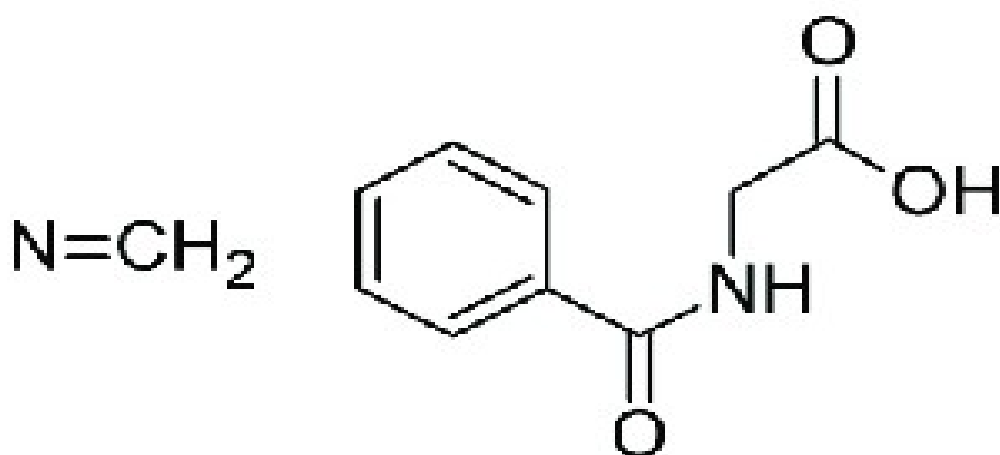


Forebyggende behandling med methenaminhippurat ved recidiverende urinvejsinfektioner



Forskningstræningsopgave i almen medicin, hold 39

Efterår 2018

Anna Paulsen, Jakob Klitkou og Anne Østergaard

Vejleder: Morten Bondo Christensen

Indholdsfortegnelse

Introduktion	s. 3
Metode	s. 4
Resultater	s. 6
Tabel 1	s. 8
Tabel 2	s. 9
Tabel 3	s. 10
Diskussion	s. 11
Tabel 4	s. 13
Konklusion	s. 14
Guideline	s. 15
Referencer	s. 16
Appendix	s. 17

Introduktion

Urinvejsinfektioner er hyppigt forekommende, og tilstanden udgør ca. 3,5% af alle kontakter til almen praksis (1). Det er beskrevet, at 10% af kvinder over 65 år angiver at have haft symptomer på urinvejsinfektion i løbet af det seneste år. Urinvejsinfektioner er den hyppigste infektiøse årsag til indlæggelse blandt ældre patienter (2). Blandt præmenopausale seksuelt aktive kvinder oplever 20-40% cystitis i løbet af livet, og 20% heraf oplever tilbagevendende infektioner (1).

Urinvejsinfektioner udgør således et væsentlig problem på både patientniveau samt på samfundsøkonomisk niveau.

I vores hverdag i almen praksis møder vi hyppigt patienter, oftest ældre kvinder, der generes af tilbagevendende symptomatiske urinvejsinfektioner. Vi er på denne baggrund interesserede i ikke-antibiotiske behandlingsmuligheder, der kan forhindre, at disse patienter udvikler urinvejsinfektioner.

Ifølge lægehåndbogen anbefales det, at der ift. ellers raske kvinder med recidiverende cystitter (eksempelvis >3 pr. år) overvejes profylaktisk behandling. Eksempelvis med tranebær, lokal østriol, methenaminhippurat eller selvadministreret antibiotikabehandling (1). Dog fraråder IRF generelt antibiotisk behandling til forebyggelse af recidiverende urinvejsinfektioner, bl.a. med baggrund i risiko for resistensudvikling (2). Der peges på, at der ikke foreligger tydelig evidens for, at tranebærindtag forebygger recidiverende urinvejsinfektioner, samt at der er usikkerhed omkring, hvorvidt lokal østrogenbehandling til postmenopausale kvinder reducerer problemet med recidiverende urinvejsinfektioner (2). Et Cochrane Review fra 2012 tyder på, at methenaminhippurat (MH) er effektivt til forebyggelse af recidiverende urinvejsinfektioner blandt patienter uden abnormaliteter i urinvejene og uden neurogen blæreproblematik (3).

Teoretisk er der flere fordele ved MH. I modsætning til antibiotika er der ikke beskrevet resistensudvikling (3) og der er kun beskrevet relativt få og milde bivirkninger, herunder gastrointestinale gener, udslæt, dysuri og hæmaturi (3,4). Da der generelt er stigende problemer med antibiotikaresistens, kan det derfor være fordelagtigt at benytte et stof som MH til behandling af patienter med recidiverende urinvejsinfektioner (3).

