

Effekt  
Bivirkninger × pris = Rationel Farmakoterapi

## Håndtering af nyresten i almen praksis

Zandra Nymand Ennis<sup>1</sup> Allan Maltha Ryhammer<sup>2,3</sup>

### Boks 1. Hovedbudskaber for håndtering af nyresten i almen praksis

- Nyresten er en almindeligt forekommende sygdom
- Initial behandling med NSAID kan iværksættes i almen praksis
- Akutte smerter kan behandles med kortvarigt tillæg af opioid
- Tilbagevendende nyrestenskolikker kan forebygges med alfablokkere
- Intraktable smerter, infektion i urinvejene, mistanke om eller kendt nyrefunktionspåvirkning bør medføre akut henvisning til urologisk regi. Ligeledes bør mistanke om nyresten hos gravide, børn eller (funktionelt) ennyrede patienter altid medføre akut henvisning til urologisk regi.

Nyresten betegner dannelse af konkrementer i urinen. Konkrementerne dannes som et resultat af overmætning af stoffer i urinen. Normalt udskilles disse stoffer opløst, men ved overmætning krystalliserer de sig.

Nyresten er en hyppigt forekommende sygdom med en incidensrate på 1/1.000 om året i Danmark, og aldersgruppen 30-50 år bliver oftest ramt. Ca. 20% af alle mænd og 7% af alle kvinder udvikler nyresten i løbet af deres liv. Ud af dem, der får førstegangsanfald af nyresten, vil ca. 50% opleve recidiv inden for 5 år [1].

Konkrementerne kan være et tilfældigt fund, de såkaldte stumme sten, eller manifestere sig ved et akut nyrestensanfald. Størrelsen af nyre-

stenen har betydning for, om den kan passere spontant: Et studie viste, at blandt patienter med stendiameter  $\leq 2$  mm havde 5% brug for intervention, mens 17% havde brug for intervention, når diameteren var 2-4 mm, og 50% havde brug for intervention, når stendiameteren var 4-6 mm. Omkring 95% af nyresten  $\leq 4$  mm i diameter var passeret inden for 40 dage [2].

Den hyppigste form for nyresten er idiopatisk calciumrolithiasis (ICU). Patientgruppen med denne type sten udgør ca. 85% af nyrestenspatienterne. ICU inddeles i en simpel og en kompliceret form, hvoraf den komplicerede form karakteriseres ved hyppige stenrecidiver ( $< 5$  år mellem anfald), stor stenbyrde (store sten over 2 cm og/eller bilaterale sten) samt tidlig debut ( $< 20$  år) [3]. De resterende 10-15% af nyrestenspatienterne har forskellige underliggende patogeneser, der under ét kaldes MIAF-rolithiasis. MIAF er en forkortelse for metabolisk, infektiøs, anatomi-

misk eller funktionel årsag til nyresten, og patienterne kategoriseres på baggrund af disse årsager. Kategorisering af nyrestenspatienten har betydning for det videre forløb og muligheder for forebyggende behandling [3].

### Initial udredning i almen praksis

Det akutte nyrestensanfald vil ofte være karakteristisk og vil hos 80% af patienterne være ledsaget af makroskopisk eller mikroskopisk hæmaturi. Ved mistanke om et akut nyrestensanfald bør relevante differentialdiagnoser overvejes, eksempelvis smerter fra mave-tarm-systemet, gynækologiske smerter, bevægeapparatsrelaterede smerter samt vaskulære eller kardielle årsager, og patienten udredes med anamneseoptag, objektiv undersøgelse og urinstiks [1].

Kombination af anamnese med flankesmerter ledsaget af kvalme/opkastning, bankeømhed over nyrelogen og hæmaturi påvist ved urinstiks har en sensitivitet på 84% og en specificitet på 99% for korrekt stillet diagnose – det betyder, at ud af alle patienter, der er diagnosticeret med nyresten på baggrund af overstående kriterier, vil 84% være sandt positive. De resterende 16% har ikke nyresten og er derfor falsk positive. Ligeledes kan udelukkelse af en nyrestensdiagnose på baggrund af ovenstående kriterier finde sted med høj sikkerhed. Således vil 99% være sandt negative [1].

