

7 of 14 dagen antibiotica voor afebrile urineweginfecties bij mannen?

Referentie

Drekonja DM, Trautner B, Amundson C, et al. Effect of 7 vs 14 days of antibiotic therapy on resolution of symptoms among afebrile men with urinary tract infection: a randomized clinical trial. JAMA 2021;326:324-31. DOI: 10.1001/jama.2021.9899

Duiding

Janos Lacante, arts; deelnemer
Schrijversdag
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Is een behandelingsduur van 7 dagen met ciprofloxacin of sulfamethoxazol/trimethoprim non-inferieur in vergelijking met een behandelingsduur van 14 dagen bij mannen met een urineweginfectie (UWI) zonder koorts?

Achtergrond

Het inkorten van de duur van een antibioticabehandeling is van belang voor het tegengaan van antimicrobiële resistentie en het verminderen van antibiotica-gerelateerde complicaties. Er is groeiende evidentie dat kortere antibioticakuren effectief zijn bij uiteenlopende infecties, waaronder urineweginfecties bij vrouwen (1). Eerdere studies bij mannen met een urineweginfectie gepaard met koorts toonden non-inferioriteit aan voor een antibiotische behandelingsduur van 2 weken ten opzichte van 4 weken (2), alsook van 7 dagen ten opzichte van 14 dagen bij langere follow-up (3). Voor urineweginfecties zonder koorts zijn er alleen observationele studies voorhanden die geen meerwaarde voor een langdurige behandeling konden aantonen (4,5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: mannen van 18 jaar of ouder, met een urineweginfectie (UWI) zonder koorts waarvoor de arts een ambulante (maximaal 24 uur observatie in ziekenhuis was toegestaan) empirische behandeling had opgestart met ciprofloxacin of sulfamethoxazol/trimethoprim; minstens één van de volgende klachten moesten aanwezig zijn: dysurie, pollakisurie, urgency, hematurie, nierslagpijn of pijn ter hoogte van perineum, flank of suprapubisch
- exclusiecriteria: behandeling voor urineweginfectie in de voorbije 14 dagen, symptomen door de arts niet toegeschreven aan een urineweginfectie, koorts ≥ 38 graden, urinecultuur met kiem resistent aan een van de onderzochte antibiotica, aanpassing van de initieel opgestarte behandeling op basis van urinecultuur of wegens andere reden
- rekrutering van patiënten vóór de achtste innamedag van antibiotica voor een urineweginfectie gebeurde op basis van een dagelijkse monitoring van de diagnostische codes en voorschriften voor ciprofloxacin of sulfamethoxazol/trimethoprim in de elektronische medische dossiers van twee eerstelijnscentra in de Verenigde Staten
- uiteindelijke inclusie van 272 patiënten met een mediane leeftijd van 69 jaar (IQR 62-73), 78% was blank.

Studieopzet

Gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde non-inferioriteitsstudie met twee groepen (6):

- 14 dagen antibioticagroep (n=136): kreeg na initieel 7 dagen antibiotica verder 2*/d ciprofloxacin of sulfamethoxazol/trimethoprim van dag 8 tot 14
- 7 dagen antibioticagroep (n=136): kreeg na initieel 7 dagen antibiotica verder 2*/d placebo van dag 8 tot 14

- telefonische follow-up gebeurde op de laatste dag van inname van placebo of antibiotica en vervolgens 7, 14 en 28 dagen na stopzetting van placebo of antibiotica.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: zelfgerapporteerde resolutie van urinewegsymptomen op dag 14 na stopzetting van de antibioticabehandeling
- secundaire uitkomstmaten: heroptreden van urinewegsymptomen (na resolutie) en optreden van ongewenste effecten binnen 28 dagen na stopzetting van placebo of antibiotica
- zowel intention to treat als per protocol (≥ 26 van de 28 doses ingenomen) analyse
- drempel voor non-inferioriteit werd vastgelegd op 10% verschil in symptoomresolutie voor de ondergrens van het eenzijdig 97,5% betrouwbaarheidsinterval in de per protocolanalyse.