MH optages næsten fuldstændigt fra gastrointestinalkanalen og udskilles renalt. I nyrerne spaltes det til hhv. hippursyre, der surgør urinen, og til methenamin, der i sur urin yderligere spaltes til formaldehyd, som virker bakteriostatisk. Nogle bakterier, f.eks. *pseudomonas aeruginosa* og *proteus*

species, danner basiske stofskifteprodukter. Ved infektion med disse bakterietyper surgøres urinen ikke tilstrækkeligt under behandling med MH til at opnå fraspaltning af formaldehyd. MH vil derfor ikke være effektiv mod infektion med disse bakterier (4).

På baggrund af ovenstående vil vi i dette projekt sætte fokus på evidensen for forebyggende brug af MH til patienter med recidiverende urinvejsinfektioner.

Vi har foretaget en litteraturgennemgang af studier, der undersøger den forebyggende virkning af MH i forhold til placebo blandt voksne patienter. Vi har valgt at fokusere på patienter, der ikke brugte kateter, og som ikke havde kendt neurogen blæreproblematik, da disse patientgrupper udgør en særlig risikogruppe.

Vores mål var, at vi på baggrund af en gennemgang af den eksisterende litteratur på området ville se, om vi kunne udarbejde en retningslinje for brugen af MH til forebyggelse af recidiverende urinvejsinfektioner blandt voksne patienter i almen praksis.

Metode

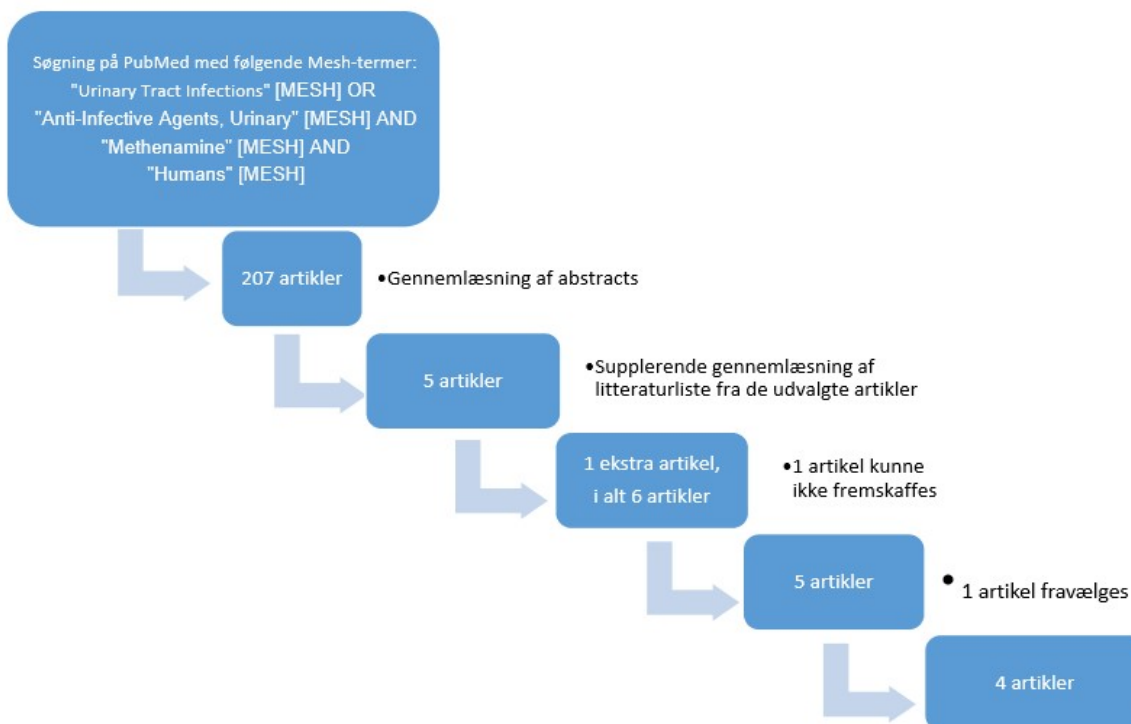
Vi valgte at bruge PubMed til at fremsøge relevante artikler. D. 22/8 2018 lavede vi en søgning, hvor følgende Mesh-kombination blev brugt: "Urinary Tract Infections"[Mesh] OR "Anti-Infective Agents, Urinary"[Mesh] AND "Methenamine"[Mesh] AND "Humans"[Mesh]. Herved fremkom 207 artikler udgivet fra 1957-2017. Artiklernes titler og abstracts blev screenet af Anne Østergaard, Jakob Klitkou og Anna Paulsen, og 6 relevante artikler blev på baggrund af konsensus udvalgt til gennemlæsning i fuld længde.

Desuden gennemgik vi alle artikler i Pubmed fundet under søgningen "methenamine" 12 måneder tilbage (fra 22.08.2017 til 22.08.2018), for at sikre, at relevante artikler, der endnu ikke var MESH-kodet, ikke blev overset. Denne søgning gav ikke yderligere resultater.