Ud over ovenstående bør den initi-

1) Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital

2) Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital

3) Institut for Klinisk Medicin – Urinvejskirurgi, Aarhus Universitet

ale udredning i almen praksis suppleres med en dyrkning af urinen, hvis urinstiks rejser mistanke om, at patienten kan være inficeret, skal der foretages urinmikroskopi for identifikation af krystaller samt basal metabolisk udredning i form af serumkreatinin, serumcalcium (ioniseret) og serumurat [1]. Såfremt patienten ses med akut nyrestensanfald ved en vagtlæge, bør den basale metaboliske udredning foretages af egen læge umiddelbart efterfølgende.

### Videre udredning

Mistanke om nyresten kan medføre henvisning til udredning i urologisk regi ved behov for bekræftende diagnostik, forebyggende behandling eller terapeutisk intervention. Da de fleste nyresten  $\leq 5$  mm i diameter passerer spontant, er det ikke alle patienter, der behøver en akut henvisning.

Behandling af det akutte nyrestensanfald kan med fordel initieres i almen praksis, og basal udredning kan også varetages i almen praksis.

Det er den alment praktiserende læge, der vurderer, om udredningen kan varetages i praksis.

Såfremt behandlingen varetages i praksis, iværksættes der relevant farmakologisk behandling, og der sendes altid en henvisning til udredning af urinvejene med CT uden kontrast.

CT-skanningen bør udføres ca. fire uger efter det akutte anfald, for at se

om stenen er passeret. Såfremt CT'en viser, at stenen er passeret, afsluttes behandling og patienten informeres om, at 50% oplever recidiv, og at generel forebyggelse af nyrestensanfald omfatter væskeindtag på 2,5-3 liter dagligt.

Alle patienter, der afventer udredning, hvad enten det er i almen praksis eller i urologisk regi, skal varsles om, at utilstrækkelig analgetisk effekt af ordinerede præparater eller tegn på urinvejsinfektion skal medføre akut kontakt til en læge.

### Henvisning til specialistregi

Intraktable smerter, infektion i urinvejene og mistanke om eller kendt nyrefunktionspåvirkning bør medføre akut henvisning til urologisk regi. Ligeledes bør mistanke om nyresten hos gravide, børn eller (funktionelt) ennyrede patienter altid medføre akut henvisning.

Efter akut henvisning til urologisk regi vil patienten blive udredt for, om der er intakt nyrefunktion. Ved tegn på påvirket nyrefunktion, urinvejsinfektion eller vedvarende behov for analgetisk behandling med opioid vil man vurdere, om der er behov for aflastning af nyrene og/eller samtidig fjernelse af nyrestenen.

Hvis der er gjort indledende behandling i primærsektoren, og kontrol CT-skanning viser ikke-afgået sten, henvises patienten til urinvejskirurgisk afdeling for videre håndtering og udredning.

### Farmakologisk behandling af nyresten i almen praksis

#### NSAID

NSAID er hjørnестenen i den initiale behandling af stensmerter. NSAID virker analgetisk, men hæmning af prostaglandindannelsen reducerer også det smerteudløsende intraluminale tryk i de øvre urinveje via relaxation af glat muskulatur, nedsætter urinproduktionen og reducerer lokal inflammation. Herved opnås både smertestillende effekt og fascilerende af stenpassage [4]. NSAID er dog kontraindiceret ved betydeligt nedsat nyrefunktion med eGFR  $< 30$  ml/min på grund af risiko for akut nyresvigt.

