



OPEN ACCESS

Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial

Andreas Kronenberg,^{1,2,3} Lukas Bütikofer,^{4,5} Ayodele Odutayo,⁶ Kathrin Mühlemann,^{1,2} Bruno R da Costa,^{6,7} Markus Battaglia,³ Damian N Meli,^{3,7} Peter Frey,⁷ Andreas Limacher,^{4,5} Stephan Reichenbach,^{5,8} Peter Jüni^{6,7}

*BMJ*2017;359:j4784

Journal Club 29.01.2018

Veronika Bättig

Hintergrund

- Harnwegsinfekte: 2.häufigste Ursache für Antibiotika-Verordnung in der Praxis
Nutzen – Risiko?
- Pilotstudie: Bleidorn J. 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
 - 80 Patientinnen eingeschlossen
 - «NSAIDs may be noninferior to antibiotics»

Hintergrund

- Validierung mittels Durchführung von zwei grösseren, randomisierten doppelblinden Studien in der Schweiz und Deutschland, Beginn 02/2012
- Gagyor I. et al. **Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial.** *BMJ*2015;351:h6544
 - 3g Fosfomycin vs. 3x400mg Ibuprofen für 3 Tage
 - 484 Patientinnen eingeschlossen/randomisiert
 - NSAR: vermehrte/verlängerte Symptome und häufiger Pyelonephritis (5 vs 1)
 - Reduktion AB-Verbrauch um 67%

Studienziel und -design

- Vergleich symptomatische vs. antibiotische Tx bei unkompl. HWI (non-inferiority):

Olfen (retard) 2x75mg für 3 d

Norfloxacin 2x400mg für 3 d



Fosfomycin 3g → «rescue» bei Symptompersistenz nach Ende Studienmedikation

- **Prim. Endpunkt:** Symptomverbesserung Tag 3
- **Sek. Endpunkt:** Antibiotika-Konsum jeglicher Art bis Tag 30

Methoden: Einschluss

- Randomisierte doppelblinde Studie
- 17 Allgemeinpraxen in der Deutschschweiz
- Einschluss:
 - 18-70jährige Frauen
 - Symptome einer akuten Infektion der unteren Harnwege (Dysurie, Pollakisurie, Hämaturie, Geruch)
 - U-Stix positiv auf Nitrit u/o Leukozyten
 - div. Ausschlusskriterien (z.B. Fieber/Hinweise auf Pyelonephritis bzw. komplizierten HWI, Schwangerschaft, Immunsuppression, Kontraindikation für NSAR, rez. HWIs)

Methoden: Endpunkte und Follow up

Prim. Endpunkt: deutliche Symptomverbesserung Tag 3

Sek. Endpunkt: Antibiotika-Konsum jeglicher Art bis Tag 30

- Weitere Endpunkte:
 - Einnahme von «rescue» Antibiotika (Fosfomycin)
 - Adverse events
 - Negative Urinkultur Tag 10
 - Zufriedenheit mit Management
- **Follow up**
 - Fragebogen (Symptome/score) täglich bis Tag 10,
 - Telefoninterviews Tag 10 und 30,
 - Urinkultur Tag 0 und 10

Resultate

- Einschluss von 253 Frauen (02/12-03/14) → ursprünglich geplant 400
- 133 Diclofenac- vs. 120 Norfloxacin-Gruppe
- Korrekte Einnahme: 125 bzw. 118 Patientinnen
- Follow up Daten bis Tag 30: 119 (89%) bzw. 112 (93%)

Table 1 | Baseline characteristics of participants. Values are means (standard deviations) unless stated otherwise