Sammen diskuterede og sammenlignede vi efterfølgende de fundne artikler, og antallet af relevante artikler blev yderligere indsnævret til i alt fem originalartikler fra 1975-1987 og et Cochrane review fra 2012. Desuden fandt vi yderligere en relevant artikel ved at gennemgå litteraturlisterne i de udvalgte artikler.

Vi fravalgte studier af in vitro bakterievækst, studier relateret til profylaktisk behandling i forbindelse med kirurgi, studier hvor populationen udelukkende var børn eller gravide kvinder, studier af MH-behandling givet til patienter med kendt neurogen blæreproblematik, studier hvor patienterne var kroniske kateterbærere, studier af effekten af MH sammenlignet med antibiotika, hvor der ikke var inkluderet en placebo-gruppe, samt studier hvor MH blev brugt til behandling af akut urinvejsinfektion.

De seks udvalgte artikler belyser effekten af MH brugt som profylakse mod recidiverende urinvejsinfektioner. Én artikel kunne ikke fremskaffes, men de resterende fem artikler blev alle læst igennem i fuld længde af alle tre undersøgere, og på baggrund heraf indsnævrede vi mængden til fire artikler, idet den femte artikel viste sig at bygge på et studie uden kontrolgruppe.



Figur 1: Flowchart der viser selektionsprocessen i vores litteratursøgning

Resultater

Vi har inkluderet fire placebokontrollerede studier (5,6,7,8), hvoraf tre er randomiserede (6,7,8) med i alt 353 patienter. Alle studier er fra 1980'erne. Størstedelen af patienterne (290) stammer fra studiet af Kasanen et al. (5). Dette studie undersøger effekten af profylaktisk behandling med MH blandt patienter med recidiverende urinvejsinfektioner, hvor størstedelen har kronisk nyresygdom. De øvrige tre studier (5,7,8) er betydeligt mindre (21-52 patienter), og undersøger effekten af MH til profylaktisk behandling af recidiverende nedre urinvejsinfektioner blandt nyreraske kvinder. Alle studierne sammenligner effekten af MH 1g x 2 vs. placebo. Et studie ser ligeledes på effekten af MH 1g x 1 vs. placebo (6), mens et studie også ser på effekten af trimetoprim og nitrofurantoin (5). I et studie er 8% mænd (5). I de øvrige studier er kun inkluderet nyreraske kvinder i hhv. fertil alder (6), postmenopausal alder (7) eller blandet (8), som dækker aldersgruppen 18-80 år (tabel 1).

Kasanen et al. ser på patienter med recidiverende urinvejsinfektioner uden at specificere lokaliseringen af infektionen, mens de øvrige er fokuseret på nedre urinvejsinfektioner. Studierne inkluderer patienter med recidiverende urinvejsinfektioner. Dette defineres som ≥ 2 infektioner på 6 måneder (7) eller ≥ 3 infektioner i de 12 måneder (5,6), der fører op til inklusion i studierne. Et studie definerer ikke hvad der forstås ved recidiverende urinvejsinfektioner (8). To studier har bakteriuri $>10^5$ /ml som outcome (5, 8), uafhængig af symptomer, mens to studier ser både på symptomatisk urinvejsinfektion og asymptomatisk bakteriuri (5,7) (tabel 2).

Alle studierne viser en forebyggende effekt ved behandling med MH sammenlignet med placebo. Tre af studierne foretager statistiske analyser af deres fund (6,7,8) og rapporterer p-værdier $< 0,05$ og således statistisk signifikant effekt ud fra et 95% signifikansniveau. Der er ikke angivet konfidensintervaller. Disse tre studier er små studier med mellem 10 og 28 patienter i interventionsgrupperne og 10 til 15 patienter i placebo-grupperne. Studierne har i både placebo-gruppen og interventionsgruppen ≥ 7 events (7-43) pr. gruppe.

De tre randomiserede studier har rapporteret recidivrater ift. risikotid. Omregnet til relativ risiko finder de en beskyttende effekt med RR på hhv. 0,28 (6) og 0,24 (7) for recidiv af symptomatisk nedre urinvejsinfektion og 0,34 for recidiv af bakteriuri (8). Kasanen et al. rapporterer andelen af patienter, der oplever minimum et recidiv af bakteriuri i followup-tiden på 12 måneder, til hhv. 34,2% i MH-gruppen og 63,2% i placebo-gruppen, svarende til $RR=0,54$ (tabel 2).