Blandt gruppen af NSAID er diclofenac det bedst undersøgte. I den tilgængelige litteratur sammenlignes diclofenac oftest med typer af NSAID, der enten ikke findes eller ikke er tilgængelig i den anvendte formulering på det danske marked [4]. En nyligt publiceret guideline fra National Institute og Health and Care Excellence (NICE) konkluderer, at evidensen for analgetisk behandling af nyresten ikke afspejler nutidig klinisk praksis, og det anbefales, at det akutte anfald initialt behandles med et NSAID, hvor type og administrationsform ikke er nærmere specificeret [5]. Det må formodes, at der er tale om en klasseeffekt for NSAID'er i den analgetiske effekt ved nyrestensmerter.

Valget af NSAID foretages derfor blandt andet ud fra, om patienten er i

**Tabel 1.** Anvendte NSAID'er til nyresten.

NSAID	Administrationsform	Styrke	Anbefalet dosis	Pris per DDD
<b>Ibuprofen</b>	Oral, IR formulering	600 mg	600 mg per dosis/ maks. 1.800-2.400 mg i døgnet	2,58 kr. ved 30 stk.
<b>Naproxen</b>	Oral, IR formulering	500 mg	500 mg per dosis/ maks. 1.000 mg i døgnet	3,86 kr. ved 25 stk.
<b>Diclofenac</b>	Oral, IR formulering	50 mg	50-100 mg per dosis/ maks. 200 mg i døgnet	7,34 kr. ved 30 stk.
<b>Naproxen</b>	Supp.	500 mg	500 mg per dosis/ maks. 1.000 mg i døgnet	14,23 kr. ved 10 stk.
<b>Diclofenac</b>	Supp.	50 eller 100 mg	50-100 mg per dosis/ maks. 200 mg i døgnet	13,45 kr. ved 10 stk.
<b>Ketorolac</b>	i.m.	30 mg/ml	10-30 mg/maks. 90 mg i døgnet i maks. 2 døgn	24,60 kr. ved 5 x 1 ml
<b>Lornoxicam</b>	i.m.	8 mg til solvens	8-16 mg/maks. 24 mg i døgnet	102,25 kr. ved 1 stk.

IR: Immediate release-formulering, hurtigtvirkende. Priser pr. 12.02.2019

stand til at indtage orale formuleringe, samt patientens alder, evt. komorbiditet og øvrig medicin.

Det kan være en fordel af bruge fx suppositorier, hvis smerterne er ledsaget af kvalme og opkastninger.

Overordnet vil det ofte være en kortvarig behandling i høje doser i forbindelse med nyrestensanfald, dog vil nogle nyrestenspatienter have behov for at tage NSAID p.n. frem til, at sten er kvitteret.

Alle NSAID'er øger risikoen for gastrointestinal (GI) eller kardielle bivirkninger, men i varierende grad. Risikoen er størst hos patienter med kendte risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom og GI-blødning. NSAID'er er kontraindicerede hos patienter med aktuell GI-blødning [6].

Ibuprofen (p.o.), naproxen (p.o., supp), diclofenac (p.o., supp) kan anvendes til patienter med lav GI-risiko, uden hjerte-kar-sygdom og uden høj risiko herfor.

Ibuprofen eller naproxen kan anvendes til patienter med eksisterende hjerte-kar-sygdom eller høj risiko herfor og til patienter med lav GI-risiko.

Diclofenac kan anvendes til patienter med høj GI-risiko, uden hjerte-kar-sygdom og uden høj risiko herfor.

Længerevarende NSAID-behandling bør ledsages af ulcusprofylakse med protonpump hæmmere (PPI), når der er gastrointestinal risikofaktorer såsom tidligere ulcus, alder over 65 år eller samtidig behandling med glukokortikoid, acetylsalicylsyre, antiokagulantia eller SSRI.

Der vil ofte kun blive givet én dosis af parenteralt administrerede NSAID'er (ketorolac eller lornoxicam), hvorfor de ikke er nærmere beskrevet. De tilgængelige parenteralt administrerede NSAID'er på det danske marked har ikke indikationen nyresten og betragtes derfor som *off-label*-behandling.