Characteristics	Diclofenac group (n=133)	Norfloxacin group (n=120)
Age (years)	37.8 (14.2)	35.6 (14.0)
No (%) aged <45 years	94 (71)	89 (74)
Symptom duration: days since UTI onset	3.6 (3.1)	3.2 (2.0)
No (%) with symptom duration ≤3 days	80 (60)	83 (69)
No of UTIs in past 12 months	0.6 (1.1)	0.6 (0.9)
Baseline UTI symptoms (score 0-6):		
Dysuria	3.3 (1.3)	3.3 (1.2)
Urgency	3.7 (1.0)	3.6 (0.9)
Night frequency	2.6 (1.5)	2.6 (1.4)
Day frequency	3.5 (0.9)	3.5 (0.9)
Lower abdominal pain while urinating	2.6 (1.5)	2.6 (1.6)
Back or loin pain	1.1 (1.4)	1.2 (1.5)
Total symptom score	13.7 (3.9)	13.8 (3.8)
No (%) with symptom score ≤20	127 (95)	115 (96)
Blood tests:		
C reactive protein (mg/L)	6.7 (10.5)	8.5 (13.7)
No (%) with C reactive protein >10 mg/L	24 (18)	
Leucocytes (10 ⁹ /L)	8.5 (2.4)	
Urinary dipstick:		
No (%) positive for nitrites	17 (13)	
Median (interquartile range) erythrocytes (+ to +++)	+++ (++ to +++)	
Median (interquartile range) leucocytes (+ to +++)	+++ (+++ to +++)	
No (%) with leucocyte result >++	101 (76)	
Urinary culture (No (%))*:		
Negative	36 (27)	31 (26)
Positive†	96 (72)	89 (74)
<i>Escherichia coli</i>	82 (62)	75 (63)
Other Enterobacteriaceae	10 (8)	6 (5)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	4 (3)	7 (6)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (1)	6 (5)
βhaemolytic streptococcus group B	1 (1)	1 (1)
Susceptibility to norfloxacin	92 (69)	87 (73)
Enterobacteriaceae	88 (66)	79 (66)
Susceptibility to fosfomycin‡	84 (63)	71 (59)

185 pos. Urinkulturen (73%) mit insgesamt 193 Isolaten
 → davon 187 (97%) Norfloxacin sensibel (Fosfomycin 99%)

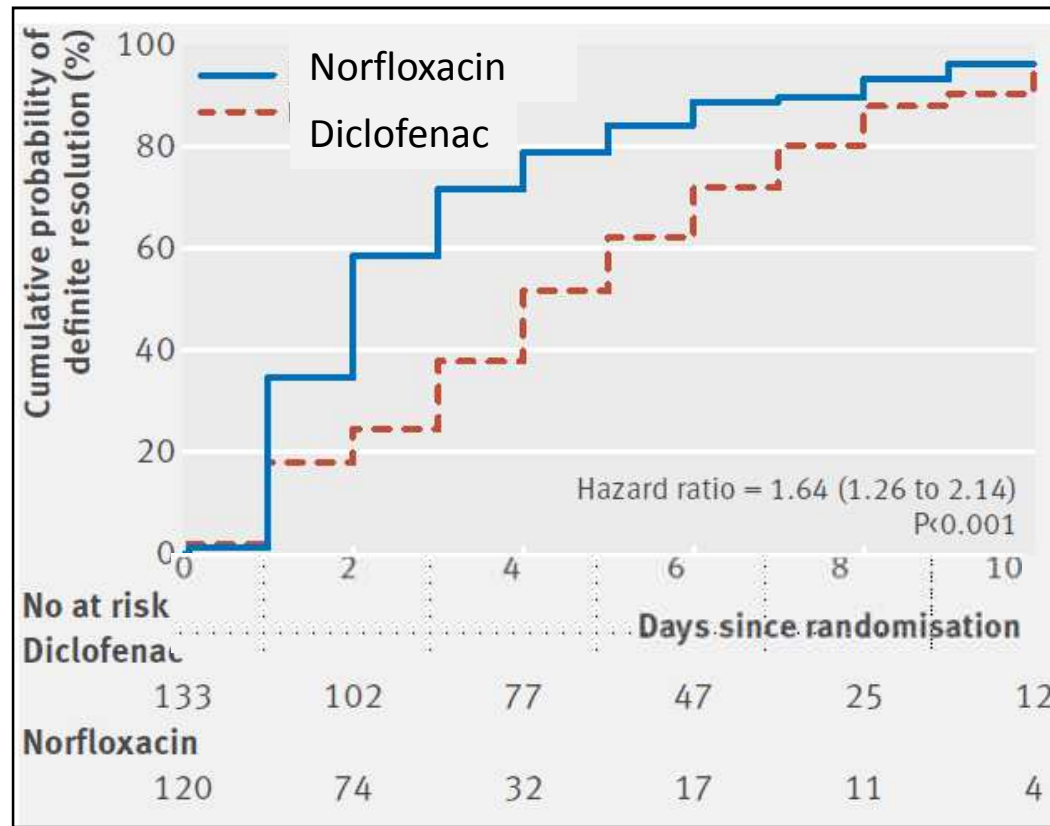
UTI=urinary tract infection.