I Høivik et al. findes en lavere andel af urinprøver med asymptomatisk bakteriuri i MH-gruppen vs. placebo-gruppen på hhv. 3,5% vs. 28,3% ($RR=0,12$) ($p < 0,02$). Tilsvarende findes i Gundersen et al.

en lavere forekomst af asymptomatisk bakteriuri i MH-gruppen vs. placebogruppen på hhv. 8% og 28% (RR=0,29), der ligeledes er statistisk signifikant ($p < 0,01$) (tabel 2 og 3).

Ved behandling af nyreraske kvinder påvises en statistisk signifikant effekt af MH til forebyggelse af både symptomatiske urinvejsinfektioner og asymptomatisk bakteriuri blandt både menstruerende og postmenopausale kvinder (6,7). Der findes desuden en signifikant reduktion i recidivraten af bakteriuri blandt kvinder i alderen 40-80 år (8). Ved forebyggende behandling af en gruppe patienter med høj forekomst af kronisk nyresygdom (kronisk pyelonefritis, azotæmi, anatomisk urinvejsanomali og diabetes), findes der ca. en halvering af andelen af patienter, der udvikler bakteriuri. Det er ikke beskrevet, hvor mange i hhv. placebo- og behandlingsgruppen, der havde symptomer (5).

De randomiserede placebokontrollerede studier på i øvrigt nyreraske patienter, der er repræsenteret i dette litteraturstudie, er relativt små, og antallet af events er relativt lille (6,7,8).

De inkluderede studier peger dog samstemmende på, at der opnås en reduktion i antallet af infektioner i urinvejene ved forebyggende behandling med MH blandt en bred gruppe af patienter, primært kvinder, med recidiverende urinvejsinfektioner.

Tabel 1: Karakteristik af artikler

Forfatter	Årstal	Land	Studiedesign	Størrelse	Alder og køn	Patienttype	Komorbiditet
Kasanen et al.	1982	Finland	Placebokontrolleret follow-up studie	N=290 Placebo 68 MH(1g x 2) 73 Trimopan 77 Nitrofurantoin 72	267 kvinder 23 mænd Alder gns.: 50,5 år 51,1 år 49,7 år 52,9 år 48,2 år	Patienter i ambulans sygehusforløb 3 ≥ urinvejsinfektioner seneste 12 mdr.	113 Kronisk pyelonefritis 69 Azotæmi 17 Anatomisk anomali 10 Diabetes
Høivik et al.	1984	Norge	Dobbelt blindet randomiseret studie	N=52 Placebo 12 MH (1g x 1) 12 MH (1g x 2) 28	Menstruerende kvinder Alder gns.: 23,7 år 29,3 år 28,9 år 19,1 år	Almen praksis 3 ≥ nedre urinvejsinfektioner seneste 12 mdr. Bakteriologisk verificerede	Patienter med nyreinsufficiens eller patologisk urografi ekskluderet Gravide og vegetarer ekskluderet
Gundersen et al.	1986	Norge	Dobbelt blindet randomiseret studie	N=30 Placebo 15 MH 15	Postmenopausale kvinder Alder gns.: 74,2 år 74,0 år 74,5 år	Almen praksis 2 ≥ symptomgivende nedre urinvejsinfektioner seneste 6 mdr.	Patienter med pyelonefritis, nyreinsufficiens eller patologisk urografi ekskluderet
Cronberg et al.	1987	Sverige	Dobbelt blindet randomiseret crossover studie Crossover hver 6. mdr. i 2 år	N=21 Placebo vs. MH (1g x 2)	Kvinder i alderen 40-80 år	Studie foretaget i sygehusregi (infektionsmedicinsk, gynækologisk og urologisk) Patienter med tilbagevendende nedre urinvejsinfektioner	I øvrigt sunde kvinder uden nyresygdom

Tabel 2: Resultater

Forfatter	Follow-up	Outcome	Resultat	Signifikans
Kasanen et al.	2, 4, 6, 8, 10 og 12 mdr. Urin til D+R	Bakteriuri	Recidivandel 34,2% vs. 63,2% 85% af recidiver var symptomatiske	Statistisk signifikans ikke angivet. Relativt syge pt. hvor kontrolgruppen har markant lavere rapporteret komorbiditet sammenlignet med MH-gruppen. Trods dette findes en beskyttende effekt med relativ risiko på RR=0,54 (34,2/63,2) for recidiv af bakteriuri
Høivik et al.	1, 2, 4, 6, 8, 10 og 12 mdr. + ved symptomer Urin til D+R	Asymptomatisk bakteriuri Symptomatisk urinvejsinfektion	3,5% vs. 1,3% vs. 28,3% Recidivrater på 0,07, 0,03 og 0,25 pr. mdr. svarede til en reduktion på hhv. 77%, 91% og 22%	Statistisk signifikant effekt af MH sammenlignet med placebo på recidiv af symptomatisk urinvejsinfektion (p < 0,02). RR= 0,28 (0,07/0,25) Ingen signifikant forskel mellem 1g x 2 dgl. og 1g MH til aften (p=0,4). Markant lavere forekomst af asymptomatisk bakteriuri RR=0,12 (3,5/28,3)
Gundersen et al.	1, 2, 3, 4, 5 og 6 mdr. + ved symptomer Bakteriologisk undersøgelse	Asymptomatisk bakteriuri Symptomatisk urinvejsinfektion	8% vs. 28% Recidivrate 0,08/mdr. vs. 0,34/mdr.	Der findes en statistisk signifikant reduktion i forekomsten af asymptomatisk bakteriuri (p < 0,01) RR=0,29 (8/28) og reduktion i forekomsten af symptomatisk urinvejsinfektion (p < 0,001) i MH-gruppen RR=0,24 (0,08/0,34)
Cronberg et al.	Hver 2. måned i 2 år + ved symptomer	Bakteriuri $\geq 10^8$ kolonidannende enheder/liter	Lavere recidivrate på 0,8 vs. 2,1 pr. patientår	Statistisk signifikant lavere recidivrate ved behandling med MH vs. placebo (p < 0,01). RR = 0,38 (0,8/2,1)

