

Fosfomycine voor de behandeling van cystitis?

Duiding: P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Referentie: Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiias A, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1862-77.

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van fosfomycine in vergelijking met andere antibiotica of urinaire antiseptica voor de behandeling van ongecompliceerde cystitis bij kinderen, zwangere vrouwen en volwassenen?

Achtergrond

Cystitis is een frequent voorkomende bacteriële infectie, vooral bij vrouwen jonger dan 40 jaar. In de meeste gevallen is *Escherichia coli* de verwekker. Door de toenemende resistentie van *E. coli* voor fluorochinolonen en bèta-lactamantibiotica met breed spectrum (ESBL), is het aangewezen om deze geneesmiddelen niet als eerstekeuzebehandeling te gebruiken. Fosfomycine heeft een breed werkingsspectrum en kan in een eenmalige dosis toegediend worden. Heeft fosfomycine een plaats naast nitrofurantoïne en trimethoprim die aanbevolen zijn als eerstekeuzemiddelen bij niet-zwangere vrouwen? Wat is het voordeel van fosfomycine bij kinderen, zwangere vrouwen en ouderen? Een meta-analyse poogt op deze vragen antwoorden te formuleren.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Scopus, Cochrane CENTRAL (tot januari 2010)
- referenties van relevante artikelen.

Geselecteerde studies

- RCT's, inclusie van patiënten met klinisch vermoeden van of met microbiologisch bevestigde cystitis (CFU/ml >10⁵), geen beperkingen qua leeftijd, vergelijking van fosfomycine met een ander antimicrobieel middel
- exclusie: studies bij patiënten met anatomische of functionele afwijkingen van de urinewegen, met andere voorbeschikkende factoren voor gecompliceerde cystitis of met pyelonefritis
- studies gepubliceerd in het Spaans, Frans, Engels of Turks.

Bestudeerde populatie

- de auteurs groepeerden de studies in vier 'subgroepen'
 - ~ niet-zwangere vrouwen (N=16, leeftijd vanaf 12, 16 of 18 jaar naargelang de studies, soms met een maximum leeftijd van 65 of 75 jaar)
 - ~ gemengde populatie van volwassen mannen en vrouwen (N=3, ouderen in twee studies waarvan één met gehospitaliseerde patiënten)
 - ~ zwangere vrouwen (N=5)
 - ~ kinderen (N=3, leeftijd tussen één maand en zestien jaar)
- vergelijkingen (ambulant): verschillende chinolonen (piperimidinezuur 5 tot 7 d en 7 d, norfloxacin eenmalige dosis 3 d, 5 d, 7 d of 5 tot 7 d, pefloxacin eenmalige dosis, ciprofloxacine 3 d, nitrofurantoïne 7 d, trimethoprim eenmalige dosis, co-trimoxazol eenmalige dosis, amoxicilline eenmalige dosis, amoxicilline/clavulaanzuur 5 d of 7 d, cefalexine 5 d, cefuroxim 5 d, cefibuten 3 d, netilmicine (aminoglycoside) eenmalige dosis.

Referenties

1. Chevalier P. Modified intention to treat analyse. *Minerva* 2011;10(2):25.
2. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther* 1999;21:1864-72.
3. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al; Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643-54.
4. Leibovici L, Witsenbeek AJ. Single-dose antibiotic treatment for symptomatic urinary tract infections in women: a meta-analysis of randomized trials. *Q J Med* 1991;285:43-57.

Uitkomstmeting

- klinische genezing en/of verbetering van symptomen
- bacteriologische genezing (CFU < 10⁵)
- herhal: een nieuwe episode met dezelfde kiem (CFU > 10⁵) na genezing
- herinfectie: een nieuwe infectie met een andere kiem (CFU > 10⁵) na genezing en meestal binnen de maand na de behandeling.

Resultaten

- klinische genezing: fosfomycine versus alle andere behandelingen (10 RCT's, 1 657 patiënten, niet-zwangere vrouwen en gemengde populatie): RR 1,00 (95% BI van 0,98 tot 1,03); onvoldoende gegevens bij kinderen en zwangere vrouwen
- geen verschil voor bacteriologische genezing, herhal en herinfectie
- veiligheidsprofiel van fosfomycine was gelijkaardig aan dat van de andere antimicrobiële middelen bij niet-zwangere vrouwen, gemengde populatie en kinderen; er waren significant minder ongewenste effecten met fosfomycine bij zwangere vrouwen (N=4): RR 0,35 met 95% BI van 0,12 tot 0,97.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat in het kader van de toenemende resistentie, zelfs voor extramurale uropathogenen, fosfomycine een waardig alternatief kan zijn voor de behandeling van cystitis bij niet-zwangere vrouwen, zwangere vrouwen, ouderen en kinderen.

