

Ibuprofen als alternatief voor antibiotica bij urineweginfecties?

Referentie

Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, et al. Ibuprofen versus fosfomycine for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015;351:h6544. DOI: 10.1136/bmj.h6544

Duiding

Stefan Heytens, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent en Thierry Christiaens, Klinische Farmacologie, Heymans Instituut voor Farmacologie, UGent

Klinische vraag

Kan een behandeling met ibuprofen in plaats van met fosfomycine het aantal antibioticakuren verminderen zonder de duur van de symptomen te verlengen en zonder het risico op herval en ernstige complicaties te verhogen bij volwassen vrouwen met een ongecompliceerde urineweginfectie?

Achtergrond

Gerandomiseerde gecontroleerde studies die antibiotica vergeleken met placebo voor de behandeling van ongecompliceerde cystitis bij vrouwen, toonden aan dat de symptomen minder snel verdwenen in de placebogroep maar dat het aantal ernstige complicaties niet toenam (1,2). Alhoewel ongecompliceerde cystitis dus een zelflimiterende infectie blijkt te zijn, wordt een antimicrobiële therapie nog steeds als eerstekeuzebehandeling aanbevolen (3,4). In een pilootstudie met 79 vrouwen met een ongecompliceerde urineweginfectie zag men geen verschil in de duur van de symptomen tussen een behandeling met ibuprofen versus ciprofloxacine. Wegens onvoldoende power konden de auteurs uit deze studie echter geen definitief besluit trekken (5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 494 vrouwelijke patiënten tussen 18 en 65 jaar (gemiddelde leeftijd 37,3 (SD 14,4) jaar), gerekruteerd in 42 huisartspraktijken (ongeveer 12 vrouwen per praktijk) in Noord-Duitsland, met dysurie en/of frequency/urgency en met of zonder lage abdominale pijn
- exclusiecriteria: tekens van hoge urineweginfectie (koorts, flankpijn), verhoogde kans op een gecompliceerd verloop (zoals zwangerschap en nierziekte), urineweginfectie in de voorbije twee weken, blaascatheterisatie, in behandeling met NSAID's of antibiotica, voorgeschiedenis van gastro-intestinale ulcera of ernstige acute ziekte of exacerbatie van een chronische ziekte.

Onderzoeksopzet

Pragmatische gerandomiseerde gecontroleerde dubbelblinde multicenter studie met twee parallelle groepen:

- ibuprofengroep (n=241): vrouwen kregen gelulen met 400 mg ibuprofen om driemaal per dag gedurende drie dagen in te nemen en 1 zakje met 3 g placebo granulen om eenmalig in te nemen
- fosfomycinegroep (n=243): vrouwen kregen gelulen met placebo om driemaal per dag gedurende drie dagen in te nemen en 1 zakje met 3 g fosfomycine-trometamol om eenmalig in te nemen
- vóór randomisatie leverden alle vrouwen een urinestaal af dat door een centraal laboratorium onderzocht werd; de afkapwaarde voor een positief urinestaal was $>10^2$ cfu/ml

- in beide groepen kon de huisarts steeds een antibioticum voorschrijven in geval van persisterende of verergerende symptomen
- vrouwen vulden dagelijks een dagboek in met de ernst van hun symptomen (dysurie, frequency/urgency, laag abdominale pijn op een schaal van 0 (geen enkele last) tot 4 (ernstige last of heel frequent last)) en beperkingen in hun activiteiten
- studieverpleegkundigen verzamelden telefonisch gegevens over symptomen, inname van medicatie en bijkomende antibioticavoorschriften op dag 1, 3, 5 en 7 of tot volledig herstel
- op dag 28 verzamelde men gegevens over extra antibioticavoorschriften, ongewenste effecten en recidief van urineweginfecties.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - aantal antibioticakuren (voor een urineweginfectie of een andere infectie) van dag 0 tot 28
 - ernst van symptomen, uitgedrukt in **area under the curve (AUC)** * van de gesommeerde dagelijkse symptoomscores, van dag 0 tot 7; marge voor non-inferioriteit tussen ibuprofen en fosfomycine vastgelegd op 125%
- secundaire uitkomstmaten: AUC van de gesommeerde dagelijkse symptoomscores van dag 0 tot 4, symptoomscore voor afzonderlijke symptomen van dag 0 tot 7, aantal vrouwen zonder symptomen op dag 4 en 7, beperking in activiteiten van dag 1 tot 7, duur van de symptomen, aantal (ernstige) ongewenste effecten en complicaties (koorts, pyelonefritis, sepsis), herval tot 28 dagen na het begin van de studie en over een periode van 6 en 12 maanden, aantal **DDD** antibiotica per patiënt
- intention to treat analyse voor de eerste primaire uitkomstmaat en **per protocol analyse** voor de tweede.

