

titis. Det synes oplagt at erstatte ERCP med mindre invasive undersøgelser som EUS og MRCP, idet sidstnævnte undersøgelsesmetoder er diagnostisk ligeværdige dels overfor hinanden, dels overfor ERCP. Der er dog endnu ikke vist, at initial anvendelse af EUS eller MRCP i stedet for ERCP hos patienter med GAP reducerer komplikationshyppigheden.

KORRESPONDANCE: Alan Patrick Ainsworth, Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital, DK- 5000 Odense C. E-mail: alan.ainsworth@dadlnet.dk

ANTAGET: 17. juni 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Sundhedsstyrelsen. Referenceprogram for behandling af patienter med galdestenssygdomme. København: Sundhedsstyrelsen, 2006.
2. Ayub K, Imada R, Slaviv J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4): CD003630.
3. Matzen P. Endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi hos patienter med akut galdestenskorreleret pankreatitis. *Ugeskr Læger* 2006;168:271-3.
4. Acosta JM, Katkhouda N, Debian KA et al. Early ductal decompression versus conservative management for gallstone pancreatitis with ampullary obstruction: a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg* 2006;243:33-40.
5. Oria A, Cimmino D, Ocampo C et al. Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction. *Ann Surg* 2007;245:10-7.
6. Petrov MS, Uchugina AF, Kukosh MV. Does endoscopic retrograde cholangiopancreatography reduce the risk of local pancreatic complications in acute pancreatitis? *Surg Endo* 2008;22:2338-43.
7. Verma D, Kapadia A, Eisen GM et al. EUS vs MRCP for detection of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2006;64:248-54.
8. Ledro-Cano. Suspected choledocholithiasis: endoscopic ultrasound or magnetic resonance cholangio-pancreatography? *Eur J Gastro Hepatol* 2007;19:1007-11.
9. Moon JH, Cho YD, Cha SW et al. The detection of bile duct stones in suspected biliary pancreatitis: comparison of MRCP, ERCP, and intraductal US. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1051-7.
10. Chak A, Hawes RH, Cooper GS et al. Prospective assessment of the utility of EUS in the evaluation of gallstone pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1999;49:599-604.
11. Liu CL, Lo CM, Chan JK et al. Detection of choledocholithiasis by EUS in acute pancreatitis: A prospective evaluation in 100 consecutive patients. *Gastrointest Endosc* 2001;54:325-30.
12. Prat F, Ederly J, Meduri B et al. Early EUS of the bile duct before endoscopic sphincterotomy for acute biliary pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2001;54:724-9.
13. Sugiyama M, Atomi Y. Acute biliary pancreatitis: the roles of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surgery* 1998;124:14-21.
14. Stabuc B, Drobne D, Ferkoj I et al. Acute biliary pancreatitis: detection of common bile duct stones with endoscopic ultrasound. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:1171-5.
15. Liu CL, Fan ST, Lo CM et al. Comparison of early endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of acute biliary pancreatitis: a prospective randomized study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1238-44.
16. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, Leese T et al. Acute cholangitis in association with acute pancreatitis: incidence, clinical features and outcome in relation to ERCP and endoscopic sphincterotomy. *Br J Surg* 1987;74:1103-6.
17. Wada K, Tkada T, Kawarada Y et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:52-8.

Østrogen til forebyggelse af recidiverende urinvejsinfektioner hos postmenopausale kvinder – gennemgang af et Cochrane-review

Overlæge Søren Brostrøm & professor Gunnar Lose

EVIDENSBASERET MEDICIN

Glostrup Hospital,
Gynækologisk-obstetrisk
Afdeling

Recidiverende urinvejsinfektioner (RUVI) hos kvinder er en velkendt klinisk problemstilling, specielt i almen praksis. To risikopopulationer udskiller sig: unge, seksuelt aktive kvinder henholdsvis ældre kvinder, oftest flere år efter menopause. Patofysiologien – og dermed forebyggelses- og behandlingsstrategien – er ret forskellig i de to grupper. Hos postmenopausale kvinder spiller flere faktorer ind (se **Figur 1**): En aldersbetinget svækkelse af blærens innervation og/eller detrusormuskulens kontraktilitet kan reducere blærens tømmeffekt. Urogenital prolaps kan medføre infravesikal obstruktion eller et utømmeligt reservoir i et cystocele. Inkontinens for urin og fæces med påvirkning af den nedre hygiejne samt hormonelt betingede ændringer i urogenitalslimhinder og vaginalflora vil også øge risikoen for RUVI. Endelig

kan konkurrerende lidelser som immobilitet, diabetes, sequelae efter neurologiske lidelser eller kirurgi i det lille bækken mv. være medvirkende årsager til RUVI.

