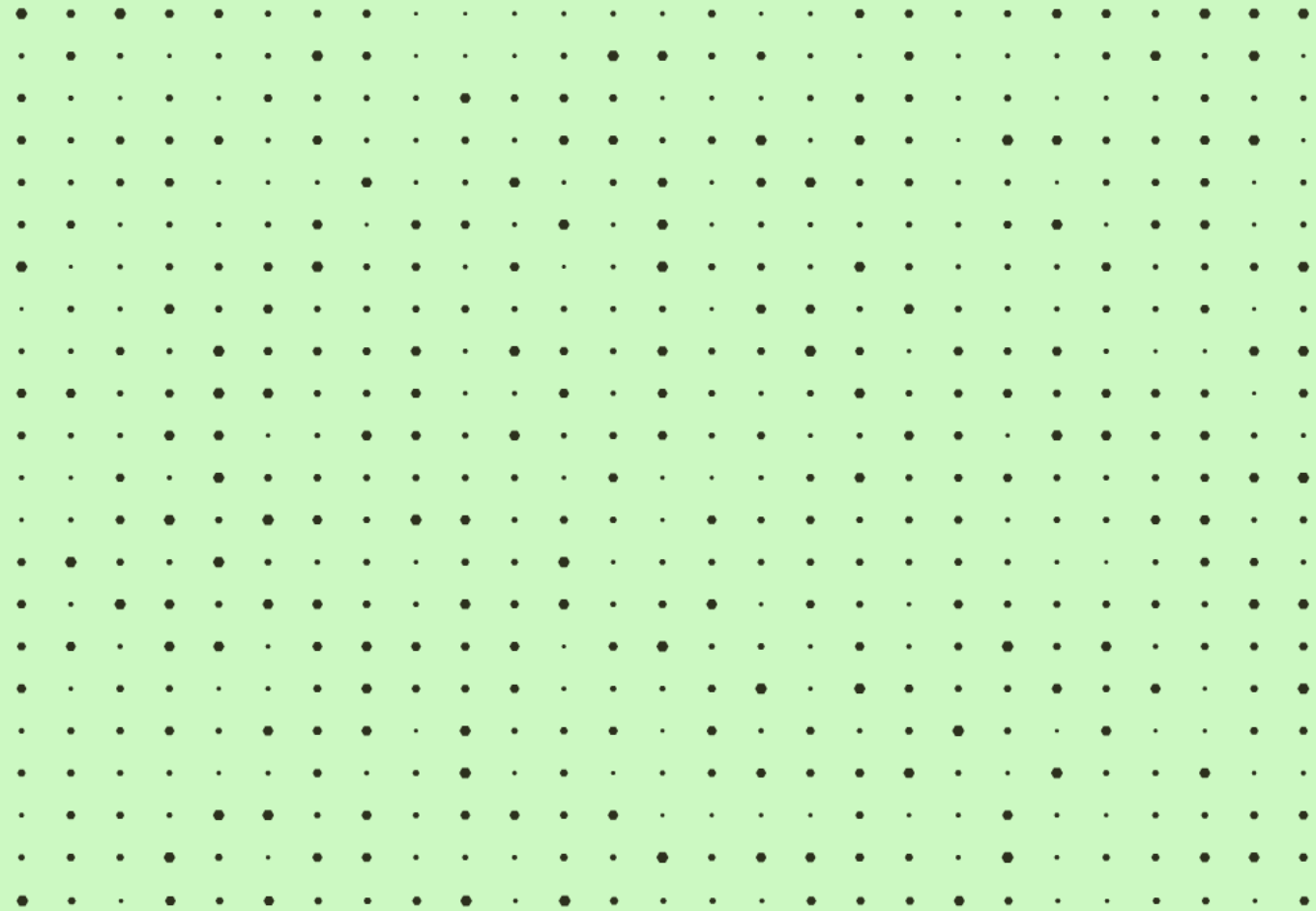
Direktoratet for
medisinske produkter

Metodevurdering av legemiddel finansiert over folketrygden

Kaliumsitrat (Alkacit)

- Til behandling av voksne pasienter med nyrestein og hypositraturi, eller kroniske kalsiumoksalatsteiner.
- Behandling og forebygging av tilbakevendende uratsteiner med eller uten kalsiumsteiner og cystinsteiner hos voksne.
- Behandling av renal tubulær acidose med kalsiumsteiner

20.01.2025



Forord

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) forvalter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. DMP avgjør om et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon).

Før det kan ytes stønad for et legemiddel etter blåreseptforskriften § 2 og § 3 skal DMP gjennomføre en metodevurdering for å kartlegge nytte, ressursbruk og alvorlighet for den aktuelle bruken, jf. Legemiddelforskriften § 14-5.

Vurdering av om et legemiddel oppfyller kriteriene for refusjon gjøres på bakgrunn av innsendt dokumentasjon i henhold til de tre prioriteringskriteriene; nytte, ressursbruk og alvorlighet. Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering etter §14-4 i legemiddelforskriften. DMP har alminnelig veiledningsplikt jf. Forvaltningsloven § 11.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenlignet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med “perfekt” helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenlignet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Metodevurderingene ligger til grunn for DMPs konklusjon knyttet til om vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt. DMP har vedtaksmyndighet så lenge budsjettvirkningen ved innføring er under fullmaktsgrensen jf. Legemiddelforskriften § 14-7.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se her for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres etter at vedtaket er truffet, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Forkortelser og ordliste

Forkortelse/begrep	Betydning
AUP	Apotekenes utsalgspris
Cystinlitiasis	Det samme som cysteinsteiner, som kan dannes ved en sjelden tilstand som kalles cystinuri, dette er en arvelig tilstand.
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
ESWL	Ekstrakorporal sjokkbølge lithotripsi (behandling av nyrestein med sjokkbølgeknusing/ekstern sjokkbølgebehandling)
Hypositraturi	Betyr lite sitrat i urinen. Sitrat øker oppløseligheten av flere salter og aminosyrer i urinen, normalt sitratnivå vil hemmesteindannelse. Ved hypositraturi vil derimot risikoen for nyresteindannelse være økt.
Kalsiumlitiasis/ kalsiumnefrolitiasis	Det samme som kalsiumsteiner, som er den vanligste typen nyrestein. Kalsiumsteiner inneholder kalsium og oksalat (kalsiumoksalatsteiner) og/eller fosfat (kalsiumfosfatsteiner).
MRP	Gjensidig godkjenningsprosedyre
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
Nyrestein	Generell betegnelse på steiner/krystaller som dannes fra avfallsstoffer fra urinen, og er harde utfellinger som dannes i nyrebekkenet. Steinene kan befinne seg i nyrebekkenet, urinlederne eller urinblæra.
PCNL	Perkutan nefroskopi med lithotripsi (direkte fjerning av stein gjennom huden)
Pyonefrose	Infeksjon i et obstruert nyrebekken
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
RTA	Renal tubulær acidose, som er en sjelden tilstand hvor nyrene ikke fjerner syre fra urinen som normalt. Dette gir videre et forhøyet syrenivå i blodet (acidose). Ubehandlet renal tubulær acidose kan gi utvikling av nyrestein hos barn og voksne, da kalsium akkumuleres i nyrene.
Urinsyrelitiasis	Det samme som urinsyresteiner, denne typen steiner dannes ved «syrestopp» i urinen og urinsyrenivået i urin enten er forhøyet eller normalt.
Urosepsis	Sepsis (blodforgiftning) som utgår fra urinveiene
URS	Endoskopisk uretereorenoskopi med lithotripsi (en prosedyre der det hentes ut steiner via urinrøret)