### Opioider

Der er højere bivirkningsfrekvens og øget behov for behandling af gennembrudssmerter hos akutte nyrestenspatienter, der er behandlet med opioider end dem, der er behandlet med NSAID [7]. Derfor anbefales opioider som andenlinjebehandling [7]. Type af opioid og administrationsform er ikke specificeret i en nyligt publiceret NICE-guideline [5].

**Tabel 2.** Nonfarmakologiske tiltag, der kan sænke recidivfrekvensen.

Tiltag	Effekt
Diureser 2,5 l/døgn	Reducerer risiko for overmættet urin
Reducer indtagelse af animalsk protein	Reducerer renal udskillelse af stoffer, der er med i dannelsen af sten i urinvejene
Fastholdelse af calciumindtag	Lavere optagelse af oxalat

Patienter med akut nyrestensanfald ses ofte i lægevagten, og hvis det vurderes, at patientens smerter er så svære, at der er indikation for supplerende opioidbehandling, vil valget af opioid afspejle udvalget i lægetasken. Opioider kan administreres intramuskulært, subkutant eller oralt, og opioidbehandling bør være kortvarig, da patienter med intraktable smerter skal viderehenvises.

### Alfablokkere

Alfablokkere anvendes til at facilitere stenpassage og nedsætte hyppigheden af tilbagevendende nyrestenskolikker.

Hvis den alment praktiserende læge vælger at varetage udredningen, kan der ordineres NSAID med eller uden tillæg af alfablokerende behandling i form af tbl. tamsulosin 0,4 mg dagligt i op til 40 dage [8]. Alfablokerende behandling er *off-label*, men almindeligt anvendt i urologisk regi.

### Nonfarmakologiske tiltag

Da en del nyresten dannes på grund af overmætning af krystalliserende stoffer i urinen, er det vigtigste nonfarmakologiske tiltag at sikre væskeindtag på 2-3 l/døgn og diureser på min. 2,5 l/døgn. Der findes mange kostråd for patienter med nyresten, men overvejende tilrådes almene kostråd og fornuftig levevis, idet størstedelen af de mere specifikke kostråd er baseret på teoretiske overvejelser, og få er underbygget af evidens. Kostråd om reduktion i indtag af animalsk protein er bedst underbygget.

Calciumrestriktiv diæt forebygger ikke dannelse af nyresten. Endvidere kan calciumrestriktiv diæt forårsage osteopeni, hvorfor det anbefales at fastholde sufficient calciumindtagelse hos nyrestenspatienter [3].

Stort indtag af animalsk protein medfører øget renal udskillelse af cal-

cium og nedsat udskillelse af citrat, hvorved risikoen for dannelse af nyresten kan øges. Derfor kan patienter med nyrestenssygdom tilrådes at reducere deres indtag af animalsk protein [3].

### Forebyggende behandling

Forebyggende behandling vil rette sig mod den udløsende årsag og kan være indiceret ved manglende effekt af nonfarmakologiske tiltag, tilstedeværelse af kompliceret ICU eller MIAF-nyresten [1, 3]. Forebyggende farmakologisk behandling af nyresten betragtes som en specialistopgave, og behandling vil som udgangspunkt iværksættes i urologisk regi.

### Korrespondance

Zandra Nymand Ennis, zennis@health.sdu.dk

### Habilitetserklæringer og referencer

Kan ses på [www.irf.dk](http://www.irf.dk)

## Udbrud af mæslinger i Danmark

Sundhedsstyrelsen gør opmærksom på, at hidtidige anbefalinger vedr. MFR-vaccination fortsat er gældende. Voksne har mulighed for at blive gratis vaccineret, hvis de ikke allerede er vaccineret eller har haft mæslinger. Det antages, at personer født før 1974 har haft sygdommen, men det bør altid være en lægefaglig vurdering, hvorvidt personen skal vaccineres. Børn vaccineres fortsat i relation til børnevaccinationsprogrammet ved hhv. 15 måneder og 4 år.