*Results missing in one patient in diclofenac group.

†Do not sum up owing to two double mixed infections in the diclofenac group and four double and one triple mixed infection in the norfloxacin group.

‡Relates to Enterobacteriaceae only. Two isolates from the diclofenac group (n=1 *Proteus mirabilis*, n=1 *Enterobacter cloacae*) were not susceptible to fosfomycin.

Klinisches Ansprechen/Beschwerdefreiheit

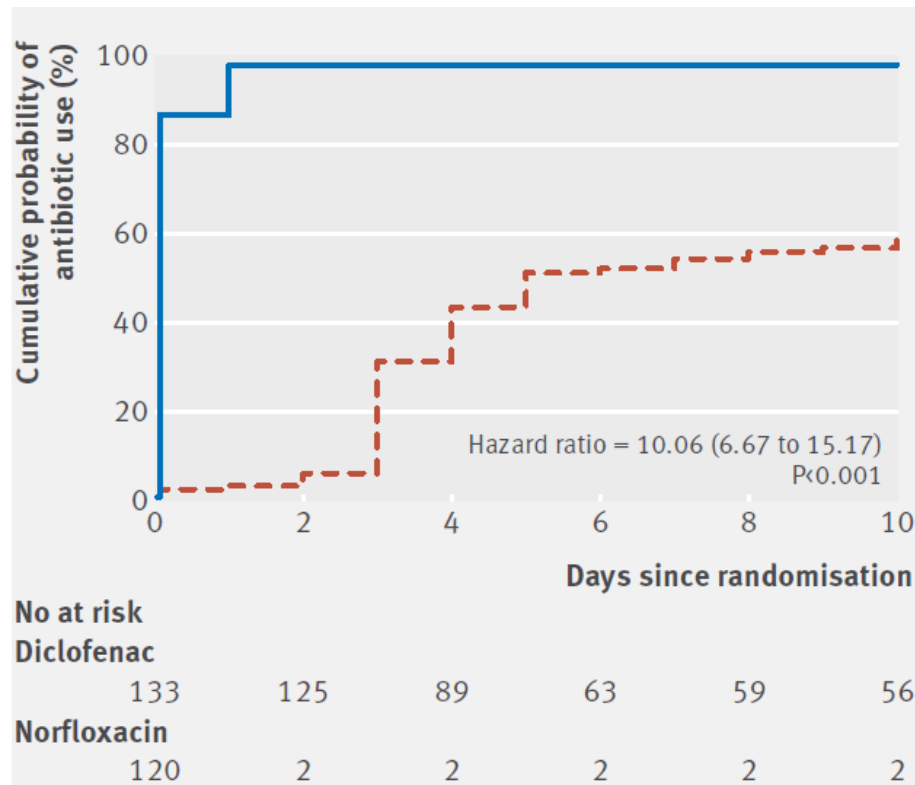


→ **Norfloxacin-Gruppe überlegen mit sign. schnellerem klinischen Ansprechen (d3: 80 vs. 54%, p 0.001*)**