Innholdsfortegnelse

Forord ... **1**
Forkortelser og ordliste ... **2**
Innholdsfortegnelse ... **3**
Metodevurdering av kaliumsitrat (Alkacit) ... **4**
Metode ... 4
Bakgrunn ... 6
Sykdom ... 7
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden ... 9
Logg ... **11**
1. Effekt og sikkerhet av kaliumsitrat ... **13**
1.1 Innsendt dokumentasjon ... 13
1.2 Kaliumsitrat i norsk klinisk praksis ... 13
2. Økonomi ... **14**
2.1 Legemiddelkostnader ... 14
2.2 Andre kostnader ... 15
2.3 Konsekvenser for folketrygdens legemiddelbudsjett ... 15
3. Konklusjon ... **17**
Referanser ... **19**
Appendiks 1: Utfyllende opplysninger fra medisinske fageksperter ... **20**

Metodevurdering av kaliumsitrat (Alkacit)

Metode

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av kaliumsitrat til godkjent indikasjon i henhold til markedsføringstillatelse:

- Behandling av voksne pasienter med nyrestein og hypositraturi, eller kroniske kalsiumoksalatsteiner.
- Behandling og forebygging av tilbakevendende uratsteiner med eller uten kalsiumsteiner og cystinsteiner.
- Behandling av renal tubulær acidose med kalsiumsteiner.

Videre forenkles dette til «behandling og forebygging av nyrestein». DMP har vurdert usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjettkonsekvenser. Metodevurderingen er gjort uten en helseøkonomisk analyse.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av XGX Pharma. Dokumentasjonsgrunnlaget DMP har mottatt fra XGX Pharma var ikke tilstrekkelig for å kvantifisere den relative effekten av kaliumsitrat. DMP har derfor vurdert og beskrevet nytte- og alvorlighetskriteriene kvalitativt. Videre har DMP fått innspill fra medisinske fageksperter. De medisinske fagekspertene har bidratt med sentrale avklaringer for metodevurderingen, inkludert beskrivelse av sykdommene og aktuell pasientpopulasjon, dosering av kaliumsitrat og aktuell behandlingsalgoritme i norsk klinisk praksis, erfaringer med effekt og bivirkninger av kaliumsitrat og anslag på pasientantall.

Oversikt over metodevurderingen	
Legemiddelfirma	XGX Pharma
Preparat	Alkacit
Virkestoff	Kaliumsitrat
ATC-kode	A12B A02
Aktuell indikasjon	Alkaliserende legemiddel, indisert hos voksne for: • Behandling av pasienter med nyrestein og hypositraturi, eller kroniske kalsiumoksalatsteiner. • Behandling og forebygging av tilbakevendende uratsteiner med eller uten kalsiumsteiner og cystinsteiner. • Behandling av renal tubulær acidose med kalsiumsteiner.
Virkningsmekanisme	Alkacit øker pH og sitratkonsentrasjonen i urinen slik at krystalliseringen av kalsiumoksalat og urinsyre reduseres. Alkacit reduserer dermed dannelsen av nyresteiner bestående av disse saltene.
Dosering	Alkacit 10 mEq tabletter med modifisert frisetting, administreres oralt. Hos pasienter med alvorlig hypocitraturi (urinsitrat <150 mg/dag), skal behandling startes med en dose på 6480 mg (60 mEq) per dag (6 tabletter) fordelt på 3 inntak per dag. Hos pasienter med mild hypocitraturi (> 150 mg/dag), skal behandling startes med en dose på 3240 mg (30 mEq) per dag (3 tabletter) fordelt på 3 inntak per dag. Om nødvendig kan dosen økes så lenge grensen på 10 800 mg (100 mEq)/dag ikke overskrides.(1)

Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒

Bakgrunn

Gjennom godkjenningsprosessen mutual recognition procedure (MRP) er det vurdert at kaliumsitrat har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og kaliumsitrat ble innvilget norsk markedsføringstillatelse (MT) i januar 2024.

Pasientgruppen som Alkacit er aktuelt for, har i flere år hatt tilgang til legemidler med kaliumsitrat uten MT gjennom ordningen med godkjenningsfritak. Pasientene har hatt mulighet til refusjon for behandlingen gjennom individuell stønad (blåreseptforskriften §3)(2). Denne ordningen har sikret at pasienter har kunnet få nødvendig behandling med kaliumsitrat i fravær av et produkt med MT. Når et legemiddel med kaliumsitrat fikk MT(Alkacit), falt denne ordningen bort i påvente av vedtak i metodevurdering fra DMP. I praksis har pasientene mistet tilgang til behandling med kaliumsitrat dekket via refusjon inntil vedtak i metodevurderingen av Alkacit foreligger.