Financiering van de studie: geen specifieke financiering
Belangenconflicten van de auteurs: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

5. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Inf Dis* 1999;29:745-58.
6. Christiaens T, Callewaert L, De Sutter A, Van Royen P. Aanbevelingen voor goede praktijkvoering: Cystitis bij de vrouw. *Huisarts Nu* 2000;29:282-97.
7. Lutters M, Vogt-Ferrier NB. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 3.
8. Ceran N, Mert D, Kocdogan FY, et al. A randomized comparative study of single-dose fosfomycin and 5-day ciprofloxacin in female patients with uncomplicated lower urinary tract infections. *J Infect Chemother* 2010;16:424-30.

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is op verschillende vlakken goed uitgewerkt: de auteurs zochten in verschillende databanken (maar niet in EMBASE) en includeerden studies gepubliceerd in verschillende talen (bv. het Turks; in Turkije is fosfomycine recent gecommercialiseerd). Twee onderzoekers selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies en voerden sensitiviteitsanalyses uit. Er zijn echter ook enkele beperkingen. De evaluatie van de methodologische kwaliteit gebeurde volgens de **Jadad-criteria**, wat actueel niet meer volstaat (Cochrane Handbook). In hun discussiegedeelte geven de auteurs toe dat de studies meestal niet vermelden hoe de blinding van de toewijzing gebeurde. Zeer dikwijls paste men een **MITT** toe (exclusie uit de analyse van patiënten zonder infectie met $CFU > 10^5$, een aantal dat kon oplopen tot 40%). Daardoor is het mogelijk dat de kenmerken van de randomisatie verloren gingen¹. Methodologisch zijn er een rits belangrijke beperkingen. De auteurs includeerden alle studies in hun verschillende meta-analyses zonder rekening te houden met de methodologische kwaliteit. In heel wat studies bedroeg de Jadad-score slechts 1 of 2. Slechts 5 studies scoorden tenminste 3 punten en waren dubbelblind uitgevoerd, maar includeerden geen kinderen, geen gemengde populatie en geen zwangere vrouwen. De auteurs voerden geen enkele sensitiviteitsanalyse uit met deze 5 dubbelblinde RCT's van goede methodologische kwaliteit. Een subjectieve uitkomstmaat (zelfrapportage van urinewegsymptomen) evalueren zonder dubbelblind studie-opzet lijkt ons niet betrouwbaar. Over het opzoeken van publicatiebias is er niets vermeld. De geïncludeerde studies waren klinisch zeer heterogeen.

Interpretatie van de resultaten

• Niet-zwangere vrouwen

In de 5 studies van goede kwaliteit bij niet-zwangere vrouwen, laat de analyse van de resultaten heel goed het mogelijke verschil zien tussen bacteriologische en klinische genezing. In de grootste studie bv. ($n=749^2$) vergeleek men een eenmalige dosis fosfomycine (3 g) met nitrofurantoïne 100 mg/dag gedurende 7 dagen². Al zijn de kiemen aanvankelijk gevoeliger voor fosfomycine (94%) dan voor nitrofurantoïne (83%), toch was 78% van de patiënten in de fosfomycinegroep 5 tot 11 dagen na de start van de behandeling bacteriologisch genezen versus 86% in de nitrofurantoingroep ($p=0,02$). Er was geen verschil voor klinische genezing of verbetering (80%). In de vier studies met resultaten over het aanhouden van de klachten, was er geen statistisch significant verschil tussen fosfomycine en andere antibacteriële middelen (nitrofurantoïne 100 mg/dag gedurende 7 dagen, nitrofurantoïne 4 x 50 mg/dag gedurende 7 dagen, norfloxacin 2 x 400 mg/per dag gedurende 7 dagen en norfloxacin 800 mg eenmalig).

• Ouderen

Drie studies includeerden 'oudere' patiënten: in 1 studie ging het om gehospitaliseerde patiënten, in een tweede om 50-plussers (15 mannen, 45 vrouwen) (Jadad-score beide studies =1), en in een derde om 65 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 45 tot 50 jaar (tussen 17 en 78 jaar) met belangrijke bacteriurie.