→ **Mediane Zeitdauer bis Beschwerdefreiheit: 4 Tage in Diclofenac- vs. 2 Tage in Norfloxacin-Gruppe**

Outcomes	Diclofenac group (n=133)	Norfloxacin group (n=120)	Risk or mean difference (95% CI)	P value
Resolution of symptoms:				
Day 3 (primary outcome)	72 (54)	96 (80)	27 (15 to 38)	<0.001
Day 7	111 (83)	115 (96)	12 (4 to 19)	0.003
Day 10*	126 (95)	116 (97)	2 (-3 to 7)	0.45
Day 30*	127 (95)	111 (93)	-3 (-9 to 3)	0.32

Sek. Endpunkt: Antibiotika-Konsum

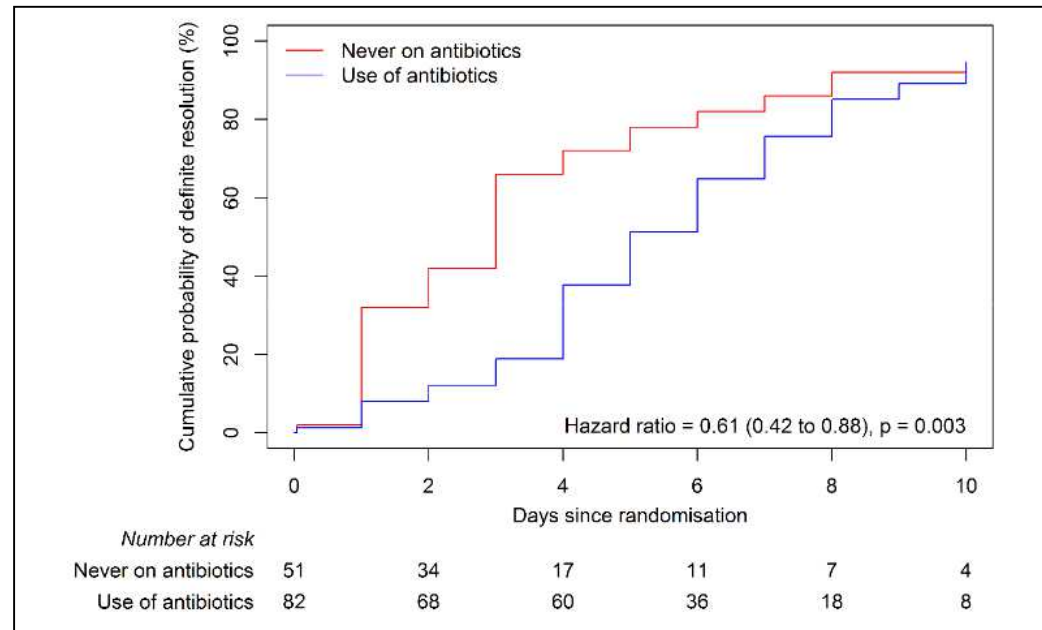


→ Antibiotika-Einnahme in der Diclofenac-Gruppe: 62% = 82 Pat., davon 58 innert den ersten drei Tagen

→ **Diclofenac-Gruppe überlegen mit sign. geringerem Verbrauch (62 vs. 98%)**

	Diclofenac Gruppe	Norfloxacin Gruppe		
Use of any antibiotic:				
≤day 3*	58 (44)	116 (97)	-54 (-63 to -44)	<0.001
<day 30 (principal secondary outcome)	82 (62)	118 (98)	-37 (-46 to -28)	<0.001
Use of rescue antibiotic:				
≤day 3	55 (41)	9 (8)	34 (24 to 43)	<0.001
<day 30*	73 (55)	18 (15)	40 (29 to 51)	<0.001

Supplementary: Beschwerdefreiheit in der Diclofenac-Gruppe



Supplementary Table 8. Post-hoc analysis in diclofenac group. Positive differences indicate an advantage of “Use of antibiotics”, negative differences an advantage of “Never on antibiotics” throughout.