Sykdom

Alvorlig residiverende nyrestein og renal tubulær acidose (RTA)	
Om nyrestein og RTA	Steindannelse i nyren er et relativt vanlig helseproblem, i Norden antar man at om lag 10-13 % av befolkningen rammes av minst en episode med nyrestein i løpet av livet (3). Steinene oppstår når salter som vanligvis er til stede i urinen samles og krystalliserer seg (4). Tilstanden kan gi svært sterke anfallsvise smerter og føre til irritasjon/rifter i cellelaget i urinveiene (5). For majoriteten av pasientene passerer steinen ut av urinveiene av seg selv uten behandling (4). Hos noen av pasientene er nyresteinen for stor til å passere urinveiene av seg selv og pasienten må ha behandling for å fjerne steinen[1]. Det er imidlertid et mindretall av pasientene som har behov for videre oppfølging/behandling, ifølge de medisinske fagekspertene. Etter gjennomgått episode med nyrestein er estimert risiko for å få minst ett nytt nyresteinsanfall ca. 50 %, 25 % for flere nye anfall og 10 % for mange nye anfall (3, 5). RTA er en nyredefekt der nyrene ikke skiller ut syre som normalt. Dette kan føre til forstyrret syre-base-status i form av metabolsk acidose og kan også gi tilbakevendende kalsiumfosfatsteiner. RTA er sjeldent, men trolig underdiagnostisert (6). Medisinske fageksperter påpeker at nyrestein hos barn (<18 år) er sjelden og denne gruppen utgjør anslagsvis 1 % av hele steinpopulasjonen. Det er imidlertid en større andel av pasienter med alvorlig, residiverende steinsykdom i denne populasjonen med tidlig nyresteinsdebut (<18 år).
Alvorlig, residiverende nyrestein	Dersom nyrestein som ikke kan passere urinveiene av seg selv forblir ubehandlet, gir dette økt risiko for nyreskade/nyresvikt og infeksjon i urinveiene[1]. Invasiv fjerning av nyrestein medfører risiko for komplikasjoner (infeksjon/urosepsis, blødning og tap av nyrefunksjon) [1]. Pasienter som opplever mange tilbakevendende nyresteinsanfall har dermed en tilstand med høy sykdomsbyrde, samt høy risiko for økt sykelighet og død som følge av komplikasjoner. Disse pasientene anbefales livslang medikamentell forebyggende behandling for å redusere risikoen for nye nyresteinsanfall. DMP mener at denne pasientgruppen oppfyller blåreseptforskriftens inngangskriterier (risiko for alvorlig sykdom og behov for langvarig behandling). I denne metodevurderingen er det dermed pasientgruppen med alvorlig, residiverende nyrestein som er lagt til grunn for vurderingene. Pasientgruppen med alvorlig, residiverende nyrestein omfatter[1]: - Pasienter med cysteinstein - Pasienter med urinsyrestein - Pasienter med kalsiumstein grunnet RTA - Pasienter med komplisert idiopatisk kalsiumstein (blant annet forårsaket av alvorlig hypositraturi og/eller hyperoksalaturi)
Behandling i norsk klinisk praksis	Kaliumsitrat har en sentral plass i behandlingsretningslinjer som brukes i norsk klinisk praksis. Medisinske fageksperter beskriver (og anbefaler) at pasienter som etter utredning hos spesialist diagnostiseres med alvorlig, residiverende nyrestein (se over) tilbys forebyggende behandling med kaliumsitrat. Formulering med modifisert frisetting av virkestoffet foretrekkes fremfor preparater uten slik formulering, ettersom dette bidrar til en jevnere urin-pH gjennom døgnet, samt færre/mindre uttalte uønskede medisinske hendelser. Dosering avhenger av bakenforliggende årsak for steinsykdommen. Utredning hos spesialist inkludert steinanalyse er dermed indisert hos pasienter hvor nyresteinen må fjernes invasivt. Kaliumsitrat benyttes i størst grad til forebyggende behandling, da benyttes 4-6 tabletter per døgn, og det anbefales livslang behandling. Kaliumsitrat kan også benyttes for å løse opp urinsyresteiner (kjemolithiolyse), da benyttes som regel 9-10 tabletter per døgn i 3 måneder. Ved manglende anfallskontroll under behandling kun med kaliumsitrat, kan allopurinol legges til kaliumsitrat-behandlingen for pasienter med residiverende urinsyresteiner og hyperurikosuri, videre kan tiazid legges til ved uttalt hyperkalsuri hos kalsiumstein-pasienter (7).

	De medisinske fagekspertene DMP har vært i kontakt med angir at pasienter som behandles forebyggende med kaliumsitrat ofte opplever dette som krevende. Grunnen til dette er ifølge fagekspertene både gastrointestinale bivirkninger og praktiske utfordringer knyttet til at mange store tabletter skal tas fast daglig. De påpeker at dårlig etterlevelse av behandlingen er vanlig i den aktuelle pasientgruppen.
Pasientgrunnlag i Norge	XGX Pharma antar at opptil 500 pasienter er aktuelle for behandling med kaliumsitrat i femte budsjettår. Medisinske fageksperter har anslått at 220 pasienter vil behandles med kaliumsitrat årlig hvis legemiddelet innvilges forhåndsgodkjent refusjon.
Plassering av Alkacit i behandlingsalgoritmen	Kaliumsitrat er et sentralt legemiddel for å behandle og forebygge dannelsen av nyrestein hos pasienter med alvorlig, residiverende nyrestein. De medisinske fagekspertene DMP har vært i kontakt med angir at i norsk klinisk praksis forskrives kaliumsitrat kun til pasienter som har blitt utredet hos spesialist. Det vil si at Alkacit først er et behandlingsalternativ etter at pasienten har gjennomgått invasiv steinsanering, blitt henvist til- og utredet av spesialist. Fagekspertene antar at denne praksisen vil være relativt lik på landsbasis.

[1] Se appendiks 1 for utfyllende informasjon fra de medisinske fagekspertene vedrørende typer nyrestein, behandling for å fjerne nyrestein, komplikasjoner for pasienter med nyrestein.

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Nytte

For å vurdere nyttekriteriet ved innføring av forhåndsgodkjent refusjon, måles nytten ved behandling med kaliumsitrat mot nytten av sammenlikningsalternativet (det som er dagens standardbehandling). Når refusjon til andre legemidler med kaliumsitrat har falt bort, er ikke dette et adekvat sammenlikningsalternativ for metodevurderingen. I denne vurderingen undersøkes derfor nytten av kaliumsitrat i praksis mot «ingen behandling».

Ifølge de medisinske fagekspertene DMP har vært i kontakt med, er kaliumsitrat et helt sentralt preparat til bruk i medikamentell behandling og forebygging av nyrestein.

Basert på innspillene DMP har mottatt fra de medisinske fagekspertene er forebyggende behandling med kaliumsitrat viktig for pasienter med alvorlig, residiverende nyrestein. Målet er å unngå økt sykelighet og komplikasjoner, samt å redusere behovet for invasiv steinfjerning.

Uten behandlingen har den aktuelle pasientgruppen en løpende økt sykelighet med stadige anfall med steinresidiv, løpende risiko for kompliserte steinanfall (obstruerende stein med infeksjon eller tap av nyrefunksjon) og behov for hyppige invasive steinfjerninger med den økte risiko for komplikasjoner som hvert inngrep innebærer. Uten adekvat behandling med kaliumsitrat har pasienter med renal tubulær acidose (RTA) økt risiko for metabolsk acidose, i tillegg til økt risiko for steindannelse.

Bivirkningene av kaliumsitrat er oftest av gastrointestinal karakter og relativt milde. Alvorlige bivirkninger (som hyperkalemi) sees svært sjeldent da pasienter med nyresvikt følges opp nøye.

Ressursbruk

DMP legger til grunn at dosering følger godkjent preparatomtale. Dette støttes av medisinske fageksperter, som anslår at gjennomsnittspasienten bruker ca 6 tabletter med modifiserende frisetting daglig. Månedsprisen for Alkacit (maks AUP inkl.mva) er 2509,50 kr hvis det legges til grunn en daglig dose på 6 tabletter. Ifølge medisinske fageksperter er behandlingslengden i utgangspunktet livslang, men utfordringer med mangelfull etterlevelse av behandlingen er et kjent problem i denne pasientgruppen.

Medisinske fageksperter antar at det ikke vil tilkomme andre utgifter til behandling med kaliumsitrat enn legemiddelkostnader som beskrevet over.

Uten tilgang til kaliumsitrat har pasientene høy risiko for residiverende nyresteiner med de ressurskrevende komplikasjoner dette medfører (risiko for urinveisinfeksjon, pyonefrose og nyresvikt). Steinfjerning innebærer ressurskrevende invasive prosedyrer utført i spesialisthelsetjenesten (enten poliklinisk eller under en sykehusinnleggelse), samt en risiko for komplikasjoner knyttet til prosedyren (f.eks. infeksjon/urosepsis, blødning fra nyre og tap av nyrefunksjon). Forebygging av sykdomskomplikasjoner og gjentatte steinfjerninger ved bruk av Alkacit kan dermed medføre besparelser for helsetjenesten.

