

Enuresis nocturna hos børn

Marie Prével¹, Konstantinos Kamperis² & Søren Rittig²

STATUSARTIKEL

1) Børne- og Unge
Afdelingen, Næstved
Sygehus
2) Børne- og Unge
Afdelingen, Aarhus
Universitetshospital

Ugeskr Læger
2018;180:V01180027

Enuresis nocturna (EN) er inkontinens, som forekommer mindst en gang om måneden under søvn hos børn, som er fem år eller ældre [1]. EN er en hyppig lidelse med klar genetisk indflydelse, og den forekommer hyppigere hos drenge end hos pige, især før 12-årsalderen [2]. Den spontane helbredelsesrate er relativ høj (ca. 15% årligt), dog er den betydeligt lavere hos børn, hvor enuresis forekommer hver nat [2]. Sygdommen har ubehandlet negative følger for barnet i form af nedsat selvværd og livskvalitet.

I denne artikel sættes der baseret på ny forskning og internationale retningslinjer fokus på ætiologi, udredning og behandling af børn med EN.

PATOFYSIOLOGI

Enuresis' patofysiologi er kompleks. I en simplificeret udgave kan tre faktorer føre til enuresis: 1) en høj natlig urinproduktion (natlig polyuri), 2) nedsat blærekapacitet om natten og 3) manglende evne til at vågne op, når blæren skal tømmes (Tabel 1) [3]. Hovedårsag til den høje natlige urinproduktion er en forstyrret døgnrytme i den antidiuretiske hormonproduktion [4], men nyere forskning tyder på, at andre faktorer såsom regulering af elektrolytbalancen [5], hæmodynamiske faktorer [6, 7] samt søvnens kvalitet og arktitektur [8] muligvis spiller en betydelig rolle. Børn med nedsat blærekapacitet har ofte symptomer i dagtiden, men nyere forskning har vist, at der også findes børn, der har isoleret natlig nedsat blærekapacitet [9]. Karakterisering af den eksakte enuresisætiologi hos de enkelte børn kan ofte hjælpe lægen til at vælge den mest effektive behandling. Manglende opvågning, når blæren skal tømmes, er en forudsætning for en enuresisepi-

sode. Studier har vist, at børn med enuresis sover anderledes end raske børn [10].

UDREDNING

International Children's Continence Society (ICCS) har defineret minimale og udvidede retningslinjer for udredning af enuresis.

Minimale retningslinjer

Det første lægebesøg for børn med enuresis er oftest hos en praktiserende læge, når barnet er over fem år gammelt. En grundig anamnese og en kort objektiv undersøgelse inklusive urinstiks, specielt for at udelukke anatomiske årsager til enuresis, er det første trin i diagnosticering. Det er vigtigt at identificere patienter med dagsymptomer, der tit ses hos børn med blæredysfunktion. Man kan med fordel bruge standardiserede spørgsmål (Tabel 2) [3]. Lidelsen hos børn, der har nonmonosymptomatisk EN (NMNE), er typisk mere kompleks, og barnet bør henvises til en specialist. Ved første konsultation bør man også afklare, om der er komorbiditeter såsom obstipation, urinvejsinfektioner og ADHD. Ofte er der behov for, at disse behandles, inden man effektivt kan behandle børnenes enuresis.

En vigtig del af første konsultation med familien er at informere om lidelsen, at berolige barnet og forældrene, at understrege at det er en hyppig lidelse blandt børn, og at den kan behandles effektivt, at fjerne eventuel skyldfølelse fra barnet og/eller forældrene og at diskutere behandlingsmulighederne og prognosen.

Udvidede retningslinjer

Ud over de ovennævnte anbefalinger består en udvidet tilgang af registreringsskemaer, der kan bruges til at finde den reelle patofysiologi til enuresis og dermed øge chancen for at give den mest effektive behandling. Ved denne udvidede retningslinje udfylder patienten to dagbøger (Figur 1) [11]. Den første dagbog er et skema til registrering af væskeindtagelse og vandladninger i dagtiden, det skal udfyldes over fire dage. Ud fra disse oplysninger kan lægen vurdere barnets blærekapacitet ved hjælp af den største vandladningsvolumen i dagtimerne (undtagen morgenvandladning) og afklare, om der er dagsymptomer. Desuden kan man sikre sig, at der er hensigtsmæssige vaner, hvad angår væskeindtagelse.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Enuresis nocturna er inkontinens under søvn hos børn, som er fem år eller ældre, hvor både enuresisalarmer (bedst ved nedsat blærekapacitet) og desmopressin (bedst ved natlig polyuri) er førstevalgsbehandlinger.
- ▶ Klinisk karakterisering ved hjælp af hjemmemålinger (dagbøger) kan benyttes til at identificere den reelle patofysiologi af enuresis og dermed øge chancen for at give en effektiv behandling.
- ▶ Børn med enuresis nocturna kan behandles i primærsektoren, mens børn med daginkontinens, komplekse komorbiditeter eller manglende effekt af primærbehandling skal henvises til en pædiater.