Resultaten

- studie-uitval: 5 patiënten in de 7 dagen antibiotica- en 13 patiënten in de 14 dagen antibiotica-groep
- primaire uitkomstmaat:
 - volgens per protocol-analyse: 93,1% in de 7 dagen antibiotica- versus 90,2% in de 14 dagen antibioticagroep (verschil van 2,9% met eenzijdig BI van -5,2% tot ∞ ; dus non-inferieur)
 - volgens intention-to-treatanalyse: 91,9% in de 7 dagen antibiotica- versus 90,4% in de 14 dagen antibioticagroep (verschil van 1,5% met eenzijdig 97,5% BI van -5,8% tot ∞)
- secundaire uitkomstmaten: geen statistisch significant verschil in heroptreden van urinewegsymptomen; vergelijkbaar aantal ongewenste effecten in beide groepen (zonder rapportering van significantie)
- geen invloed van type antibiotica (ciprofloxacin of sulfamethoxazol/trimethoprim), initiële bacteriurie en studiecentrum op het resultaat van de de primaire uitkomstmaat in een post hoc-sensitiviteitsanalyse.

Besluit van de auteurs

Bij mannen met vermoeden van een urineweginfectie zonder koorts, behandeld met ciprofloxacin of sulfamethoxazol/trimethoprim is een behandelingsduur van 7 dagen non-inferieur aan een behandelingsduur van 14 dagen op vlak van resolutie van urinewegsymptomen 14 dagen na het beëindigen van de antibioticabehandeling. Deze bevindingen onderbouwen het gebruik van een 7 dagen-kuur met ciprofloxacin of sulfamethoxazol/trimethoprim als alternatief voor een 14 dagen-kuur bij afebrile mannen met een urineweginfectie.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd door de Veterans Affairs Merit Review Program. Een van de hoofdauteurs wordt deels gefinancierd door het Houston Veteran Affairs Health Services Research and Development Center for Innovations in Quality, Effectiveness and Safety. De financierende organisaties speelden behalve het nazicht van het studiedesign en de uitvoering verder geen enkele rol bij de dataverzameling, data-analyse of publicatie van de studie.

Belangenconflicten van de auteurs

Drie auteurs hebben diverse openbare en particuliere financiering en sponsoring toegelicht.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het betreft hier een methodologisch correct uitgevoerde gerandomiseerde, placebogecontroleerde en dubbelblinde studie. Voor de randomisatie stratificeerde men naar centrum, initieel voorgeschreven antibioticum en aanwezigheid van urinaire sonde. De basiskennmerken waren vergelijkbaar tussen beide onderzoeksgroepen. Tijdens de studie werd een tweede centrum toegevoegd omdat de

rekrutering trager verliep dan verwacht. De studie werd uiteindelijk vroegtijdig stopgezet wegens aflopen van de funding.

Om non-inferioriteit tussen beide behandelingstermijnen te kunnen aantonen gebruikte men een drempel van 10% in symptoomresolutie. Deze drempel werd bepaald na raadpleging van 4 experts in infectieuze pathologie en niet door voorafgaand onderzoek (7,8). Er waren 290 deelnemers nodig om dit verschil met 85% power en eenzijdig significantieniveau $\alpha=0,025$ te kunnen detecteren. Men veronderstelde hierbij dat een antibioticakuur van 14 dagen een effectiviteit heeft van 90% in symptoomresolutie. Van de 1058 initieel gerekruteerde patiënten werden er uiteindelijk slechts 272 gerandomiseerd. Exclusie had vooral te maken met een weigering van deelname wegens desinteresse, onmogelijkheid tot contactname en gerapporteerd tijdsgebrek (resp. 418, 258 en 106 patiënten). Het is moeilijk in te schatten in hoeverre deze selectiebias de resultaten beïnvloed heeft.

Bespreking van de resultaten

Gezien het feit dat er voor inclusie in deze studie slechts 1 van een reeks zelfgerapporteerde urinewegsymptomen diende aanwezig te zijn en dat aanvullende diagnostiek niet nodig was, bestaat de mogelijkheid dat ook patiënten zonder urineweginfectie geïncludeerd werden. De voornaamste aanmeldingsklachten waren dysurie, frequency en urgency. Deze klachten kunnen dus evenzeer wijzen op bijvoorbeeld benigne prostaathypertrofie of andere obstructieve pathologie (die inderdaad ook in belangrijke mate als comorbiditeit gerapporteerd werd). Tevens bleek voor slechts ongeveer de helft van de patiënten de initiële urinekweek positief ($>100\ 000$ CFU) te zijn. In een sensitiviteitsanalyse achteraf bleek echter dat de afwezigheid van een verschil in symptoomresolutie geldig was voor elke graad van initiële bacteriurie.

De mediane leeftijd van de patiënten was ongeveer 70 jaar. Het gaat hier dus hoofdzakelijk om oudere patiënten waarbij men de resultaten niet mag veralgemenen naar alle mannen.