I forhold til nytten vurderes ressursbruken for Alkacit som rimelig, gitt at pasientene som tilbys behandling har alvorlig sykdom og behov for langvarig behandling.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Pasientene som er aktuelle for behandling med Alkacit (pasienter med alvorlig, residiverende nyrestein) forventes å ha en livslang økt risiko for steindannelse. Disse pasientene har dermed høy risiko for gjentatte smertefulle nyresteinsanfall og medfølgende komplikasjoner, risiko for å trenge invasiv behandling og i ytterste konsekvens nyresvikt. DMP vurderer at pasientene som er aktuelle å behandle med Alkacit er i risiko for alvorlig sykdom i fravær av behandling. Blåreseptforskriftens kriterier til alvorlighet og langvarighet er oppfylt.

Budsjettvirkninger

Antall pasienter som er aktuelle å behandle med Alkacit årlig er trolig mellom 220 og 500 i det femte budsjettåret dersom Alkacit innvilges forhåndsgodkjent refusjon. DMP har utført forenklede budsjettberegninger, og estimerer at årskostnaden for folketrygden ved å ta i bruk Alkacit vil være 15 millioner NOK i femte budsjettår hvis Alkacit får forhåndsgodkjent refusjon (basert på et pasientgrunnlag mellom 500 pasienter årlig). Budsjettvirkningene vil i realiteten trolig bli lavere, da medisinske fageksperter anslår et lavere årlig pasientantall enn det som legges til grunn i metodevurderingen. Salgstall fra kaliumsitrat på godkjenningsfritak peker også mot lavere budsjettvirkninger.

Usikkerhet

Alkacit har fått MT på grunnlag av en bibliografisk søknad, med bakgrunn i veletablert bruk i klinisk praksis over tid. XGX Pharma har sendt inn en del av dokumentasjonsgrunnlaget for markedsføringstillatelsen, men dette er ikke gjennomgått i detalj av DMP (se Kapittel 1.1). Overførbarhet til norsk klinisk praksis, effekt på lang sikt og behandlingsvarighet er momenter som dokumentasjonsgrunnlaget ikke kan si noe sikkert om. Medisinske fageksperter har imidlertid gitt innspill slik at disse momentene er blitt vurdert kvalitativt.

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for MT for kaliumsitrat	05-01-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	01-10-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	04-11-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	01-10-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	04-11-2024
Rapport ferdigstilt	20-01-2025
Total tid hos DMP[1]	111 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	0 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[2]	**111 dager**
Herunder[3]:	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	34 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	0 dager

[1] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.
[2] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma
[3] Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	**Tilknytning**
Stein Egil Øverby	Sykehuset i Vestfold HF
Dan Helgø	Akershus universitetssykehus HF
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	**Rolle i metodevurderingen**	**Stillingstittel**
Marthe Sunde Kirkemo	Utredningsleder	Rådgiver
Lisbeth Damlien Nymoen	Saksutreder	Seniorrådgiver
Rita Hvalbye	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

1. Effekt og sikkerhet av kaliumsitrat

1.1 Innsendt dokumentasjon

Alkacit har godkjent MT til aktuell indikasjon for denne metodevurderingen. Den generelle nytten av, og sikkerhet ved, behandling med Alkacit forebyggende mot nyrestein er belyst ved hjelp av presentasjon av en rekke systematiske litteraturgjennomganger innsendt av XGX Pharma. Basert på disse, mener DMP det er tydelige indikasjoner for at alkalisering av urin med ulike medisinske produkter (f.eks. kaliumsitrat) reduserer residiv av nyrestein i ulike pasientpopulasjoner. Det er imidlertid gjort få studier av varierende kvalitet, kunnskapsgrunnlaget er dermed begrenset og nær alle de overnevnte systematiske litteraturgjennomgangene etterlyser at det gjennomføres flere studier av god kvalitet. Flere av de presenterte litteraturgjennomgangene trekker frem at etterlevelse av behandlingen (alkalisering av urin) er utfordrende grunnet uønskede medisinske hendelser som kvalme, magesmerter og andre gastrointestinale plager.

1.2 Kaliumsitrat i norsk klinisk praksis

Basert på innspillene DMP har mottatt fra de medisinske fagekspertene er forebyggende behandling med kaliumsitrat til pasienter med alvorlig, residiverende nyrestein, sentral behandling for å unngå økt sykelighet og komplikasjoner, samt å redusere behovet for invasiv steinfjerning.

De medisinske fagekspertene har formidlet at pasientgruppen med alvorlig, residiverende nyrestein forventes å ha en livslang økt risiko for steindannelse. Dette vil uten forebyggende behandling med kaliumsitrat medføre gjentagende tilbakefall av symptomgivende steiner. Gjentatte tilbakefall av steiner vil igjen medføre økt risiko for kompliserte steinanfall, for eksempel obstruerende stein med infeksjon (pyonefrose). Dette er en alvorlig livstruende tilstand som raskt kan utvikle seg til urosepsis, tap av nyrefunksjon og har høy dødelighet dersom pasienten ikke raskt får adekvat behandling. I noen tilfeller har obstruerende stein få eller milde symptomer, noe som kan føre til at pasienten ikke umiddelbart oppsøker helsehjelp for fjerning av steiner. I slike tilfeller er det høy risiko for nyreskade med påfølgende nyresvikt. Økt risiko for kompliserte steinanfall vil også medføre økt behov for invasive behandling for å fjerne steiner. Moderne invasive steinfjerningsprosedyrer har generelt sett lav komplikasjonsrisiko, men det er en tilstedeværende risiko for komplikasjoner i form av infeksjon/urosepsis, blødning fra nyre etter perkutan prosedyre (PCNL) og tap av nyrefunksjon. Slik invasiv steinfjerning gjennomføres enten poliklinisk eller under en sykehusinnleggelse. Se Appendiks 1 for ytterligere utfyllende informasjon om utredning og behandling av nyrestein.

Pasienter med RTA er en liten undergruppe av den aktuelle pasientgruppen, men fravær av forebyggende behandling med kaliumsitrat er svært ugunstig for RTA-pasientene. Uten behandling risikerer disse pasienten alvorlige komplikasjoner som metabolsk acidose og forstyrrelse av normal beindannelse i tillegg til økt risiko for dannelse av nye nyresteiner.

Bivirkninger av kaliumsitrat er som regel gastrointestinale, og milde i karakter. Alvorlige bivirkninger (som hyperkalemi) sees svært sjeldent og da hovedsakelig hos pasienter med nyresvikt som følges opp nøye.

Grunnet behov for oppfølging av pasienter før og etter oppstart med kaliumsitrat-behandling anbefaler fagekspertene DMP har vært i kontakt med at pasienten skal være utredet i spesialisthelsetjenesten før oppstart av behandling og fortrinnsvis følges regelmessig av urolog/spesialist for å motivere til å kontinuere behandlingen.