Tabel 3: Overblik, fund og signifikans

Artikel	Målgruppe	N/Placebo/MH 1g x 2	RR for symptomatisk nedre UVI	RR asymptomatisk bakteriuri	RR bakteriuri
Kasanen et al.	M/K + nyresyge	290/68/73	-	-	0,54
Høivik et al.	K præmenopausale	53/12/28	0,28	0,12	-
Gundersen et al.	K postmenopausale	30/15/15	0,24	0,29	-
Cronberg et al.	K 40-80 år	21 crossover hver 6. mdr.	-	-	0,34

Grøn = Påvist statistisk signifikant effekt, 95% signifikansniveau

Gul = p-værdi/signifikans ej angivet

Rød = Ikke signifikant fund

Diskussion

Tre af vores artikler er studier, der bygger på relativt små grupper patienter. Alle vurderes som kvalitetsmæssigt velegnede (6,7,8), men i den ene artikel er der relativ stor aldersforskel mellem placebogruppen og behandlingsgruppen (6). Denne artikel sammenligner også effekten af MH 1g x 1 vs. placebo, hvor der ikke er aldersmæssig forskel mellem de to grupper. Her ses stadig en positiv effekt af MH-behandling og ingen signifikant forskel sammenlignet med 1g x 2 ($p=0.4$).

To af studierne havde bakteriuri og ikke symptomatisk urinvejsinfektion som outcome (5,8). Imidlertid angiver Kasanen et al., at 85% af patienterne med bakteriuri også havde symptomer på urinvejsinfektion, hvorfor vi antager, at dette ikke skævvrider resultatet betydeligt i forhold til, hvis effektmålet var symptomatisk bakteriuri, som er det outcome, vi er interesserede i at undersøge. Det er sværere at vurdere, om resultaterne i Cronberg et al. kan overføres til patienter med recidiverende symptomatiske urinvejsinfektioner, idet de ikke angiver, hvor mange patienter med bakteriuri, der også har symptomer på UVI.

Studiet af Kasanen et al. har den kvalitet, at det er en større gruppe patienter, der undersøges. Dog er patienterne i dette studie relativt nyresyge, og således ikke så repræsentative for primærsektoren. Dertil er placebogruppen mindre syge end interventionsgruppen, hvori forekomsten af azotæmi og kronisk pyelonefritis er hyppigere. Denne fordeling medfører formentligt en underestimering af en mulig positiv effekt af MH, og studiet viser trods dette, at MH reducerede antallet af recidiver af urinvejsinfektion. Kasanen et al. kunne dermed understøtte hypotesen om, at eksisterende nyresygdom ikke udelukker, at MH kan have en positiv effekt i forhold til at reducere antallet af recidiverende urinvejsinfektioner (tabel 4).

Studierne er generelt af ældre dato og det nyeste er fra 1987. Der kan være sket en udvikling i, hvordan man indberetter data til forskning, men det vurderes ikke, at selve effekten af stoffet har ændret sig.

Der er nogle grupper af patienter, der har en høj forekomst af recidiverende urinvejsinfektioner, som ikke er inkluderet i dette litteraturstudie, herunder kronisk kateterbærere samt patienter med kendt neurogen blæreproblematik. I et Cochrane review fra 2012 har man gennemgået studier, der bl.a. har undersøgt effekten af MH til forebyggelse af recidiverende urinvejsinfektioner blandt disse grupper, uden at finde en statistisk signifikant effekt (3). Det er uklart, hvad der gør, at der ikke ses en statistisk signifikant effekt blandt disse patienter. Denne gruppe patienter inficeres ofte med en anden bakterieflora, herunder pseudomonas og proteus species (9). Disse bakterier producerer

basiske stoffer via ureaseaktivitet, og urinen surgøres dermed muligvis ikke i tilstrækkelig grad til, at MH spaltes til den virksomme metabolit formaldehyd. Dette kunne være en del af forklaringen på, hvorfor MH-behandling til disse patienter ikke ser ud til at reducere antallet af recidiverende urinvejsinfektioner.