Urinvejsinfektioner udgør ca. en ud af fire infektioner og er dermed den næstmest almindelige infektionssygdom. Omkring halvdelen af alle kvinder vil opleve mindst et tilfælde i deres levetid, og belastningen i både primærsektoren og i skadestuer er betydelig [1]. Incidensen af urinvejsinfektioner hos postmenopausale kvinder skønnes at være mellem 4% og 15% pr. år [1]. Vi mangler konsensus om definitionen af RUVI, men i litteraturen anvendes som regel enten tre eller flere tilfælde de seneste 12 måneder, eller to eller flere tilfælde de seneste seks måneder [2]. Symptomatisk diagnostik fører til over-

diagnosticering. I et prospektivt amerikansk studie angav 18% at have søgt læge for mindst en urinvejsinfektion (UVI) over en fireårs opfølgingsperiode, mens 9% angav at have haft to eller flere [3]. I et andet prospektivt studie, hvor symptomatisk UVI blev dyrkningsverificeret, havde 7% haft en UVI over en toårig periode, 2% havde haft to og 1% havde haft tre eller flere [4]. De vanlige symptomer på nedre UVI som dysuri, pollakisuri og feber er således uspecifikke, og diagnosen bør derfor verificeres ved mikroskopi eller dyrkning, hvilket desværre langtfra altid forekommer, hverken i den videnskabelige litteratur eller i daglig klinisk praksis.

Østrogen- og progesteronreceptorer er udbredte i den kvindelige urogenitalregion, ikke blot i vaginalslimhinden, men også i det omgivende muskel- og bindevæv. Som følge af den fælles embryologiske oprindelse er østrogen- og progesteronreceptorer også udbredte i urethra, blærehals og trigonum vesicae urinaria. I takt med faldet i den endogene kønshormonproduktion ses markante ændringer i det østrogenfølsomme væv, dog manifesterer disse ændringer sig ofte først flere år efter menopause. Vagina ses med atrofisk, inflammatorisk og vulnerabelt epitel og afglattede rugae. Det glykogenholdige vaginaleksudat aftager, den normale *Lactobacillus*-dominerede flora forsvinder, pH stiger, og en tarmpatogen blandingsflora overtager. I urethra og nedre urinblære ses tilsvarende slimhindeatrofi, og man vil ofte bemærke en gabende urethralåbning ved den gynækologiske undersøgelse. Den ændrede vaginalflora og det åbentstående, atrofiske urethra disponerer til ascenderende UVI'er.

Det er vist ved både dyrestudier og humane forsøg, at de postmenopausale forandringer i det urogenitale væv og i vaginalflora er reversible ved behandling med eksogene østrogener, både systemisk og lokalt (vaginalt). Om østrogenbehandling også vil have en gavnlig effekt på de kliniske symptomer, herunder RUVI, besvares imidlertid bedst i randomiserede, kliniske studier, og den nylige litteraturgenemgang fra Cochrane-samarbejdet er derfor velkommen [5].

EVIDENSEN

Cochrane-reviewet inkluderede ni studier, hvor postmenopausale kvinder med RUVI blev randomiseret til enten østrogen (enten systemisk eller lokalt i vagina) eller placebo eller anden aktiv behandling.

To randomiserede studier med henholdsvis 93 og 108 patienter viste begge, at lokal (vaginal) behandling med østrogen reducerede risikoen for UVI'er i behandlingsperioden [6, 7]. Grundet heterogenitet i design kunne resultaterne fra de to studier dog ikke

FIGUR 1

Disponerende faktorer til recidiverende urinvejsinfektioner hos postmenopausale kvinder.