2. Økonomi

2.1 Legemiddelkostnader

Ifølge informasjonen DMP har mottatt fra XGX Pharma varierer behandlingslengden for Alkacit avhengig av hvilken type nyrestein pasienten har. Det angis at pasienter med cysteinuri, noen pasienter med kalsiumoksalatsteiner og pasienter med renal tubulær acidose vanligvis har behov for livslang behandling. For pasienter med urinsyresteiner kan behandlingen være mer kortvarig. Ved livslang behandling benyttes vanligvis doseringen 40 mEq daglig (én tablett med Alkacit inneholder 10 mEq kaliumsitrat). I sine budsjettberegninger har imidlertid XGX Pharma lagt til grunn en gjennomsnittlig dose på 60 mEq daglig og en behandlingstid på 6 måneder.

En gjennomsnittsdose på 6 tabletter daglig kan ifølge de medisinske fagekspertene være et noe høyt anslag, men det angis at doseringen er individuell. Doseringen styres av pH-målinger i pasientens urin. Behandlingen vil fortrinnsvis være livslang, men erfaringsmessig er etterlevelsen av behandlingen dårlig grunnet bivirkninger og andre praktiske problemer. De medisinske fagekspertene angir at mange pasienter dermed slutter med forebyggende behandling for nyrestein selv om de har behov for behandlingen. Dersom det tilkommer nye nyresteinanfall er erfaringene at etterlevelsen bedrer seg betraktelig.

Månedsprisen for Alkacit (maks AUP inkl.mva) er 2509,5 kr hvis det legges til grunn en daglig dose på 6 tabletter.

Frem til Alkacit fikk MT har behandlingstilbudet til den aktuelle pasientgruppen vært ivaretatt gjennom ordningen med godkjenningsfritak og individuell refusjon for kaliumsitrat uten MT (Kravet for §3 Individuell refusjon for kaliumsitrat har vært begrenset til ICD-10-kode «N20 Sten i nyre og urinleder»).

Kaliumsitrat uten MT er ikke metodevurdert og er dermed ikke brukt som et direkte sammenligningsalternativ i denne metodevurderingen. DMP vil likevel gi et bilde på kostnadene til disse legemidlene, ettersom bruken har vært veletablert over lang tid (bekreftet av medisinske fageksperter). I praksis vil Alkacit erstatte bruken av kalsiumsitrat uten MT dersom det innvilges forhåndsgodkjent refusjon. Dersom samme dosering legges til grunn for kaliumsitrat uten MT som har vært tilgjengelig via individuell refusjon tidligere, er Alkacit et av legemidlene med kaliumsitrat med lavest månedspris. Prisen på legemidler med godkjenningsfritak er ikke regulert slik pris for legemidler med MT er.

Månedlige kostnader for utvalgte legemidler med kaliumsitrat (for kaliumsitrat uten MT er prisen basert på 2023-tall):

Legemiddel med kaliumsitrat	Legemiddelform	Månedspris ved 6tabletter/dag (NOK)
Alkacit	tabletter med modifisert frisetting	2509,5
Acalka	depottabletter	2908,4
Urocit	depottabletter	3128,9

2.2 Andre kostnader

Medisinske fageksperter vurderer at det ikke vil tilkomme nye utgifter av betydning knyttet til behandling med Alkacit. Pasienter med høy risiko for alvorlig, residiverende nyrestein bør uansett henvises, utredes og eventuelt (avhengig av funn og diagnose) følges opp i spesialisthelsetjenesten. Alvorligheten vil være bestemmende for hyppigheten av videre oppfølging – pasienter med cystinsteiner kan anslagsvis ha behov for oppfølging av spesialist to ganger årlig, mens pasienter med lavere risiko kan følges opp sjeldnere. Pasienter som bruker kaliumsitrat profylaktisk og er motiverte for behandling kan følges opp av fastlege med pH-målinger av urin for å styre dosering.

Basert på innspill fra medisinske fageksperter, vil DMP trekke frem at forebygging av residiverende nyrestein med påfølgende komplikasjoner kan medføre betydelige innsparinger for helsetjenestene for øvrig. Invasiv steinfjerning (knusing av stein, operasjon) vil medføre kostnader både tilknyttet den aktuelle prosedyren (se Appendiks 1 for utdypende informasjon), eventuell sykehusinnleggelse og helsepersonell i spesialisthelsetjenesten. For pasienter hvor steindannelse fører til behov for gjentatte invasive steinfjerninger er det dermed rimelig å anta at kostnaden av forebyggende behandling med Alkacit er betydelig lavere sammenlignet med gjennomføringen av de invasive prosedyrene.

DMP vurderer at innføring av forhåndsgodkjent refusjon for Alkacit ikke vil medføre noen vesentlige endringer i andre kostnader. Derimot kan reduksjon av innleggelser og inngrep knyttet til nyrestein reduseres og føre til reduserte utgifter for helsetjenesten.

2.3 Konsekvenser for folketrygdens legemiddelbudsjett

XGX Pharma har i innsendt dokumentasjon anslått at 500 pasienter er aktuelle for behandling med Alkacit i det femte budsjettåret. XGX Pharma legger her til grunn en 5 % økning i pasientantall i året, fra 411 ved start i 2025. I tillegg beregnes det kun kostnader for en dosering på 6 tabletter daglig i 6 måneder. DMP mener dette kan være noe overestimert, basert på konsultasjon med medisinske fageksperter som anslår rundt 220 aktuelle pasienter per år.

I metodevurderingen av Sibnayal i 2023 anslo DMP (da Legemiddelverket) følgende: «Pasientgrunnlag: Det kan være om lag 550 pasienter med dRTA (primær eller sekundær) i Norge, men antallet er svært usikkert. Legemiddelverket antar at færre enn 300 pasienter vil være aktuelle for behandling med Sibnayal hvert år i Norge» (8).

For å utføre en forenklet budsjettberegning legger DMP **500 pasienter per år** til grunn, men understreker at dette er et konservativt anslag («tak»), som ikke nødvendigvis tar høyde for fragmenterte behandlingsløp og seponering på grunn av manglende etterlevelse.

Hvis en gjennomsnittsdose på 60 mEq (6 tabletter) daglig legges til grunn, med et pasientantall på 500/år gir det en årlig utgift på rundt 15 millioner NOK for folketrygdens legemiddelbudsjett. Dette er under DMPs fullmaktsgrense.

DMP har videre undersøkt salg på blå og hvit resept av de mest solgte legemidlene med kaliumsitrat for å støtte et anslag på folketrygdens utgifter hvis Alkacit får refusjon. (Kajos vurderes her som et lite

relevant legemiddel for pasientpopulasjonen denne metodevurderingen gjelder[4]). DMP vurderer at det er sannsynlig at Alkacit vil overta tilnærmet hele markedet for kaliumsitrat depottabletter hvis forhåndsgodkjent refusjon innføres.