• Zwangere vrouwen en kinderen

Voor zwangere vrouwen en kinderen konden de auteurs alleen voor het eindpunt bacteriologische genezing een meta-analyse uitvoeren. De 2 studies van goede methodologische kwaliteit bij zwangere vrouwen (Jadad-score=3, één open-label studie) includeerden vrouwen met asymptomatische bacteriurie. Bij kinderen was er geen enkele studie van goede kwaliteit (3 studies met Jadad-score=1).

Het besluit van de auteurs dat fosfomycine een goed alternatief kan zijn voor de behandeling van cystitis bij zwangere vrouwen, ouderen en kinderen is dus wetenschappelijk niet onderbouwd

behalve voor asymptomatische bacteriurie bij zwangere vrouwen. Dat is ook de enige indicatie (behalve vóór een urologische interventie) waarvoor screening aanbevolen is (met behandeling bij positief resultaat)³. Voor de evaluatie van de ongewenste effecten waren er in de studies meestal onvoldoende gegevens beschikbaar.

Resultaten in perspectief

Twee meta-analyses (1991 en 1999) toonden aan dat een ééndagsbehandeling van cystitis minder effectief is dan een conventionele behandeling^{4,5}. De resultaten van beide meta-analyses zijn opgenomen in de Belgische aanbeveling over behandeling van cystitis bij de vrouw⁶. Een meta-analyse van de Cochrane Collaboration (2008) onderzocht bij oudere vrouwen met een lage urineweginfectie het effect van verschillende antimicrobiële middelen in functie van de behandelingsduur⁷. Over het aanhouden van de klachten (uitblijven van klinische genezing) bij behandeling met fosfomycine zijn er bij ouderen geen gegevens beschikbaar. De schaarse gegevens over studie-uitval omwille van ongewenste effecten toonden geen verschil aan tussen een lange behandeling en een eenmalige behandeling. De auteurs besluiten dat de resultaten van hun meta-analyse suggereren dat een eenmalige dosis minder effectief is dan een korte (3 tot 6 dagen) of een lange behandeling (7 tot 14 dagen) voor bacteriologische genezing, maar dat een korte behandeling volstaat voor klinische genezing. In 2010 publiceerden Ceran et al. een RCT waarbij ze fosfomycine in een eenmalige dosis van 3 g ($n=130$) vergeleken met ciprofloxacine 500 mg tweemaal per dag gedurende 5 dagen ($n=130$)⁸. 55% van de geïncludeerde vrouwen beëindigde de studie. De auteurs vonden voor klinische genezing geen statistisch significant verschil. Omdat ze vermoedden dat de ongewenste effecten van fosfomycine onvoldoende gerapporteerd waren, verwijzen ze naar cijfers in andere studies: 6,8% in een studie uit de hier besproken meta-analyse en 26% in een studie van een meta-analyse uit 1999⁵. Het mogelijke voordeel van fosfomycine voor de behandeling van urineweginfecties door E. coli resistent voor fluorochinolonen en bèta-lactamantibiotica met breed spectrum (ESBL) of door Pseudomonas aeruginosa, kan niet afgeleid worden uit deze meta-analyse. Het potentiële nut voor deze indicatie verantwoordt geenszins het gebruik van fosfomycine als eerstekeuzebehandeling.

Besluit Minerva

De heterogeniteit van de studies in deze meta-analyse is te groot om algemene conclusies te kunnen trekken over de behandeling van cystitis. De resultaten wijzen op een mogelijk belang van fosfomycine in vergelijking met andere antibiotica of urinaire antiseptica bij niet-zwangere vrouwen, maar zonder een meerwaarde aan te tonen. Voor kinderen, zwangere vrouwen en ouderen volstaan de gegevens niet om conclusies te kunnen trekken.

Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling opteert voor nitrofurantoïne 100 mg 3x/dag gedurende 3 dagen of voor trimethoprim 300 mg 1x/dag gedurende 3 dagen, als eerstekeuzebehandeling van cystitis bij de vrouw⁶. Voor de behandeling van cystitis bij zwangere vrouwen gaat de voorkeur naar amoxicilline indien de gevoeligheid het toelaat, of eventueel naar een cefalosporine van de eerste groep; nitrofurantoïne kan men gebruiken als de kans op een hogere UWI klein is. Er is geen specifieke aanbeveling voor ouderen. De hier besproken meta-analyse stelt deze therapiekeuzes niet in vraag.