Het grootste probleem voor de generaliseerbaarheid van deze studie naar de Belgische context wordt echter gevormd door de keuze van de onderzochte antibiotica. Men koos voor ciprofloxacine en sulfamethoxazol/trimethoprim omdat deze producten in de Verenigde Staten het meest frequent gebruikt worden voor de behandeling van een urineweginfectie. Dit stemt niet overeen met de keuze van BAPCOC voor de behandeling van een ongecompliceerde urineweginfectie (zonder weefselpenetratie) bij mannen. Nitrofurantoïne gedurende 7 dagen wordt door BAPCOC als eerste keuze naar voor geschoven en quinolonen en co-trimoxazole worden gereserveerd voor gecompliceerde infecties (9). Daarnaast wordt bij mannen met vermoeden van een urineweginfectie ook aanbevolen om een urinestaal af te nemen voor cultuur en antibiogram alvorens antibiotica op te starten (GRADE 1C). De bevinding van de huidige studie dat bij mannen een behandelingsduur van 7 dagen met ciprofloxacine of sulfamethoxazol/trimethoprim niet inferieur is aan een behandelingsduur van 14 dagen, lijkt in onze context dan ook alleen relevant te zijn voor een kleine groep mannelijke patiënten met een persisterende ongecompliceerde lage urineweginfectie na een adequate initiële behandeling met nitrofurantoïne.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Bij mannen met een ongecompliceerde urineweginfectie is het risico van een gecompliceerd verloop verhoogd. Bij deze patiënten wordt een urinestaal afgenomen voor cultuur en antibiogram alvorens antibiotica te starten (GRADE 1C). Waar mogelijk dienen eventueel onderliggende oorzaken gecorrigeerd te worden. Oraal nitrofurantoïne 300 mg per dag in 3 giften gedurende 7 dagen is de eerste keuze behandeling. De behandeling dient echter bijgesteld te worden op geleide van het antibiogram. (9)

Besluit van Minerva

Deze RCT van goede methodologische kwaliteit toont non-inferioriteit aan van een 7-daagse ten opzichte van een 14-daagse behandeling met ciprofloxacin of sulfamethoxazol/trimethoprim bij oudere mannen met het vermoeden van een ongecompliceerde urineweginfectie zonder koorts. De keuze van het antibioticum maakt extrapolatie naar de Belgische context problematisch.

Referenties

1. Spellberg B. The New Antibiotic Mantra-"Shorter Is Better". JAMA Intern Med 2016;176:1254-5. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.3646
2. Ulleryd P, Sandberg T. Ciprofloxacin for 2 or 4 weeks in the treatment of febrile urinary tract infection in men: a randomized trial with a 1 year follow-up. Scand J Infect Dis 2003;35:34-9. DOI: 10.1080/0036554021000026988
3. van Nieuwkoop C, van der Starre WE, Stalenhoef JE, et al. Treatment duration of febrile urinary tract infection: a pragmatic randomized, double-blind, placebo-controlled non-inferiority trial in men and women. BMC Med 2017;15:70. DOI: 10.1186/s12916-017-0835-3
4. Drekonja DM, Rector TS, Cutting A, Johnson JR. Urinary tract infection in male veterans: treatment patterns and outcomes. JAMA Intern Med 2013;173:62-8. DOI: 10.1001/2013.jamainternmed.829
5. Germanos GJ, Trautner BW, Zoorob RJ, et al. No clinical benefit to treating male urinary tract infection longer than seven days: an outpatient database study. Open Forum Infect Dis 2019;6:ofz216. DOI: 10.1093/ofid/ofz216
6. Drekonja DM, Trautner B, Amundson C, et al. Effect of 7 vs 14 days of antibiotic therapy on resolution of symptoms among afebrile men with urinary tract infection: a randomized clinical trial. JAMA 2021;326:324-31. DOI: 10.1001/jama.2021.9899
7. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: de keuze van de non-inferioriteitsmarges. Minerva 2013;12(5):64.
8. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. Minerva 2009;8(6):88.
9. Acute cystitis. BAPCOC Gids 2021. Url: https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/belgische_gids_bapcoc_nl_2021_a4_2.pdf

Dit artikel kwam tot stand tijdens de Schrijversdag van Minerva in september dit jaar. Onder begeleiding van ervaren redactieleden werkten nieuwe auteurs, zowel artsen als paramedici, aan de duiding van een artikel dat door Minerva geselecteerd werd. Zoals altijd werd de duiding peer-reviewed door de redactie.