År	ATC kode	Varenummer	Varenavn	Varekategori detaljert	Omsetning inkl mva	Refusjonsandel (Refusjonsbeløp/ Total omsetning)	Antall resepter	Antall pakninger
2023	A12BA02	273327	Acalka pharmaprim	1.2. Reseptpliktige legemidler spesielt godkjenningfritak	6 839 840,0	95,8 %	1 435	4 295,2
2023	A12BA02	583110	Kajos	1.1. Reseptpliktige legemidler med MT	3 779 552,0	53,6 %	11 705	26 194,0
2023	A12BA02	236133	Urocit-k	1.2. Reseptpliktige legemidler spesielt godkjenningfritak	1 357 327,8	93,4 %	373	792,3
2023	A12BA02	327086	Potassium Citrate and Citric Acid	1.2. Reseptpliktige legemidler spesielt godkjenningfritak	357 147,1	96,2 %	155	282,0
2023	A12BA02	364662	Urocit-k	1.2. Reseptpliktige legemidler spesielt godkjenningfritak	301 554,0	93,6 %	121	214,0
2023	A12BA02	272587	Kalium verla	1.2. Reseptpliktige legemidler spesielt godkjenningfritak	15 160,8	85,1 %	12	38,0
2023	A12BA02	331736	Urocit	1.2. Reseptpliktige legemidler spesielt godkjenningfritak	5 917,7	82,4 %	2	3,0
Totalt					**12 656 499,3**	**82,9 %**	**13 803**	**31 818,4**

Figur 1: Tabellen viser blant annet omsetning inkl. mva og refusjonsandel i % for ulike legemidler med kaliumsitrat i 2023 (hentet fra Farmaloggs legemiddelstatistikk).

Undersøkelsene viser at rundt 95 % av total omsetning av kaliumsitrat har vært finansiert over folketrygden før Alkacit fikk MT, og tilnærmet alle refunderte pakninger er skrevet ut med koder som svarer til forebygging av nyrestein eller nyresykdom[5]. De mest solgte legemidlene med kaliumsitrat (Acalka og Urocit) er depottabletter, som tilsvarer Alkacit tabletter med modifisert frisetting. Enkelte pasienter kan ha behov for mikstur eller granulat til mikstur (Kajos, Potassium Citrat and Citric Acid eller Kalium verla). Medisinske fageksperter har spilt inn at kaliumsitrat tablettene er store, og at det kan være en barriere for etterlevelse. Ved bruk av mikstur vil imidlertid voksendosering kreve store mengder mikstur, i tillegg til at kaliumsitrat i depot/modifisert frisetting-formulering er å foretrekke for å oppnå jevnere pH-nivå i urin. Kaliumsitrat mikstur eller granulat til mikstur (Kajos, Potassium Citrat and Citric Acid eller Kalium verla) er dermed ikke så aktuelle for bruk til voksne. Til behandling av barn kan imidlertid disse formuleringene være å foretrekke.

Undersøkelser av omsetning for kaliumsitrat siden 2020 viser at salget har vært relativt stabilt over tid (rundt 8 millioner NOK/år). Medisinske fageksperter har vurdert at det er lite potensiale for utglidning til andre pasientgrupper hvis Alkacit innvilges forhåndsgodkjent refusjon, og at det derimot er problemer med etterlevelse hos pasientgruppen.

[4] Kajos er kaliumsitrat (mikstur) med MT som forebyggende preparat mot hypokalemi. Statistikk fra Farmalogg i 2023 viser at Kajos som skrives ut på blå resept nesten utelukkende for refusjonskoder ICPC E87.6 og ICD T99 (hypokalemi) eller ICPC -51 og ICD Z94 (organtransplantasjon). DMP ser derfor bort fra Kajos når det beregnes et overslag på konsekvenser for folketrygdens budsjett i denne saken.

[5] Tall fra 2023 (hentet fra Farmaloggs legemiddelstatistikk)

3. Konklusjon

DMP har vurdert blåreseptforskriftens kriterier til alvorlighet og langvarighet:

Pasienter som er aktuelle å behandle med kaliumsitrat for å forebygge nyresteindannelse har en livslang økt risiko for smertefulle nyresteinsanfall, samt komplikasjoner som urinveisinfeksjoner og nyreskade. Pasientene har en økt risiko for kompliserte nyresteinsanfall hvor det er nødvendig med invasive prosedyrer for steinfjerning, med den komplikasjonsrisikoen slike prosedyrer medfører. Uten behandling risikerer undergruppen med RTA pasienter alvorlige komplikasjoner som metabolsk acidose, forstyrrelse av normal beindannelse og nyresteiner. Medisinske fageksperter har bekreftet at behandlingen med kaliumsitrat til pasienter med alvorlig, residiverende nyrestein og RTA fortrinnsvis bør være livslang.

DMP har gjennomført en metodevurdering uten helseøkonomisk modell. I metodevurderingen har DMP utredet nytten av behandling med Alkacit:

I DMPs vurdering legges det vekt på at kaliumsitrat er veletablert behandling i norsk klinisk praksis til forebygging av flere typer nyrestein, behandling av nyrestein og RTA. De medisinske fagekspertene DMP har vært i kontakt med understreket at kaliumsitrat tabletter har en sentral plass i behandlingen av pasientgruppene som omfattes av metodevurderingen. I fravær av behandling med kaliumsitrat risikerer pasientene nye, smertefulle nyresteinsanfall og i ytterste konsekvens alvorlige komplikasjoner som følge av sin sykdom. Behandling med steinfjerning er også forbundet med sykehusinnleggelser og risiko for komplikasjoner. Bivirkninger av kaliumsitrat er som regel milde, og det er liten risiko for alvorlige bivirkninger.

Gjennom DMPs vurdering av effekt/bortfall av effekt fremstår det tydelig at fravær av forebyggende behandling vil ha store helsemessige konsekvenser for pasientgruppen med alvorlig, residiverende nyrestein.

DMP har vurdert ressursbruk ved å innføre refusjon for Alkacit:

Månedsprisen for Alkacit (maks AUP inkl.mva) er 2509,5 kr hvis det legges til grunn en daglig dose på 6 tabletter. Dette er et konservativt doseringsestimat basert på innspill fra medisinske fageksperter. Uten tilgang til kaliumsitrat har den aktuelle pasientgruppen høy risiko for dannelse av nye nyresteiner med de ressurskrevende komplikasjoner dette medfører (risiko for urinveisinfeksjon, pyonefrose og nyresvikt). Steinfjerning innebærer ressurskrevende invasive prosedyrer utført i spesialisthelsetjenesten (enten poliklinisk eller under en sykehusinnleggelse), samt en risiko for komplikasjoner knyttet til prosedyren (f.eks. infeksjon/urosepsis, blødning fra nyre og tap av nyrefunksjon). Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene er det rimelig å anta at kostnaden av forebyggende behandling med Alkacit er lavere sammenlignet med kostnadene knyttet til gjennomføringen av de invasive prosedyrene for steinfjerning.