Samlet set tyder studierne på en signifikant og klinisk relevant effekt ved forebyggende behandling af recidiverende urinvejsinfektioner med MH, med en reduktion i antallet af recidiver i størrelsesordenen 50-75% (se tabel 3). Dog er vi noget usikre på effektstørrelsen, grundet det lave antal undersøgte patienter, hvor forskelle på individniveau kan have en stor påvirkning på det samlede resultat. Vi har imidlertid ikke fundet nogle studier, fortaget på i øvrigt nyretraske kvinder uden særlige risikofaktorer, der ikke påviser en reduktion i antallet af recidiver af urinvejsinfektion ved langtidsprofylakse med MH.

Studierne undersøgte doseringen 1 g x 2 dagligt. Man kan overveje at reducere til 1 g x 1 dagligt som aftendosis, hvis det vurderes at compliance kan bedres væsentligt herved. Høivik et al. påviste ikke en statistisk signifikant forskel på en dosering på 1 g x 2 dagligt eller 1 gram til aften. Det skal dog bemærkes, at den gruppe, der fik 1 gram til aften, kun bestod af 12 personer. Dette fund er derfor noget usikkert og dosis bør som udgangspunkt være 1 g x 2 dagligt.

I vores opgave har vi ikke lavet statistisk analyse af data fra de artikler, som vi har analyseret. Ved at lave en metaanalyse ville vi antageligt have fået et mere præcist estimat af MH's virkning. Vi har i vores litteratursøgning valgt kun at lade vores analyse inddrage patienter uden større komorbiditet. Den kliniske virkelighed er imidlertid, at f.eks. kateterbærere, patienter med neurogen blæreproblematik og andre specielle risikogrupper udgør en betydelig andel af patienterne med recidiverende urinvejsinfektioner i almen praksis. Det ville derfor være interessant, og det ville øge den kliniske relevans af vores studie, at inddrage disse grupper af patienter.

Vi har bygget studiet op på den i metodeafsnittet beskrevne søgestreng på PubMed. Det kan dog ikke udelukkes, at der foreligger andre relevante artikler, som ikke er kommet med i vores litteratursøgning. Ligeledes ville der måske være dukket andet relevant materiale op, hvis vi havde søgt på andre databaser.

Tabel 4: Kvalitative overvejelser

Forfatter	Metodeproblemer	N	Risk of bias	Troværdighed	Ekstern validitet
Kasanen et al.	Meget forskellige baseline karakteristika peger på tvivlsom randomisering	290 god størrelse	Meget forskellige baseline karakteristika. Må formodes systematisk baggrund for dette Mindst komorbiditet i placebogruppen medfører mest sandsynligt bias i retning af underestimat	Baseline hyppighed ikke opgivet for de 4 grupper, så svært at vurdere effektstørrelse da deres komorbiditet er så forskellig. Underestimerer formentligt effekten	Relativt nyresyg population. Således ikke repræsentativ for de fleste patienter med recidiverende nedre urinvejsinfektioner i primærsektoren
Høivik et al.	Forskellige interventioner på forskellige centre. Dette formentligt baggrund for aldersforskellen i grupperne	Lille studie 12 patienter i placebo-gruppe	MH 1g x 2 gruppen markant yngre end 1g x 1 og placebogruppen 19,1/28,9/29,3 år	Lille gruppe men statistisk signifikant fund For begge interventions-grupper findes sammenlignelig positiv effekt	Lille gruppe. Effektstørrelse noget usikker Indikerer effekt hos menstruerende kvinder
Gundersen et al.	Randomiseret dobbeltblindet studie. Egentlig et fint udført studie Lille population og 6 mdr. follow-up giver kort "time at risk"	30 patienter	Der er ikke fundet oplagte kilder til bias De to grupper har samme aldersfordeling og samme frekvens af tilbagefald før studiestart	God ift. nyreriske postmenopausale kvinder	Lille gruppe, hvor små variationer på individniveau kan have relativ stor betydning Indikerer effekt hos postmenopausale kvinder
Cronberg et al.	Stort frafald i undersøgelsesperioden. 13 af 21 gennemfører. 14 gennemfører første års behandling	21 patienter hvoraf 13 gennemfører den fulde intervention	Manglende motivation som årsag til frafald af 6 pt? Mangler beskrivelse af hvem de var og i hvilken gruppe. Systematisk frafald?	Principielt godt design hvor alle pt. indgår både i kontrol og interventionsgruppen 13 patienter er meget få at lave forskning på	Lille gruppe på 21 kvinder i alderen 40-80 år. Relativt stort frafald Indikerer forebyggende effekt hos kvinder

Konklusion

På baggrund af denne litteraturgennemgang finder vi evidens, der understøtter brugen af MH som forebyggende behandling til patienter med recidiverende nedre urinvejsinfektioner. De inkluderede studier rapporterer alle en klinisk relevant, og i 3 af 4 studier ligeledes en statistisk signifikant, reduktion i antal recidiver af både symptomatiske infektioner og asymptomatisk bakteriuri.