Denervering af blæren	→	Dårlig blæretømning
Underaktiv detrusor		
Urogenital prolaps	→	Infravesikal obstruktion Reservoir i et cystocele
Urin- og analinkontinens	→	Dårlig nedre hygiejne
Fald i østrogen	→	Slimhindeatrofi Patogen vaginalflora

pooles. I det Israelske studie fra *Raz et al* blev østriolcreme undersøgt over for placebo: cremen blev appliceret med indføringsrør i vagina natligt i to uger og derefter to gange ugentligt i otte måneder. I den gruppe, der modtog aktiv behandling, fik 16% UVI i behandlingsperioden, mens 63% af placebogruppen fik UVI (risikoratio (RR): 0,25; 95%-konfidensinterval (KI): 0,13-0,50).

I den aktive gruppe fik 44% genvækst af *Lactobacilli* i vagina, mens ingen fik det i placebogruppen. I det norske studie fra *Eriksen et al* blev 36 ugers behandling med en østrogenholdig vaginal silikonering sammenlignet med ingen behandling. I den aktive behandlingsgruppe fik 51% UVI'er i behandlingsperioden, i den ubehandlede gruppe fik 80% UVI'er (RR: 0,64; 95%-KI: 0,47-0,86). Et mindre dansk studie med 23 patienter, der blev fulgt over fem måneder (som formentlig er undsluppet Cochrane-søgningen grundet sproglige barrierer), kunne der ikke vises signifikant forskel mellem 17β-østradiol-vaginaltablet og placebo, men studiet havde ikke tilstrækkelig statistisk styrke [8].

I to mindre studier har man undersøgt vaginal østrogen over for antibiotika: *Raz et al* fandt ingen signifikant forskel mellem ni måneders behandling med enten østriol-vaginalstikpiller eller oral nitrofu-

FAKTA

Såfremt indikationen alene er urogenitale gener, herunder recidiverende urinvejsinfektioner (UVI'er), anbefales lokal (vaginal) behandling med rent østrogen.

Langtidsbehandling anbefales, og hyppigheden af UVI'er kan mindst halveres.

Systemisk hormonel kombinationsbehandling forebygger ikke recidiverende UVI'er hos postmenopausale kvinder.



ABSTRACT

Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women

Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW

Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 Issue 2 (Status: New)
 Copyright © 2008 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
 DOI: 10.1002/14651858.CD005131.pub2
 This version first published online: 16 April 2008 in Issue 2, 2008

This record should be cited as: Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW.
 Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2.*
 Art. No.: CD005131. DOI: 10.1002/14651858.CD005131.pub2.

BACKGROUND

Recurrent urinary tract infection (RUTI) is defined as three episodes of urinary tract infection (UTI) in the previous 12 months or two episodes in the last six months. The main factors associated with RUTI in postmenopausal women are vesical prolapse, cystocele, post-voidal residue and urinary incontinence, all associated with a decrease in oestrogen. The use of oestrogens to prevent RUTI has been proposed.

OBJECTIVES

To estimate the efficacy and safety of oral or vaginal oestrogens for preventing RUTI in postmenopausal women.

SEARCH STRATEGY

We searched the Cochrane Renal Group's specialised register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (from 1950), EMBASE (from 1980),

reference lists of articles without language restriction. Date of last search: February 2007.

SELECTION CRITERIA

Randomised controlled trials (RCTs) in which postmenopausal women (more than 12 months since last menstrual period) diagnosed with RUTI received any type of oestrogen (oral, vaginal) versus placebo or any other intervention were included.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Authors extracted data and assessed quality. Statistical analyses were performed using the random effects model and the results expressed as relative risk (RR) for dichotomous outcomes or mean difference for continuous data with 95% confidence intervals (CI).