I den anden dagbog registreres mængden af urin, som er produceret over 7-14 nætter, for at vurdere, om der er natlig polyuri. Urinvolumen kan beregnes ud fra summen af bleernes vægt, morgentømmningsvolumen og natlig tømningens volumen [12].

Baseret på oplysninger fra de to registreringskemaer kan man identificere baggrunden for barnets enuresis og vælge den behandling, der bedst passer til den eksakte ætiologi.

BEHANDLING

Tidspunktet for initiering af behandling for enuresis afhænger af flere faktorer, herunder symptomernes sværhedsgrad samt graden af belastning for barnet og familien. De fleste vælger at påbegynde behandling før skolestart, dvs. i 5-6-årsalderen. Succesfuld behandling har vist at bedre barnets selvværd [13] og neurokognitive funktion [14]. Det anbefales generelt at have en aktiv behandlingsattitude i modsætning til at afvente spontan helbredelse.

Behandling af nonmonosymptomatisk enuresis nocturna

Hvis den initiale udredning tyder på NMNE, bør ledsagesymptomer som vandladningsforstyrrelse (f.eks. daginkontinens og *urge*), obstipation og urinvejsinfektion adresseres først. Det ligger uden for denne artikels mål at gennemgå behandlingen af disse tilstande, hvorfor der henvises til international litteratur [15]. Det skal dog anføres, at basal uroterapi kan udføres i almen praksis med en dokumenteret behandlingseffekt på 50-60% [16].

Behandling af monosymptomatisk enuresis nocturna

Valg af behandling

Der findes to evidensbaserede behandlingsmodaliteter, som anbefales til førstevalgsbehandling af monosymptomatisk EN: desmopressin og ringeapparat [17]. Med hensyn til valg af primærbehandling kan der enten vælges behandling alene baseret på familiens præferencer eller behandling baseret på forudgående udredning af den underliggende mekanisme bag tilstanden [18]. Hvis man vælger behandling uden forudgående karakterisering, og den er uden tilstrækkelig effekt, er princippet, at der skiftes til den anden førstevalgsbehandling. Hvis den ligeledes er ineffektiv, kan man overveje henvisning til en børneafdeling eller kombinationsbehandling med de to førstevalgsbehandlinger. Hvis der foretages en forudgående karakterisering af blærekapaciteten og naturinproduktionen, kan man vælge en behandling, der er baseret på den eksakte ætiologi (Figur 2).

Desmopressin

Desmopressin er en syntetisk analog til det antidiuretiske hormon argininvasopressin. Desmopressin findes

TABEL 1

International Children's Continence Society har udarbejdet definitioner, der anvendes ved karakterisering af enuresissubtyper. Karakterisering af patienter kan hjælpe den behandlende læge med at vælge den optimale behandlingsstrategi.

<i>Primær/sekundær EN</i>
Et barn med primær EN har aldrig været renligt i > 6 mdr. i træk
Ikke meget bevis på at de 2 former adskiller sig væsentligt i forhold til patofysiologien, men hos børn med sekundær EN bør man være opmærksom på andre sygdomme eller tilstande, der kan føre til enuresis, f.eks. diabetes, urinvejsinfektioner, diabetes og renale sygdomme
<i>Monosymptomatisk/nonmonosymptomatisk EN</i>
Inddeles i monosymptomatisk og nonmonosymptomatisk afhængig af tilstedeværelse af symptomer fra de nedre urinveje i dagtiden såsom pollakisuri, udtalt tissetrang, dysuri el. inkontinens om dagen
Nonmonosymptomatisk involverer tit en underliggende blæredysfunktion [3]
<i>Forventet blærekapacitet for alderen</i>
Kan beregnes ved hjælp af formel: $MVVe = \text{alder} \times (30 + 30)^a$
<i>Natlig polyuri</i>
Urinproduktion på 1 nat med enuresis > 130% af den forventede blærekapacitet for alderen
<i>Nedsat blærekapacitet</i>
Hvis den maks. vandladningsvolumen undtagen morgenurin < 65% af den forventede for alderen

EN = enuresis nocturna; MVVe = forventet maksimal vandladningsvolumen.

a) Kapaciteten beregnes som antal ml, hvis alderen angives som år.