# Lokal behandling af vulvovaginal atrofi

Sarah Wåhlin-Jacobsen<sup>1</sup> og Anette Tønnes Pedersen<sup>2</sup>

Vulvovaginal atrofi (VVA) er med en prævalens på op mod 50% en særdeles hyppig tilstand hos postmenopausale kvinder og skyldes mangelfuld østrogenpåvirkning af de kvindelige genitalia [1]. Tilstanden ses også hos kvinder som ammer, ved brug af lavdosis p-piller og hos kvinder i behandling for brystkræft [1]. Der er en høj grad af underrapportering og selvbehandling, formentlig pga. manglende viden og tabuisering [2].

Typiske symptomer er tørhed, ændret udflåd, kløe og svie. Mangelfuld lubrikation medfører ubehag og smerter ved samleje, og kontaktblødninger kan forekomme. Tilstanden øger risikoen for inkontinens, vaginale og urinvejsinfektioner. [1].

Ved gynækologisk undersøgelse fremstår slimhinden tynd, bleg og skinnende, evt. med petekkier. De vaginale rugae er glattet ud og agglutination kan ses. Diagnosen stilles på baggrund af symptomer og klinisk undersøgelse [2]. Før behandling påbegyndes skal forekomst af genital patologi udelukkes, og vaginalblødning af ukendt årsag bør altid afklares.

Behandlingen er lokal, hvor især lokal behandling med østrogen er effektiv [3]. Der er i 2018 blevet godkendt endnu et lægemiddel til lokalbehandling af vulvovaginal atrofi. Det indeholder prasteron, der metaboliseres til testosteron og østrogen, men langtidsrisikoen mht. udvikling af blandt andet bryst- og livmoderhalskræft er usikker [4]. Lokalbehandling administreres intravaginalt som tabletter, ring, creme eller vagitorier. Alternativt til hormonel behandling findes non-hormonelle vaginale fugtighedsgivere (fx Replens, Repadina), som kan fås på fx apoteket [5]. Glidecremer kan anbefales ved seksuel aktivitet, hvoraf de silikonebaserede glidecremer holder effekten i længere tid.

Ved lokal østrogenbehandling er der en begrænset systemisk absorption af østrogen [6], og det er derfor ikke nødvendigt samtidigt at behandle med genstagen for at forebygge endometriecancer. Der er ikke påvist øget risiko for brystkræft med lokal østrogenbehandling, og der er derfor ikke begrænset behandlingsvarighed [7]. Hos kvinder med hormonfølsom brystkræft bør nonhormonal behandling afprøves først. Lokal østrogen kan anvendes i samråd med onkolog [8].

Lokal behandling med CO<sub>2</sub>-laser har kasuistisk vist sig at have god ef-

fekt på VVA, men evidensen er sparsom, den biologiske plausibilitet mangelfuld og der mangler især opfølgende data på langtidseffekten [9].

En stor udfordring ved lokalbehandling er adhærens. Det berettes, at mange kvinder vælger at selvseponere behandlingen efter kort tid, fordi effekten først ses efter flere ugers behandling, mens bivirkninger i form af øget udflåd opstår umiddelbart. Ved ordination af lokal behandling af VVA er det derfor vigtigt at informere om fordele og ulemper og at støtte patientens valg af behandling ud fra patienten egne præferencer [10].

Det er vigtigt at informere om, at der kan gå flere uger, før man oplever effekt af behandlingen, og at øget udflåd er normalt og vigtigt for at fordele lægemidlet i vagina og på vulva. Generne ved brug af lægemidlet kan mindskes ved at anvende lægemidlet inden sengetid og benytte trusseindlæg dagen efter.

