32	101,5	26	0,25

Tabell 4 Asymptomatisk bakteriuri

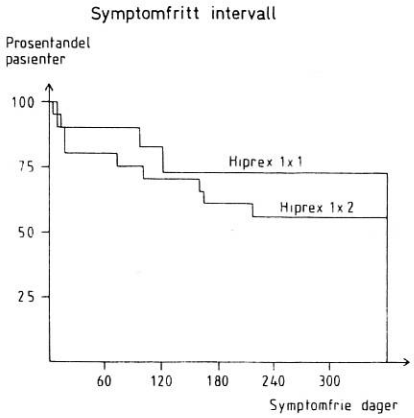
	Totalt antall kontroller	Antall positive kontroller	Prosentandel positive kontroller
Hiprex 1 × 2	170	6	3,5
Hiprex 1 × 1	78	1	1,3
Placebo	60	17	28,3

Tabell 5 Bivirkninger

Bivirkningstype	Hiprex 1 × 2	Hiprex 1 × 1	Placebo
Hodepine	1	1	2
Halsbrann		1	
Smerte i epigastriet	1		1
Kvalme			2
Smerte i urinblæren			1
Knesmerter	1		



Figur 1 Forskjellen i symptomfritt intervall mellom Hiprex 1 × 2 og placebo



Figur 2 Forskjellen i symptomfritt intervall mellom Hiprex 1 × 1 og Hiprex 1 × 2

kun noen få dager, bortsett fra ett tilfelle med intens svie og ubehag i blæreregionen, som førte til frafall. De fleste bivirkninger ble registrert ved første kontroll (tab 5).

Diskusjon

Epidemiologiske undersøkelser i almenpraksis har vist at urinveisinfeksjoner er hyppige (1–3). På grunnlag av litteraturen og vårt generelle inntrykk, trodde vi at problemet med hyppige residiv var relativt stort. Vi ble derfor forbauset over hvor vanskelig det var å finne slike pasienter blant menstruerende kvinner. Årsaken til dette kan imidlertid ha vært at akutte tilfelle ofte blir tatt hånd om av tilfeldige legevaktleger, og på den måten sjelden fulgt opp med nødvendige kontroller. Selv om vi endte med et relativt lite pasientmateriale, var dette likevel stort nok til å vise at Hiprex har profylaktisk effekt hos kvinner i fertil alder med residiverende cystitt. Det er derfor viktig at kvinner med cystitt blir fulgt opp av sin faste lege, slik at indikasjon for langtidsprofylakse kan bli stilt i tide.

I vår undersøkelse fant vi ingen signifikant forskjell mellom normaldose og kveldsdose Hiprex. En forklaring på dette kan ha vært at en kveldsdose får tid til å virke under lengre tid enn morgendosen, som vil skylles ut etter relativt kort tid. Vi tror derfor at det ut fra praktiske og økonomiske grunner kan være gunstig først å forsøke behandling med en kveldsdose Hiprex og eventuelt øke til én tablett to ganger daglig ved utilfredsstillende effekt.

Vår oppfatning er at man ikke bør starte langtidsprofylakse dersom pasidenten har færre enn tre residiv pr. år. Vi tror det er vanskelig å motivere pasienter som er relativt lite plaget til å ta tabletter daglig. Dessuten vil det økonomisk falle mye dyrere enn å behandle de akutte tilfelle.

I likhet med Mabeck fant vi at de fleste residiv kommer innen to måneder etter gjennomgått infeksjon. Ved Hiprex-behandling var imidlertid de fleste pasientene residivfrie i denne perioden. Dette forhold kan tyde på at det kan være hensiktsmessig å gi Hiprex-profylakse i kortere tid selv til pasienter med færre enn tre residiv pr. år. Ytterligere undersøkelser trengs for eventuelt å bekrefte dette.

Litteratur

1. Harstad H, Grimeland P, Somby P. Diagnoseregistrering i primærlegepraksis. Tidsskr Nor Lægeforen 1975; 95:1859–63.
2. Fritz H, Sjønell F, Ørsten PÅ. Distala urinvägsbesvär hos vuxna kvinnor. Läkartidningen 1981;78:3493–7.
3. Bruusgaard D, Skobba T. Infeksjonssykdommer og forskrivning av antibiotika og kjemoterapeutika i almenpraksis. Tidsskr Nor Lægeforen 1974;94:777–82.
4. Skjerven O, Gjesdal K, Vold J. Infeksjonssykdommer i almenpraksis. Tidsskr Nor Lægeforen 1977;97: 1800–1.
5. Hovig B, Sander J. Antibakteriell behandling av urinveisinfeksjoner. Tidsskr Nor Lægeforen 1975;95: 1421–5.
6. Bailey RR. Urinary tract infection – Some recent concepts. Can Med Ass J 1972;107:320–30.
7. Mabeck CE. Uncomplicated urinary tract infection in women. Postgrad Med J 1971;47:31–5.
8. Bergan T, Sander S. Urinveisantiseptika. Tidsskr Nor Lægeforen 1975; 95:383–4.
9. Pedersen S. Long-term prophylaxis with methenamine hippurate in girls with recurrent urinary tract infections. Acta Pediatr Scand 1978;67:597–9.
10. Nilsson S. Long-term treatment with methenamine hippurate in recurrent urinary tract infection. Acta Med Scand 1975;198:81–5.
11. Peto R, Pike MC, Armitage P. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. Br J Cancer 1977; 35:1–39.

Prophylactic treatment of women with recurrent distal urinary tract infections

A double blind comparison of Hiprex and placebo in general practice

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

The clinical efficacy of Hiprex (hexamine hippurate) given as one tablet twice daily, Hiprex one tablet in the evening and placebo was compared in a randomised, doubleblind, parallel group study of 52 women suffering from recurrent distal urinary tract infections. Prophylactic therapy for one year 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 the prophylactic treatment was reinstituted.

Both Hiprex regimens significantly prolonged the symptom-free interval while no significant difference between Hiprex given as one tablet twice daily and Hiprex one tablet in the evening was found.

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