TABEL 2

Diagnostiske spørgsmål til identifikation af lower urinary tract symptoms, hvilket tyder på en underliggende blæredysfunktion, herunder overaktiv blære og dysfunktionel vandladning [3]a.

Stadium	Beskrivelse
I	Ufrivillig vandladning i løbet af dagen, ja/nej Dråber urin i underbukser: Før tømning Efter tømning Meget våde underbukser
II	Øget vandladningsfrekvens, $\geq 8/\text{dag}$, ja/nej
III	Nedsat vandladningsfrekvens, $< 3/\text{dag}$, ja/nej
IV	Pludselig og presserende behov for at lade vandet, ja/nej
V	Anvender stillinger for at holde sig, f.eks. benkrydsning, trykke hæl i perineum, ja/nej
VI	Behov for at presse med henblik på at lade vandet, anstrenge abdominalmuskler for at lade vandet, ja/nej
VII	Afbrudt urinstrøm eller flere vandladninger efter hinanden, ja/nej
VIII ^b	Positiv anamnese med urinvejsinfektioner, ja/nej
IX ^b	Påvist sygdom og/eller misdannelse, ja/nej: Af nyrene og/eller urinvejene Rygrad
X ^a	Symptomer på forstoppelse, ja/nej

LUTS = lower urinary tract symptoms.

a) Baseret på International Children's Continence Society [18].

b) VIII-IX og X er ikke LUTS, men er associeret til høj frekvens af LUTS.


FIGUR 1

A. Dagbogen for dagtiden skal udfyldes for fire dage (det kan være to weekender i træk) og skal udfyldes fra, når barnet står op om morgenen, til barnet går i seng om aftenen. B. Dagbogen for nattiden skal udfyldes for syv på hinanden følgende nætter for at finde ud af, om barnet har natlig polyuri [11].

A

Dagbog i dagtiden - Dag 1.

Dato:

Tidspunkt	Volumen drukket (ml)	Væsketype	Urinvolumen (ml)	Pludselig og presserende behov for at lade vandet (ja/nej)	Ufrivillig vandladning (ja/nej)	Afføringskonsistens (løs/normal/hård)

B

Dagbog under søvn - Nat 1.

Dato: Tidspunkt for sengetid: Tidspunkt hvor barnet står op:

Seng (våd/tør)	Natlig vandladning (ml)	Bleens vægt - nat (g)	Bleens vægt - morgen (g)	Første vandladning om morgenen (ml)

både som tablet (0,1 og 0,2 mg), hurtigtopløselig frysetørret tablet (60, 120 og 240 µg) og nasalspray eller dråber (de to sidstnævnte er dog ikke blevet anvendt siden maj 2007 pga. risiko for hyponatræmi). Maksimal antidiuretisk effekt opnås efter ca. en time, og varigheden af de rekommanderede doser (0,2-0,4 mg tablet eller 120-240µg frysetørret tablet) er 8-12 timer. Desmopressin kan administreres ved sengetid, men doseringstidspunktet kan fremrykkes en time, hvis man ønsker øget effekt. Væskeindtaget bør begrænses fra en time, inden desmopressin indtages, til otte timer efter [18]. Høj natlig urinproduktion og nedsat blærekapaci-

tet er henholdsvis en positiv og en negativ prædikator for effekt. Effekt af behandlingen ses hos 60-70%, men der er også høj risiko for recidiv, som ses hos 50-90% [19, 20]. Hvis barnet er tørt om natten på desmopressin, anbefales det at holde pause hver tredje måned for at undersøge, om der er opnået spontan remission.

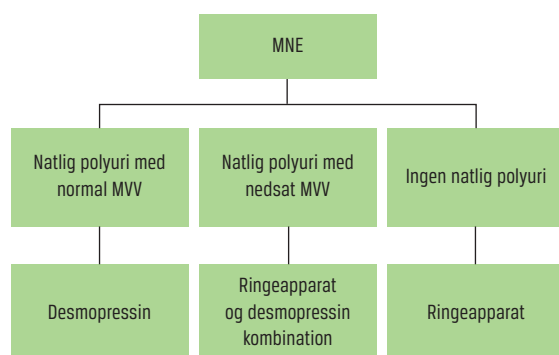
Bivirkninger af desmopressin er som oftest milde og sjældne. Det kan dreje sig om hovedpine, mavesmerter og kvalme. Hyponatræmi ses sjældent, når blot behandlingen med desmopressin ikke er ledsaget af et overdrevent væskeindtag.