Effektstørrelserne er pga. de små studier usikre, men fundene er trods dette relativt homogene og en halvering (eller mere) af recidivrate synes at være sandsynlig.

Evidensen for brug af MH til patienter med neurogen blæreproblematik, kroniske kateterbærere eller som behandling af akut urinvejsinfektion er ikke gennemgået i aktuelle litteraturgennemgang.

På baggrund et Cochrane review fra 2012 anbefales MH ikke til disse patientgrupper.

Effekten af MH som profylakse til mænd kan ikke belyses ud fra de i denne litteraturgennemgang inkluderede studier.

Større studier af effekten er ønskværdige for at styrke evidensen og kunne bidrage yderligere til viden om effektstørrelse, effekt hos mænd samt målretning af behandlingen.

Guideline

Blandt kvinder med recidiverende urinvejsinfektioner >3 pr. år bør der iværksættes udredning af underliggende årsag hertil. Herunder udredning med urindyrkning via klinisk mikrobiologisk afdeling, blærescanning eller engangskateterisation mhp. bestemmelse af residualurin, gynækologisk undersøgelse mhp. at finde evt. prolaps, og overvejes CT/CT urografi for at afdække evt. fremmedlegeme/strukturel anomali (11).

Til kvinder, der trods ovenstående udredning lider af uforklarede recidiverende urinvejsinfektioner, og som ikke er kateterbærere og ikke har kendt neurogen blæreproblematik, og hvor urindyrkninger ikke viser gentagne infektioner med pseudomonas- og/eller proteus species, kan profylaktisk behandling med MH 1g x 2 overvejes.

Er generne opstået i forbindelse med menopause, kan det overvejes, om lokal østrogenbehandling skal afprøves inden MH-behandling iværksættes.

Opstår generne altid efter coitus, kan man overveje om postcoital profylakse med antibiotika er en mere hensigtsmæssig førstevalgsbehandling.

MH-behandling er kontraindiceret under samtidig behandling med sulfonamider, idet der i sur urin kan dannes uopløselige forbindelser der udfældes i nyrerne (4).

Referenceliste

1. Hermann GG, Hansen-Nord G, Nordling J. Cystit ukompliceret 2016 [cited 2018 07.11]. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/infektioner/cystit-ukompliceret/>.
2. Holm A, Cordoba G, Sönksen UW. Urinvejsinfektioner hos ældre 2016 [cited 2018 07.11]. Available from: <https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedsbldet/2016/maanedblad-nr-10-november/urinvejsinfektioner-hos-aeldre>.
3. Lee BS, Bhuta T, Simpson JM, Craig JC. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD003265.
4. Haiprex 2018 [cited 2018 07.11]. Available from: <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/463>.
5. Kasanen A, Junnila SY, Kaarsalo E, Hajba A, Sundquist H. Secondary prevention of recurrent urinary tract infections. Comparison of the effect of placebo, methenamine hippurate, nitrofurantoin and trimethoprim alone. *Scand J Infect Dis.* 1982;14(4):293-6.
6. Høivik HO, Gundersen R, Osmundsen K, Halvorsen P, Hjortdahl P, Stokke JG. [Prevention of recurrent cystitis in fertile women. A double-blind comparison of Hiprex and placebo in general practice]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1984;104(16):1150-2.
7. Gundersen R, Høivik HO, Osmundsen K. [Frequent cystitis in elderly women. A double-blind comparison of Hiprex and placebo in general practice]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1986;106(25):2048-9.
8. Cronberg S, Welin CO, Henriksson L, Hellsten S, Persson KM, Stenberg P. Prevention of recurrent acute cystitis by methenamine hippurate: double blind controlled crossover long term study. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294(6586):1507-8.
9. Hermann GG, Hansen-Nord G, Nordling J. Urinvejsinfektion, kateter 2017 [cited 2018 07.11]. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/infektioner/urinvejsinfektion-kateter/>.
10. Lemming L, Barsi T, Graversen P, Kirkeby HJ, Algren F. Recidiverende cystit (urinvejsinfektion) 2017 [cited 2018 07.11]. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/midtjylland/almen-praksis/patientforloeb/forloebbeskrivelser/u-urinveje/recidiverende-cystit/>.