DMP har vurdert konsekvenser for folketrygdens legemiddelbudsjett for å innføre refusjon for Alkacit:

XGX Pharma har i innsendt dokumentasjon anslått at opptil 500 pasienter er aktuelle for behandling med Alkacit i femte budsjettår. De medisinske fagekspertene DMP har hatt kontakt med har anslått 220 pasienter årlig. I DMPs forenklende anslag for konsekvenser for folketrygdens budsjett legges 500

pasienter/år til grunn. Det understrekes at dette bør sees på som et «tak» for pasientantall, da det reelle antallet trolig er lavere basert på innspill fra medisinske fageksperter og undersøkelser av salgstall for kaliumsitrat uten MT. Kaliumsitrat til forebygging av nyrestein har nesten utelukkende vært folketrygdfinansiert frem til Alkacit ble markedsført. Salgsstatistikken viser også at salget har vært stabilt over tid, og at Alkacit har en lavere månedspris sammenlignet med de mest solgte legemidlene med kaliumsitrat som tidligere er gitt refusjon gjennom § 3. Medisinske fageksperter har vurdert at det er lite potensiale for utglidning til andre pasientgrupper hvis Alkacit innvilges forhåndsgodkjent refusjon. DMP har utført forenklede budsjettberegninger, og estimerer at årskostnaden for folketrygden ved å ta i bruk Alkacit vil være 15 millioner NOK i femte budsjettår hvis Alkacit får forhåndsgodkjent refusjon (basert på et pasientgrunnlag mellom 500 pasienter årlig). Medisinske fageksperter har spilt inn at antall pasienter trolig vil være lavere i norsk klinisk praksis, og budsjettvirkningene vil dermed trolig også bli lavere. Salgstall viser at omsetningen for kaliumsitrat tidligere har ligget på 8 millioner NOK i året. Med medisinske fageksperters antakelse om at det ikke vil tilkomme betydelig flere pasienter hvis kaliumsitrat får forhåndsgodkjent refusjon, støtter dette at de årlige budsjettkonsekvensene trolig vil ligge under 15 millioner NOK.

DMPs totalvurdering

DMP vurderer at kaliumsitrat til behandling og forebygging av nyrestein og RTA oppfyller blåreseptforskriftens kriterier til alvorlighet og langvarighet.

DMP vurderer videre at ressursbruken ved behandling med Alkacit hos pasienter med særlig høy risiko for steindannelse står i et rimelig forhold til nytten, i lys av tilstandens alvorlighet. Dette innebærer at kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt, jf. legemiddelforskriften kapittel 14. Budsjettvirkningene ved å innvilge refusjon er under DMPs fullmaktsgrense.

Basert på avsnittene over har DMP vurdert at kaliumsitrat (Alkacit) til behandling og forebygging av nyrestein innvilges forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §§ 2, jf. 1b.

Referanser

1. EMA. Preparatomtale Alkacit 2024 [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/22-15100.pdf.
2. Helsedirektoratet. Vedlegg 1 til folketrygdloven § 5-14 (legemiddellisten) Kaliumsitrat 2 2024 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/kapittel-5-stonad-ved-helsetjenester/vedlegg-1-til--5-14-legemiddellisten/virkestoffer/kaliumsitrat-2.
3. Legemiddelhåndboka. T13.1 Nyre- og ureterstein 2021 [Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T13.1/Nyre-_og_ureterstein.
4. Sundhedsstyrelsen. Håndtering af nyresten i almen praksis. Indsatser for Rationel Farmakoterapi. 2019 [Available from: https://www.sst.dk/da/udgivelser/2019/Rationel-Farmakoterapi-3-2019/Haandtering-af-nyresten-i-almen-praksis.
5. Oslo universitetssykehus. Nyrestein 2019 [Available from: https://ehandboken.ous-hf.no/document/88376.
6. Andreassen KH. Renal tubulær acidose (RTA) - urolithiasis guide 2021 [Available from: https://www.urolithiasisguide.com/NO/page31/page10/RTA.html.
7. European Association of Urology 2024. EAU Guidelines on urolithiasis 2024 [Available from: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urolithiasis-2024.pdf.
8. Statens legemiddelverk. Metodevurdering av enkeltlegemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten - Kaliumsitrat og kaliumhydrogenkarbonat (Sibnayal) 2023 [Available from: https://www.nyemetoder.no/4a80de/siteassets/documents/rapporter/id2020_044_kalsiumsitrat-kaliumhydrogenkarbonat_-sibnayal_-drta--subgruppe---hurtig-metodevurdering---kun-offentlig-versjon.pdf.
9. Kravdal G HD, Moe MK.:. Kidney stone compositions and frequencies in a Norwegian population. Scand J Urol. 2019.
10. Andreassen KH. Urolithiasis guide - based on Scandinavian guidelines 2021 [Available from: https://www.urolithiasisguide.com/.
11. Helsebiblioteket. Generell veileder i pediatri, Kapittel 10. Nyre, urinveier og kjønnsorganer 2018 [Available from: https://www.helsebiblioteket.no/innhold/retningslinjer/pediatri/generell-veileder-i-pediatri/10.nyre-urinveier-og-kjonnsorganer/10.10-urinveisstein.
12. Osther et al. Metabolic Evaluation and Medical Management of Upper Urinary Tract Stone Disease. Scand J Urol Nephrol. 1999.

Appendiks 1: Utfyllende opplysninger fra medisinske fageksperter

Ulike typer nyrestein og alvorlighetsgrad
Det finnes mange ulike typer nyrestein, under oppgis de mest sentrale typene med norske frekvenser(9) :

1. Kalsiumstein (kalsiumoksalat/Kalsiumfosfat) - 84 %
2. Urinsyrestein (Urat) – 8,9 %
3. Infeksjonsstein (Struvitt) – 5,7 %
4. Cystinstein - 1 %

Andre steintyper (< 0,5 %) er svært sjelden forekommende.

Kalsiumsteiner er den vanligste typen steiner, men årsakene bak dannelsen av disse steinene kan være svært ulik. En grundig utredning hos pasienter som har gjennomgått invasiv behandling for å fjerne kalsiumsteiner er derfor essensielt. Noen av årsakene som kan ligge bak dannelsen av kalsiumsteiner kan være:

- *Hypositraturi* som betyr lite sitrat i urinen. Sitrat øker oppløseligheten av flere salter og aminosyrer i urinen (deriblant kalsium), normalt sitrat nivå vil dermed hemme steindannelse. Ved hypositraturi vil derimot risikoen for nyresteindannelse være økt.
- *Hyperkalsiuri* som betyr for mye kalsium i urinen. Gir økt risiko for utfelling (steindannelse) av kalsiumfosfat og kalsiumoksalat i urinen.
- *Hyperoksalaturi* som betyr høye nivåer av oksalat i urin. Gir økt risiko for utfelling av kalsium(oksalat)steiner.
- *Renal tubulær acidose* er en sjelden tilstand hvor nyrene ikke fjerner syre fra urinen som normalt. Dette gir videre et forhøyet syrenivå i blodet (acidose). Ubehandlet renal tubulær acidose kan gi utvikling av nyrestein hos barn og voksne, da kalsium akkumuleres i nyrene (6, 10, 11).