Ringearrarat

Enuresisalarm (ringeapparat) har som desmopressin *level 1*, grad A-anbefaling fra International Consultation on Incontinence [21]. Alarmerne virker ved at vække barnet med en lyd, når urin aktiverer en sensor. Efterhånden kan barnet lære at vågne inden vandladning eller lære at undertrykke blæretømning under søvn, hvorved den natlige blærekapacitet øges. Alarmerne findes i forskellige typer (f.eks. små kropsbårne og til montering på madrasser), og der er ikke påvist forskel på effektivitet mellem dem. National Institute for Health and Care Excellence-guidelines og ICCS anbefaler vedvarende alarmtræning i maks. 16 uger (mindst otte), eller indtil der er opnået 14 konsekutive tørre nætter. Effekten sker gradvist med samme effektivitetsrate som ved behandling med desmopressin, og næsten halvdelen af børnene forbliver tørre efter endt behandling [22]. Modsat ved desmopressin er høj natlig urinproduktion og nedsat blærekapacitet henholdsvis nega-


FIGUR 2

Flow chart for behandling af monosymptomatisk enuresis nocturna.



MNE = monosymptomatisk enuresis nocturna

MVV = maksimal vandladningsvolumen.

tiv og positiv prædikator for effekt. Selv om alarm er en effektiv behandling, kan det opleves besværligt for familien, og afbrydelsen af søvn kan medføre stress hos barnet og familien. Kontraindikationer til alarmbehandling er manglende motivation hos barnet og familien, familiestress eller intolerans for søvnforstyrrelse.

DEN BEHANDLINGSREFRAKTÆRE PATIENT

Ved utilstrækkeligt respons på førstevalgsbehandlingen enten som monoterapi eller i kombination bør patienten henvises til en børneafdeling. Hos denne patientkategori er det vigtigt at gentage udredning for underliggende eller komorbide tilstande og foretage karakterisering af naturinproduktionen og blærekapaciteten. Sådanne målinger foretages typisk både før og under behandling. Der findes supplerende farmakologiske behandlingsmuligheder, der ofte bruges i kombination med en førstevalgsmodalitet, selv om sådanne kombinationsbehandlinger savner evidens.

Imipramin og andre tricykliske antidepressiva

Tricykliske lægemidler påvirker centralnervesystemet ved at hæmme genoptagelsen af serotonin og noradrenalin fra synaptiske alfareceptorer. Imipramin har anti-diuretiske, antikolinergiske og muligvis centrale virkninger [23]. Siden 1970 har imipramin været anvendt mod EN, og effektiviteten er påvist i mange studier. Trods dette anbefales imipramin p.t. ikke som førstevalgsbehandling pga. bivirkningsprofilen. Imipramin er kardiotoxisk i høje doser og indebærer dermed en risiko ved accidentiel overdosering. Andre tricykliske antidepressiva har været anvendt til behandling af EN, men ingen af disse har opnået generel accept.

Oxybutynin og andre antikolinergika

Antikolinergisk behandling menes at hæmme ufrivillige detrusorsammendræknings. Oxybutynin er som oftest brugt til behandling af lille blærekapacitet og overaktiv blære hos børn. I litteraturen er der påvist en effekt på 47-71% og højere effekt, når det kombineres med desmopressin. Bivirkninger er mundtørhed, hovedpine, kvalme, opkastninger, takykardi og sløret syn. Til børn, som ikke tåler oxybutynin, kan tolterodin overvejes, da det har en bedre bivirkningsprofil. For nylig er andre antikolinergika, såsom solifenacin, blevet tilgængelige, men de er dog endnu ikke godkendt til børn. Anvendelse af antikolinergika til børn må betragtes som en specialstopgave.

Øvrige behandlingsmuligheder

Uroterapi

Uroterapi bruges af mange i behandlingen af børn med EN (f.eks. i form af at give en stjerne ved tørre nætter, vække barnet om natten, lave blæretræning, begrænse væskeindtag og behandle obstipation), men effekten er

stadig omdiskuteret. I et nyligt publiceret studie kunne der ikke påvises positiv effekt ved monosymptomatisk EN [24].

Alternative behandlinger

Der findes andre behandlinger såsom: akupunktur, funktionel magnetisk stimulation, *root magnetic stimulation*, kraniosakral terapi, zoneterapi, hypnoterapi, transkutan elektrisk neural stimulation og transkutan interferential elektrisk stimulation. Dog findes der ingen evidens, der støtter at anbefale disse.