MAIN RESULTS

Nine studies (3345 women) were included. Oral oestrogens did not reduce UTI compared to placebo (four studies, 2798 women: RR 1.08, 95% CI 0.88 to 1.33). Vaginal oestrogens versus placebo reduced the number of women with UTIs in two small studies using different application methods. The RR for one was 0.25 (95% CI 0.13 to 0.50) and 0.64 (95% CI 0.47 to 0.86) in the second. Two studies compared oral antibiotics versus vaginal oestrogens (cream (1), pessaries (1)). There was very significant heterogeneity and the results could not be pooled. Vaginal cream reduced the proportion of UTIs compared to antibiotics in one study and in the second study antibiotics were superior to vaginal pessaries. Adverse events for vaginal oestrogens were breast tenderness, vaginal bleeding or spotting, nonphysiologic discharge, vaginal irritation, burning and itching.

AUTHORS' CONCLUSIONS

Based on only two studies comparing vaginal oestrogens to placebo, vaginal oestrogens reduced the number of UTIs in postmenopausal women with RUTI, however this varied according to the type of oestrogen used and the treatment duration.

rantoin 100 mg (67% henholdsvis 52% fik UVI i behandlingsperioden) [9]. I et kinesisk studie sammenlignede Xu *et al* tre måneders behandling med vaginalcreme med konjureret hesteøstrogen over for

langtidsbehandling med oral ofloxacin 600 mg/dag og fandt, at østrogen var betydeligt mere effektivt end quinolon: 7% henholdsvis 80% fik UVI i behandlingsperioden (RR: 0,09; 95%-KI: 0,02-0,36) [10].

I fire studier viste man samstemmende, at systemisk (oral) østrogen ikke reducerede forekomsten af UVI'er i behandlingsperioden sammenlignet med placebo [3, 11-13]. De poolede data fra de fire studier repræsenterer 2.798 patienter, og den vægtede meta-analyse er ganske overbevisende med en RR på 1,08 og 95%-KI på 0,88-1,33. Den væsentligste del af data hidrører fra et studie, som bidrager med imponerende 2.654 patienter og mere end fire års behandling og opfølgning [3].

Dette amerikanske multicenterstudie var dog primært designet til at undersøge den kardiovaskulære effekt af hormontilskud i en population af postmenopausale kvinder med etableret koronarsygdom. Desuden modtog patienterne i aktiv behandling en kombinationsbehandling med 0,625 mg konjureret ekvint østrogen plus 2,5 mg hydroxyprogesteron, som ikke anvendes i Danmark, hvorfor resultaterne ikke kan overføres på danske forhold.



TABEL 1

Østrogenholdige vaginalmidler på det danske marked.

Præparat	Aktivt indholdsstof	Formulering	Anbefalet dosering	Pris/DDD pr. 20.04.2009 (før tilskud)
Estring	17- β -østradiol	Vaginalring 7,5 mikrogram/24 timer	Skiftes hver 3. måned	4,75 kr. recept
Ovestin	Østriol	Vagitorium 0,5 mg	0,5 mg dagligt i to uger, herefter to gange pr. uge	1,90 kr. håndkøb
Ovestin	Østriol	Vaginalcreme 1 mg/g	0,5 mg dagligt i to uger, herefter to gange pr. uge	1,79 kr. håndkøb
Vagifem	17- β -østradiol	Vaginaltablet 25 mikrogram	25 mikrogram dagligt i to uger, herefter to gange pr. uge	3,03 kr. recept

DDD = defineret døgndosis.

DISKUSSION

Vedrørende lokalbehandling med østrogen er evidensen god og indikerer, at langtidsbehandling mindst kan halvere recidiver af UVI. Det er værd at bemærke, at behandlingsvarigheden i de to studier var 8-9 måneder, hvilket er foreneligt med anden evidens, der har vist, at det kan tage ganske lang tid, før effekten af lokal østrogen ses på objektive parametre [14].

Studiet med østriolcreme viste bedre effekt end studiet med østradiolring, men dette kan skyldes forskelle i studiepopulationerne eller andre forhold. Idéelt set burde præparaterne undersøges i *head-to-head*-studier. Med den foreliggende evidens er det derfor ikke muligt at anbefale den ene behandling frem for den anden, og i den daglige kliniske praksis kan man derfor lade sig vejlede af andre forhold som administrationsmåder, gener, pris mv. samt øvrige indikationer (Tabel 1). Østriolcremen synes at afhjælpe seksualgener lidt bedre end de øvrige administrationsmåder [14], formentlig grundet tilførslen af creme snarere end forskellig aktivitet mellem de aktive stoffer. Estradiolringen synes at være lidt bedre accepteret af patienterne, formentlig på grund af den lette administration med ringskift hver tredje måned [15]. Der synes ikke at være væsentlige forskelle mellem præparaterne, når det gælder objektive parametre som vaginalcytologi, pH etc. [15]. Langtidsbehandling med lokal østrogenbehandling giver ikke anledning til væsentlige bekymringer vedrørende systemiske bivirkninger og fordrer ikke samtidig gestagenbehandling, selv om patienten har uterus intakt [16].