Appendix

Kasanen et al.

290 patienter med recidiverende urinvejsinfektioner blev behandlet i 12 måneder med enten placebo, MH, nitrofurantoin eller trimethoprim.

38,9% af patienterne havde kronisk pyelonefritis og 23,8% azotæmi. Patienterne blev hentet fra en ambulant sygehuspopulation i Finland. Studiet har ingen eksplicite eksklusionskriterier, og det fremgår ikke, hvordan patienterne er allokeret til de forskellige behandlinger. Fordelingen af azotæmi og kronisk pyelonefritis indikerer, at det ikke er foregået tilfældigt.

Urinen blev kontrolleret med urindyrkning hver anden måned i et år. Recidiv blev defineret som bakteriuri $> 10^5$ /ml urin. I opfølgingsperioden på 1 år havde 63,2% i placebogruppen recidiv, 34,2% i MH-gruppen, 25% i nitrofurantoin-gruppen og 10,4% i trimetoprim-gruppen.

Det er i artiklen ikke angivet, hvorvidt der er foretaget statistisk analyse af resultaterne.

Bivirkninger var milde og forekom hyppigst i nitrofurantoin-gruppen.

Høivik et al.

52 premenopausale kvinder med recidiverende cystit (defineret ved minimum tre urinvejsinfektioner det seneste år verificeret med bakteriologisk prøve) fik i et år behandling med MH 1 tablet x 2 dagligt, MH 1 tablet x 1 dagligt som aftendosis, eller tilsvarende placebobehandling. Studiet er randomiseret dobbeltblindet. Patienter med patologisk urografi, nyreinsufficiens, vegetarianer og gravide blev ekskluderet.

Urinen blev kontrolleret med dyrkning og resistensbestemmelse efter 1, 2, 4, 6, 8, 10 og 12 måneder og derudover ved symptomer på urinvejsinfektion. Vækst $>10^5$ /ml urin blev tolket som positiv urindyrkning. Kun antallet af symptomatiske urinvejsinfektioner og ikke tilfælde med asymptomatisk bakteriuri indgik i den statistiske analyse. Ved symptomgivende urinvejsinfektion blev MH/placebo pauseret og antibiotikabehandling påbegyndt, indtil der igen var steril urin, hvorefter MH/placebo blev genoptaget.

Studiet viser en statistisk signifikant effekt af MH som forebyggende behandling til kvinder i fertil alder med recidiverende urinvejsinfektioner ift. behandling med placebo. Studiet viser ingen signifikant forskel på dosering af MH to gange dagligt eller en gang dagligt som aftendosis.

Cronberg et al.

21 kvinder i alderen 40-80 år med recidiverende urinvejsinfektioner (ikke nærmere defineret) uden nyresygdom blev randomiseret til to grupper. En gruppe fik MH 1g x 2 dagligt og en gruppe fik tilsvarende placebo, begge i to år. I løbet af det ene år drak kvinderne i begge grupper 250 ml ekstra væske to gange dagligt.

Urinvejsinfektion blev defineret som bakterievækst $>10^8$ /l urin. Urindyrkning blev foretaget hver anden måned eller ved symptomer på akut cystitis. Ved urinvejsinfektion blev der iværksat passende antibiotikabehandling i en uge.

Studiet viste en signifikant reduktion i tilfældene af akut cystitis i gruppen som fik forebyggende behandling med MH sammenlignet med gruppen der fik placebo ($p<0,01$). Ekstra væskeindtag viste sig hverken at reducere tilfældene af akut cystitis eller at reducere effekten af MH. Det konkluderes i studiet, at da MH er billigt, generelt tåles godt og ikke skaber antibiotikaresistens, synes MH at være et virksomt middel mod recidiverende urinvejsinfektioner hos kvinder.

Gundersen et al.

30 postmenopausale kvinder med recidiverende symptomgivende nedre urinvejsinfektioner (mindst 2 tilfælde over de sidste seks måneder, verificeret ved positiv urindyrkning) blev randomiseret til forebyggende behandling i seks måneder med enten placebo eller MH, begge dele 1g x 2 dgl., samt instrueret i nedre hygiejne og rigeligt væskeindtag.

Urinen blev kontrolleret månedligt med dyrkning af morgenurin, og ved vækst $>10^5$ /ml urin blev der foretaget resistensbestemmelse. Dertil blev der foretaget urindyrkning og resistensbestemmelse ved symptomer på urinvejsinfektion. Ved urinvejsinfektion blev placebo/MH seponeret, og antibiotisk behandling givet indtil urinen var steril, hvorefter placebo/MH blev genoptaget.

Studiet viste, at forebyggende behandling med MH medførte en signifikant reduceret risiko for recidiv af urinvejsinfektion blandt postmenopausale kvinder sammenlignet med placebo ($p<0,01$).