Resultaten

- het aantal antibioticakuren van dag 0 tot dag 28 was 66,5% (95% BI van 58,8% tot 74,4%; $p < 0.001$) lager in de ibuprofen- ($n=94$) versus de fosfomycinegroep ($n=283$)
- de symptoomscore verminderde gemiddeld van 6 punten op dag 0 naar < 1 punt op dag 7 in beide groepen; AUC van de gesommeerde dagelijkse symptoomscores van dag 0 tot 7 was gemiddeld 17,3 (SD 11,0) voor ibuprofen en 12,1 (SD 8,2) voor fosfomycine; dat kwam neer op een ratio van 140,5% (met 95% BI van 125,4% tot 157,3%) waardoor de non-inferioriteitsmarge van 125% overschreden werd
- alle secundaire uitkomstmaten in verband met symptoomlast en beperking in activiteiten waren in het voordeel van de fosfomycinegroep; gemiddeld duurden de symptomen in de ibuprofengroep ongeveer 1 dag langer dan in de fosfomycinegroep (5,6 versus 4,6 dagen; $p < 0.001$).
- pyelonefritis trad op bij 5 vrouwen (2%) in de ibuprofen- en bij 1 vrouw (0,4%) in de fosfomycinegroep ($p=0,12$)
- er waren meer gastro-intestinale klachten (nausea, diarree) in de fosfomycine- versus de ibuprofengroep (15 versus 6)
- tussen dag 15 en 28 was er statistisch significant meer herval in de fosfomycine-versus de ibuprofengroep (11% versus 6%; $p=0,049$).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat twee derden van de vrouwen met een ongecompliceerde urineweginfectie genezen met een symptomatische behandeling met ibuprofen. Deze behandeloptie kan men voorstellen aan vrouwen die een onmiddellijk gebruik van antibiotica willen vermijden en een iets hogere symptoomlast aanvaarden.

Financiering van de studie

Het Duitse federale ministerie van Onderwijs en Onderzoek.

Belangenconflicten van de auteurs

De sponsor was niet betrokken bij de studieopzet, de verzameling van gegevens, de analyse en rapportage van de resultaten. Geen enkele auteur vermeldde een belangenconflict.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Dit is een methodologisch goed opgezette dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie. Selectiebias is mogelijk want niet-geïnccludeerde vrouwen (40% van hen weigerde immers om deel te nemen) hadden gemiddeld een hogere symptoomscore, al geruimere tijd symptomen, meer beperkingen in dagelijkse activiteiten, alsook meer recidieven in de voorgeschiedenis. Deze vertekening zal de externe validiteit van de resultaten compromitteren.

De auteurs verantwoordden niet waarom ciprofloxacin uit de pilootstudie (5) vervangen werd door fosfomycine. Klinische effectiviteitsstudies van fosfomycine voor de behandeling van ongecompliceerde cystitis ontbreken. Misschien koos men voor fosfomycine omwille van de nog steeds lage resistentie en het gebruiksgemak. De keuze voor de dosis van ibuprofen is conform de aanbevolen dosis (6).

De randomisatie gebeurde computergestuurd en gestratificeerd per huisartspraktijk. Ook de manier waarop men patiënten, artsen en effectbeoordelaars blindeerde, gebeurde op een correcte manier. De meting van de area under the curve van de gesommeerde dagelijkse symptoomscores is niet gevalideerd. In plaats van de aanwezigheid van symptomen op een bepaald tijdstip kan men met deze techniek de globale ernst en duur van symptomen tijdens een bepaald tijdsinterval meten. De relevantie van deze sommatie voor de individuele patiënt is echter niet altijd duidelijk. De uitkomst zal bijvoorbeeld niet verschillend zijn bij vrouwen met kortdurende maar hevige symptomen en bij vrouwen met langdurige maar minder ernstige symptomen. Ook kunnen we geen verschil meer maken tussen ernstige last van één bepaald symptoom en lichte last van meerdere symptomen. Vrouwen in het eerste geval zullen meer gebaat zijn met een therapie die snel voldoende verbetering geeft. De steekproefgrootte van de studie werd berekend in functie van het aantonen van non-inferioriteit in symptoomscore tussen ibuprofen en fosfomycine. Voor een zelflimiterende aandoening als cystitis is het inderdaad niet noodzakelijk om aan te tonen dat beide producten op vlak van symptoomcontrole equivalent zijn (7,8). De marge van non-inferioriteit is echter arbitrair gekozen en maakt het moeilijk om de klinische relevantie van het resultaat correct in te schatten (9). Waarom men als eerste primaire uitkomstmaat koos voor “alle” antibioticabehandelingen in plaats van gestarte antibioticabehandelingen “na randomisatie”, is niet duidelijk.