Outcome	Never on antibiotics (N=51)	Use of antibiotics (N=82)	Risk or mean difference (95% CI)	P value
	<i>no. of patients (%) or mean (sd)</i>			
Resolution of symptoms				
Day 3	40 (78%)	32 (39%)	-39% (-55 to -24%)	<0.0001
Day 7	45 (88%)	66 (80%)	-7% (-20 to 5%)	0.28
Day 10	48 (94%)	78 (95%)	1% (-7 to 9%)	0.83
Day 30	48 (94%)	79 (96%)	2% (-6 to 10%)	0.61

Adverse events

Table 3 | Adverse events resulting in reconsultations up to 30 days

Adverse events	No (%) in diclofenac group (n=133)	No (%) in norfloxacin group (n=120)	Risk difference (95% CI)	P value*
Related to UTI	26 (20)	10 (8)	11 (3 to 20)	0.012
Persistent symptoms	16 (12)	4 (3)	9 (2 to 15)	0.011
Additional symptoms	6 (5)	2 (2)	3 (-1 to 7)	0.29
Recurrent UTI†	5 (4)	4 (3)	0 (-4 to 5)	1.00
Pyelonephritis‡	6 (5)	0 (0)	5 (1 to 8)	0.031
Other adverse event	17 (13)	12 (10)	3 (-5 to 11)	0.56
Exanthema	1 (1)	2 (2)	-1 (-4 to 2)	0.61
Vaginitis	3 (2)	0 (0)	2 (0 to 5)	0.25
Gastrointestinal symptoms§	3 (2)	3 (3)	-0 (-4 to 4)	1.00
Low back pain¶	5 (4)	2 (2)	2 (-2 to 6)	0.45
Viral infection	1 (1)	3 (3)	-2 (-5 to 1)	0.35
Trauma	3 (2)	1 (1)	1 (-2 to 4)	0.62
Miscellaneous**	3 (2)	1 (1)	1 (-2 to 4)	0.62

UTI=urinary tract infection.

Numbers do not add up as patients experienced at least one adverse event for each category.

*Two sided Fisher's exact test.

†Recurrent UTI was defined as additional visits after day 14 because of recurrent UTI symptoms after symptoms had resolved by day 10, and the physician decided to treat with antibiotics.

‡One patient in the diclofenac group was admitted to hospital on day 4 because of pyelonephritis.

§Includes one case of diverticulitis in the norfloxacin group.

¶Considered to be of musculoskeletal origin by treating doctor.