Evidensen fra de to studier, i hvilke man undersøgte lokal østrogen over for antibiotika, er svær at overføre til danske forhold. I praksis vil de to behandlingsprincipper ikke stå over for hinanden, men være komplementære, men man må ud fra hensynet til resistensudvikling anbefale et forsøg med lokal østrogen først.

Det er ikke klart, hvorfor langtidsbehandling med systemisk østrogen synes uden effekt. Muligvis er dosis for lav til at have klinisk relevant effekt på målorganet: et seks måneders randomiseret studie med 0,625 mg konjureret ekvint østrogen plus 2,5 mg hydroxyprogesteron sammenlignet med placebo viste ingen signifikant forskel i genvækst af *Lactobacilli* [13]. Det er også muligt, at den manglende effekt skyldes enten anvendelsen af konjureret ekvint østrogen, snarere end humant østradiol, eller en antagonistisk virkning af den samtidige gestagenbehandling. Vi har ikke god evidens for en mulig forebyggende effekt af ren systemisk østrogen (som f.eks. gives til hysterektomerede kvinder) på UV'erne. På det foreliggende grundlag kan det derfor konkluderes, at

såfremt indikationen for postmenopausal østrogenbehandling alene er urogenitale gener – herunder UVI – må lokalbehandling anbefales.

KORRESPONDANCE: Søren Brostrøm, Gynækologisk-obstetriske Afdeling, Glostrup Hospital, DK-2600 Glostrup. E-mail: soren@brostrom.dk

ANTAGET: 2. marts 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Søren Brostrøm har modtaget foredragshonorar, og Gunnar Lose har modtaget forfatterhonorar fra Novo Nordisk A/S.

LITTERATUR

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002;113 Suppl 1A:55-135.
2. Dwyer PL, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:537-43.
3. Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM et al. Urinary tract infections in postmenopausal women: effect of hormone therapy and risk factors. *Obstet Gynecol* 2001;98:1045-52.
4. Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D et al. Predictors of urinary tract infection after menopause: a prospective study. *Am J Med* 2004;117:903-11.
5. Perrotta C, Aznar M, Mejia R et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD005131.
6. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *NEJM* 1993;329:753-6.
7. Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *AJOG* 1999;180:1072-9.
8. Kjærgård B, Walter S, Knudsen A et al. Treatment with low-dose vaginal estradiol in post-menopausal women. A double-blind controlled trial. *Ugeskr Læger* 1990;152:658-9.
9. Raz R, Colodner R, Rohana Y et al. Effectiveness of estriol-containing vaginal pessaries and nitrofurantoin macrocrystal therapy in the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2003;36:1362-8.
10. Xu R, Wu Y, Hu Y. [Prevention and treatment of recurrent urinary system infection with estrogen cream in postmenopausal women]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2001;36:531-3.
11. Kirkengen AL, Andersen P, Gjersoe E et al. Oestriol in the prophylactic treatment of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Scand J Primary Health Care* 1992;10:139-42.
12. Cardozo L, Benness C, Abbott D. Low dose oestrogen prophylaxis for recurrent urinary tract infections in elderly women. *BJOG* 1998;105:403-7.
13. Ouslander JG, Greendale GA, Uman G et al. Effects of oral estrogen and progestin on the lower urinary tract among female nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:803-7.
14. Cardozo L, Lose G, McClish D et al. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;12:15-20.
15. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD001500.
16. Brostrøm S, Arentoft B, Knudsen UB et al. Systemiske effekter af lokal hormonbehandling. Guideline. Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik. 2006. www.dsog.dk. (1. marts 2009).