## Korrespondance

Sarah Wåhlin-Jacobsen, sarahwaahlin@gmail.com

## Habilitetserklæringer og referencer

Kan ses på [www.irf.dk](http://www.irf.dk)

1) Klinisk Sexologi, Københavns Universitet

2) Gynækologisk Klinik og Fertilitetsklinikken, Rigshospitalet

**Tabel 1.** Lægemidler til lokal behandling af vulvovaginal atrofi.

	Behandlingsregime	Særlige opmærksomhedspunkter	Pris pr. dag i kr. (medicinpriser pr. 12.02.19)
Vagifem® vaginaltablet 10 µg	1 tablet x 1 dagligt i 2 uger, herefter x 2/uge	Opløses intravaginalt, tabletrester i udflåd	11,58 de første 2 uger, herefter 3,3
Estring® vaginalindlæg 7,5 µg/24 t	Skiftes hver 3. måned	Kan tages ud ved samleje	3,42
Ovestin® vaginalcreme eller vagitorium	0,5 mg x 1 dagligt i 2-3 uger, herefter x 2/uge	Det kan være svært at dosere cremen	Fås i håndkøb – ingen fast pris
Intrarosa® vagitorium 6,5 mg	1 vagitorium x 1 dagligt	Risikoen for udvikling bryst- og livmoderhalskræft på længere sigt er ukendt	11,05

## Referencer

- Jepsen JV, Hansen-Nord G, Nordling J. Stensygdom i urinvejene. Lægehåndbogen. 2016. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/urinvejssygdomme/stensygdom-i-urinvejene/> (7. jan 2019).
- Miller OF, Kane CJ. Time to stone passage for observed ureteral calculi: a guide for patient education. *J Urol* 1999;162:688-90; discussion 690-1.
- Andreassen KH, Osther PJS. Urolithiasis guide. 2017. [www.urolithiasisguide.com/DK/index.html](http://www.urolithiasisguide.com/DK/index.html) (7. jan 2019).
- Afshar K, Jafari S, Marks AJ et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and non-opioids for acute renal colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:CD006027.
- National Institute for Health and Care Excellence. Renal and ureteric stones: assessment and management NICE guideline. 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng118/resources/renal-and-ureteric-stones-assessment-and-management-pdf-66141605137093> (23. jan 2019).
- Indsatser for Rationel Farmakoterapi. Den nationale rekommandationsliste – farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter. <https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi> (9. maj 2018).
- Türk C, Petřík A, Sarica K et al. EAU Guidelines on diagnosis and conservative management of urolithiasis. *Eur Urol* 2016;69:468-74.
- Campschroer T, Zhu X, Vernooij RW et al. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:CD008509.

## Referencer

- Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc* 2010;85:87-94.
- Gandhi J, Chen A, Dagur G et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:704.
- Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;8:CD001500.
- Interrosa EPAR. European Medicines Agency. 14.02.2018. [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/intrarosa-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/intrarosa-epar-public-assessment-report_en.pdf).
- Sinha A, Ewies AA. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric* 2013;16:305-12.
- Labrie F, Cusan L, Comez JL et al. Effect of one-week treatment with vaginal estrogen preparations on serum estrogen levels in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:30-6.
- Shapiro M. What should guide our patient management of vulvovaginal atrophy? *Climacteric* 2019;22:38-43.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice, Farrell R. ACOG committee opinion no. 659: the use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer. *Obstet Gynecol* 2016;127:93-6.
- Preti M, Vieira-Baptista P, Digesu GA et al. The Clinical Role of LASER for Vulvar and Vaginal Treatments in Gynecology and Female Urology. An ICS/ISSVD best practice consensus document. *Neurourol Urodyn* 2019;1.
- Minkin MJ, Maamari R, Reiter S. Improved compliance and patient satisfaction with estradiol vaginal tablets in postmenopausal women. *Int J Womens Health* 2013;5:133-9.