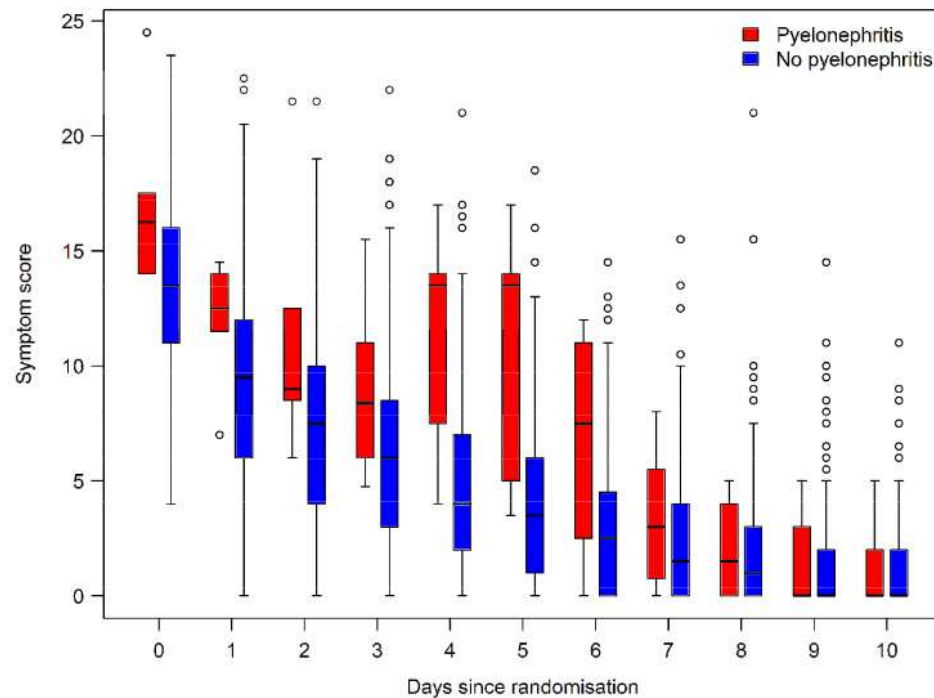
**Includes one case of external otitis and two cases of tonsillitis in the diclofenac group and one case of hair loss in the norfloxacin group.

Rekonsultationen: 43 (31%) in der Diclofenac-, 22 (18%) in der Norfloxacin-Gruppe

→ Pyelonephritis: number needed to harm 23

Supplementary: Diclofenac Gruppe: Symptomverlauf mit/ohne Pyelonephritis

Supplementary Figure 3. Box and Whisker plot showing development of symptom score up to day 10 after randomisation in patients with and without clinical diagnosis of pyelonephritis in the diclofenac group. (Boxes show median and 25 / 75 quartiles, whiskers +/- 1.5 * upper/lower IQR, values outside the whisker-range are depicted as points).



Mögliche Hinweise für
Entwicklung einer
Pyelonephritis:

- Höherer Symptom-Score Tag 0 und 3?
- Baseline CRP >10mg/L?

Weitere sekundäre Endpunkte

Outcomes	Diclofenac group (n=133)	Norfloxacin group (n=120)	Risk or mean difference (95% CI)	P value
Negative urinary culture at day 10	96 (72)	112 (93)	21 (11 to 30)	<0.001
Reconsultations because of UTI (<day 30)	27 (20)	10 (8)	12 (3 to 20)	0.010
Mean (SD) quality of life (range 0-10):				
EuroQol health state (day 3)	8.8 (2.2)	9.4 (1.5)	0.6 (0.2 to 1.0)	0.005
EuroQol visual analogue scale (day 3)	7.4 (1.9)	8.3 (1.5)	1.0 (0.5 to 1.4)	<0.001
Patient satisfaction with UTI management	5.7 (3.0)	8.2 (2.1)	2.5 (1.9 to 3.2)	<0.001
No of working days lost due to UTI	0.6 (0.8)	0.5 (0.8)	0.2 (-0.1 to 0.5)†	0.18

Norfloxacin-Gruppe:

- häufiger negative Urinkultur an Tag 10 (93 vs. 72%)
- bessere Zufriedenheit mit Management

Konklusion

- NSAR zur Behandlung eines unkomplizierten Harnwegsinfekte sind einer AB-Therapie **hinsichtlich Symptomkontrolle unterlegen** mit zusätzlich vermehrtem Auftreten von Komplikationen und geringerer Patientenzufriedenheit
- Symptomatische Therapie ermöglicht eine **signifikante Reduktion des AB-Verbrauchs (37%)**

Implikationen für die Klinik

- Stufenweises Vorgehen?
 - initial Zuwarten und symptomatische Therapie
 - AB-Therapie bei ausgeprägten, persistierenden Beschwerden nach 3-4 Tagen
 - Gemeinsamer Entscheid/Diskussion mit Patient («shared decision making»)
- Risikofaktoren für ungenügendes Ansprechen auf NSAR bzw. Komplikationen?