Interpretatie van de resultaten

Dat het gebruik van antibiotica in deze studie lager zou uitvallen in de ibuprofen- versus de fosfomycinegroep, was te verwachten. Belangrijker is echter dat tweede derden van de vrouwen die initieel ibuprofen kregen, geen antibiotica nodig hadden na randomisatie. Dat is zowel op niveau van de individuele patiënt als op maatschappelijk vlak zeer relevant, maar ook niet echt nieuw. In eerdere studies kon men aantonen dat 54% van de patiënten met een ongecompliceerde urineweginfectie ook geneest met placebo in plaats van met antibiotica (1).

De niet-inferioriteit van ibuprofen ten opzichte van fosfomycine op het vlak van symptoomlast kon echter niet aangetoond worden. Ook duurden de symptomen onder ibuprofen gemiddeld één dag langer dan onder fosfomycine. De klinische relevantie van dit resultaat moeten we echter nuanceren want het verschil komt eigenlijk overeen met het verschil in symptoomduur tussen een behandeling met of zonder antibiotica voor acute streptokokkenangina (10).

In de ibuprofengroep waren ook meer gevallen van pyelonefritis. Dat verschil met de fosfomycinegroep was echter niet statistisch significant, maar misschien had de studie te weinig power om een verschil in ernstige ongewenste effecten op te sporen. In eerder placebogecontroleerd onderzoek kon men evenwel geen statistisch significant verschil in ernstige ongewenste effecten versus het referentieproduct aantonen (1,2). Door de selectiebias waarbij vrouwen met ernstigere symptomen minder kans hadden om geïnccludeerd te worden, kan het verschil in symptoomlast en voorkomen van ernstige ongewenste effecten tussen ibuprofen en fosfomycine in werkelijkheid nog

groter zijn. Anderzijds was de dosis van ibuprofen voor volwassenen eerder aan de lage kant. Men kan zich de vraag stellen of het kleine verschil in duur van de klachten zou blijven bestaan met 3x600 mg ibuprofen. In dat opzicht is er een studieprotocol verschenen voor een RCT waarbij 3x600 mg ibuprofen vergeleken wordt met mecillinam bij ongecompliceerde cystitis (11).

Besluit van Minerva

Deze studie toont aan dat ibuprofen het gebruik van antibiotica kan beperken bij volwassen vrouwen met milde tot matige symptomen van een ongecompliceerde urineweginfectie. Dit voordeel moet afgewogen worden tegen een hogere symptoomlast. Het verschil in gemiddelde duur van de symptomen is echter beperkt tot één dag. De veiligheid van deze aanpak moet nog verder onderzocht worden.

Voor de praktijk

De NHG-standaard stelt dat, indien gekozen wordt voor een afwachtend beleid, pijnstillende medicatie kan aangeraden worden (4). Ibuprofen zou een alternatief kunnen zijn voor een antibiotische behandeling bij vrouwen met milde tot matige symptomen van een ongecompliceerde urineweginfectie, na het uitsluiten van risicofactoren voor NSAID-gebruik en van gecompliceerde infecties of SOI's. Dit moet gebeuren in overleg met de patiënte en na voldoende uitleg over het natuurlijke verloop van de infectie (12).

* Area under the curve (AUC)

Met deze methode kan men de ernst van symptomen gedurende een bepaald tijdsinterval berekenen.

Referenties

1. Christiaens T, De Meyere M, Verschraegen G, et al. Randomized controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract* 2002;52:729-734.
2. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J infect* 2009;58:91-102. DOI: 10.1016/j.jinf.2008.12.009
3. Christiaens T, Callewaert L, De Sutter A, Van Royen P. Cystitis bij de vrouw. *WVH-Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Huisarts Nu* 2000;29:282-97.
4. Van Pinxteren B, Knottnerus BJ, Geerlings SE, et al. NHG-Standaard Urineweginfecties (derde herziening). *Huisarts Wet* 2013;56:270-80.
5. Bleidorn J, Gágyor I, Kochen MM, et al. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? - results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med* 2010;8:30. DOI: 10.1186/1741-7015-8-30
6. Ibuprofen. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. BCFI, 2016.
7. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009;8(6):88.
8. Chevalier P. Equivalentiestudies tegenover inferioriteits- en superioriteitsstudies. *Minerva* 2009;8(7):104.
9. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: de keuze van de non-inferioriteitsmarges. *Minerva* 2013;12(5):64.
10. Dirven K, De Sutter A, Van Royen P, et al. Herziening bestaande praktijkrichtlijnen. *Good Clinical Practice (GCP)*. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2006. KCE reports 43A (D/2006/10.273/48).
11. Vik I, Bollestad M, Grude N. Ibuprofen versus mecillinam for uncomplicated cystitis - a randomized controlled trial study protocol. *BMC Infect Dis* 2014;14:693. DOI: 10.1186/s12879-014-0693-y
12. Leydon GM, Turner S, Smith H, Little P; UTIS Team. Women's view about management and cause of urinary tract infection: qualitative interview study. *BMJ* 2010;340:c279. DOI: 10.1136/bmj.c279