SUMMARY

Marie Prével, Konstantinos Kamperis & Søren Rittig:

Nocturnal enuresis in children

Ugeskr Læger 2018;180:V01180027

Nocturnal enuresis is the most common type of urinary incontinence in children. The pathophysiology of the condition is complex with excess nocturnal urine production, bladder reservoir dysfunction and failure to wake up to the sensation of a full bladder, being important elements. The condition can be successfully treated in most children, desmopressin and the enuresis alarm are both effective first-line treatments. Tailoring the treatment based on the clinical characterisation of the patients can improve the outcome.

KORRESPONDANCE: Marie Prével. E-mail: Mariepreel@gmail.com

ANTAGET: 12. september 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 12. november 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Lone Lindholm, Herlev Hospital, takkes for gennemlæsning af de første udkast af artiklen.

LITTERATUR

1. Austin PF, Bauer SB, Bower W et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2014;191:1863-5.
2. Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JDY et al. Differences in characteristics of nocturnal enuresis between children and adolescents: a critical appraisal from a large epidemiological study. *BJU Int* 2006;97:1069-73.
3. Vande Walle J, Rittig S, Tekgül S et al. Enuresis: practical guidelines for primary care. *Br J Gen Pract* 2017;67:328-9.
4. Rittig S, Knudsen UB, Nørgaard JP et al. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *Am J Physiol* 1989;256:F664-F671.
5. Kamperis K, Rittig S, Jørgensen KA et al. Nocturnal polyuria in monosymptomatic nocturnal enuresis refractory to desmopressin treatment. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;291:F1232-F1240.
6. Kruse A, Mahler B, Rittig S et al. Increased nocturnal blood pressure in enuretic children with polyuria. *J Urol* 2009;182(suppl 4):1954-60.
7. Dossche L, Raes A, Hoebeke P et al. Circadian rhythm of glomerular filtration and solute handling related to nocturnal enuresis. *J Urol* 2016;195:162-7.
8. Mahler B, Kamperis K, Schroeder M et al. Sleep deprivation induces excess diuresis and natriuresis in healthy children. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302:F236-F243.
9. Borg B, Kamperis K, Olsen LH et al. Evidence of reduced bladder capacity during nighttime in children with monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol* 2018;14:160.e1-160.e6.
10. Dhondt K, van Herzele C, Roels SP et al. Sleep fragmentation and periodic limb movements in children with monosymptomatic nocturnal enuresis and polyuria. *Pediatr Nephrol* 2015;30:1157-62.
11. <http://www.drydown.ie> (4. okt 2018).
12. Hansen MN, Rittig S, Siggaard C et al. Intra-individual variability in nighttime urine production and functional bladder capacity estimated by home recordings in patients with nocturnal enuresis. *J Urol* 2001;166:2452-5.

13. Hägglöf B, Andrén O, Bergström E et al. Self-esteem in children with nocturnal enuresis and urinary incontinence: improvement of self-esteem after treatment. *Eur Urol* 1998;33(suppl 3):16-9.
14. van Herzeele C, Dhondt K, Roels SP et al. Desmopressin (melt) therapy in children with monosymptomatic nocturnal enuresis and nocturnal polyuria results in improved neuropsychological functioning and sleep. *Pediatr Nephrol* 2016;31:1477-84.
15. Franco I, von Gontard A, de Gennaro M. Evaluation and treatment of nonmonosymptomatic nocturnal enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *J Pediatr Urol* 2013;9:234-43.
16. Hagström S, Rittig S, Kamperis K et al. Timer watch assisted urotherapy in children: a randomized controlled trial. *J Urol* 2010;184:1482-8.
17. Neveus T, Eggert P, Evans J et al. Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *J Urol* 2010;183:441-7.
18. van de Walle J, Rittig S, Bauer S et al. Practical consensus guidelines for the management of enuresis. *Eur J Pediatr* 2012;171:971-83.
19. Hjalmas K, Arnold T, Bower W et al. Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. *J Urol* 2004;171:2545-61.
20. Kahan E, Morel D, Amir J et al. A controlled trial of desmopressin and behavioral therapy for nocturnal enuresis. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:384-8.
21. Sinha R, Raut S. Management of nocturnal enuresis - myths and facts. *World J Nephrol* 2016;5:328-38.
22. Glazener CMA, Evans JHC, Peto RE. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD002911.
23. Hunsballe JM, Rittig S, Pedersen EB et al. Single dose imipramine reduces nocturnal urine output in patients with nocturnal enuresis and nocturnal polyuria. *J Urol* 1997;158:830-6.
24. Cederblad M, Sarkadi A, Engvall G et al. No effect of basis bladder advice in enuresis: a randomized controlled trial. *J Pediatr Urol* 2015;11:153.e1-153.e5.