I tillegg til overnevnte inndeling etter steintype, benyttes det i Norden en inndeling som kombinerer risiko, steintype og årsak:

1. Simpel idiopatisk kalsiumstein sykdom (lav risiko)
2. Komplisert idiopatisk kalsiumstein sykdom (høy risiko)
3. MIAF steinsykdom (Metabolsk-Infeksiøs-Anatomisk-Funksjonell - årsak) (høy risiko)

Pasientgruppene som i denne metodevurderingen omtales som diagnostisert med alvorlig, tilbakevendende nyrestein faller i all hovedsak innunder gruppe 2 og gruppe 3 i denne klassifiseringen (10, 12).

Utredning av nyrestein
For majoriteten av pasientene med nyrestein passerer steinen ut av urinveiene uten behandling. For en del av pasientene er nyresteinen ≥ 10mm i diameter, det regnes da som usannsynlig at steinen skal passere urinveiene av seg selv og pasienten må ha invasiv behandling for å fjerne steinen (5). Uten behandling gir nyrestein som ikke passerer av seg selv økt risiko for infeksjon i urinveiene, urosepsis og nyreskade.

Dersom pasienten har behov for invasiv behandling for fjerning av stein velges optimal prosedyre for behandling på bakgrunn av CT opplysninger om blant annet steinens størrelse og plassering. I tillegg tas det hensyn til pasientens alder, totale komorbidetet og eventuelle preferanser.

- Direkte fjerning av stein gjennom urinrøret
    - URS (endoskopisk uretereorenoskopi med lithotripsi) benyttes for mindre steiner (< 15-20 mm) i nyre og ureter
- Direkte fjerning av stein gjennom huden
    - PCNL (perkutan nefroskopi med lithotripsi) benyttes for større (> 15-20 mm) og komplekse steiner i nyre/nyrebekken
- Sjokkbølgeterapi for å knuse steinen i mindre biter som kan passere spontant
    - ESWL (ekstrakorporal sjokkbølge lithotripsi) brukes fortsatt for selekterte mindre (< 15mm) steiner i nyre og øvre ureter
- Kjemolitholyse (kun for urinsyre/ureatsteiner)
    - Forsøk på å løse opp stein ved å alkalisere urinen, foretrukket preparat for denne behandlingen er kaliumsitrat

Det er hovedsakelig pasienter som har gjennomgått en av de overnevnte behandlingene av akutt steinobstruksjon som henvises videre til basisutredning (hos spesialist i urologi/nefrologi/pediatri). Pasienter hvor nyresteinen har passert av seg selv kan også utredes, men har sjelden høy risiko nyresteinssykdom.

I basisutredningen er målet å klassifisere pasientene i de tre overstående risikogruppene. Tidligere steinhistorikk (spontantavganger/operasjoner/debutalder), andre steindisponerende sykdommer, CT-urinveier, steinanalyse, blodprøver (kreatinin, ionisert kalsium, urat) og urinprøve (U-bakt. og pH) undersøkes i forbindelse med basisutredningen.

Dersom pasienten etter basisutredningen klassifiseres til gruppe 1; Simpel idiopatisk kalsiumstein sykdom (lav risiko) anbefales pasienten ikke videre utredning. Klassifiseres pasienten til gruppe 2; Komplisert idiopatisk kalsiumstein sykdom (høy risiko) eller gruppe 3; MIAF steinsykdom (Metabols-Infeksiøs-Anatomisk-Funksjonell - årsak) (høy risiko) har pasientene stor risiko for hyppige residiv av nyrestein og skal tilbys utvidet metabolsk utredning i den hensikt å avklare og eventuelt korrigere underliggende årsak (i tråd med europeiske behandlingsretningslinjer). For pasienter med urinsyresteiner og cysteinsteiner settes MIAF diagnosen direkte fra steinanalysen, mens for pasienter med kompliserte kalsiumsteiner krever utredningen noe mer undersøkelse for å kartlegge årsak (f.eks. hypositraturi, hyperkalsuri, hyperoksaluri).

Behandling av nyrestein
Pasienten hvor nyresteinen passerer gjennom urinveiene av seg selv eller som etter utredning klassifisert til gruppe 1; Simpel idiopatisk kalsiumstein sykdom (lav risiko) anbefales ikke-medikamentell profylakse:

- Økt væskeinntak; væskeinntak som gir en diurese på >2,5L per døgn
- Diett; redusere animalsk protein, unngå rabarbra og spinat
- Tilstrebe normal BMI og adekvat fysisk aktivitet (3, 7)

For pasienter klassifisert til gruppe 2 eller 3 (Komplisert idiopatisk kalsiumstein sykdom eller MIAF steinsykdom) avhenger videre anbefalinger av resultatet fra den metabolske utredingen.
Alle pasienter med cysteinsteiner, de aller fleste pasienter med urinsyresteiner og en mindre andel av kalsiumstein pasientene er kandidater for medikamentell forebyggende behandling.

Kaliumsitrat er foretrukket preparatet til medikamentell forebyggende behandling av disse pasientgruppene med høy risiko for residiv av nyrestein. Modifisert frisettings-formulering foretrekkes foran preparater uten slik formulering grunnet at dette bidrar til en jevnere urin pH gjennom døgnet, samt færre/mildere uønskede medisinske hendelser. Dersom manglende anfallskontroll under behandling kun med kaliumsitrat, kan allopurinol legges til for pasienter med residiverende urinsyresteiner og tiazid legges til ved uttalt hyperkalsuri.

Komplikasjoner hos pasienter med nyrestein
«Obstruerende stein med infeksjon (pyonefrose) er en vanlig tilstand og Ahus (akuttsykehus for ca. 600 000) har om lag en akuttinnleggelse annethvert døgn med en slik tilstand. Dette er en alvorlig livstruende tilstand som raskt utvikler seg til urosepsis, tap av nyrefunksjon og har høy dødelighet dersom pasienten ikke raskt får adekvat behandling. Det er videre rimelig å anta at risiko for en eller flere episoder med pyonefrose vil være høyere hos pasienter med høy- enn med lav steinproduksjon. Prevalens av pyonefrose hos pasienter med de aktuelle steinsykdommene eller noen individuell risiko vil være vanskelig å angi.

Pasienter med store nyresteiner som er lokalisert oppe i nyren har ikke alltid tydelige symptomer, residiverende UVI og ubehag i flanke kan være diffuse symptomer hos disse pasienten. Disse pasientene har høyere risiko for nyresvikt på grunn av de ikke nødvendigvis oppsøker helsehjelp tidlig grunnet smerter.

Estimat av komplikasjonsrater etter operativ steinsanering, basert på type inngrep:

URS	1. Urosepsis opptil 5 % 2. Tap av nyre < 1 %
PCNL	3. Feber 10 % 4. Urosepsis 0,5 % 5. Behov for embolisering (=sikker nyreskade) 0,4 %, 6. Død 0,04 %.
ESWL	7. Bakteruri/UVI: 8-23 % 8. Urosepsis 0,15 %

Bruken av ESWL har de siste 10-15 årene vært fallende med en tilsvarende økning av URS grunnet færre komplikasjoner knyttet til URS behandling.