

RATIONEEL GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA BIJ URINEWEGINFECTIES IN DE EERSTE LIJN

Bij niet-gecompliceerde urineweginfecties zijn nitrofuranen en trimethoprim nog steeds de eerste keuze. Fosfomycine en β -lactams komen in aanmerking als tweede keuze. In de ambulante praktijk zijn de fluorochinolonen in principe voorbehouden voor de behandeling van gecompliceerde urineweginfecties. Voor de meeste antibacteriële middelen is een behandeling gedurende drie dagen doeltreffender dan één enkele inname, en lijkt dit bij een niet-gecompliceerde urineweginfectie even doeltreffend als een behandeling gedurende 7 dagen.

Bij een gecompliceerde urineweginfectie is een kweek noodzakelijk, en wordt in principe een behandeling gedurende minstens 7 dagen aanbevolen. Bij recidiverende urineweginfecties kan een profylactische behandeling, gebaseerd op het antibiogram, overwogen worden, en dit gedurende minstens 6 maand.

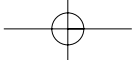
De medicamenteuze behandeling van urineweginfecties was reeds onderwerp van een overzichtsartikel in de Folia van juni 1998 en van een bijbehorende lezersbrief in de Folia van december 1998. In de Folia van december 2003 verscheen een artikel over de risico's van geneesmiddelen gebruikt bij urineweginfecties tijdens de zwangerschap.

In het kader van de toenemende resistentie van bacteriën tegen antibiotica, lijkt het nuttig de stand van zaken te geven in verband met het rationele gebruik van antibiotica bij urineweginfecties. Dit artikel is gebaseerd op aanbevelingen geformuleerd door verscheidene organismen in België, op artikels uit de literatuur en op het advies van verscheidene experts in dit domein. Op meerdere plaatsen in deze tekst worden voor eenzelfde geneesmiddel verschillende mogelijkheden van dosis of behandelingsduur vermeld. Dit is te verklaren door het feit dat er weinig vergelijkende studies bestaan, en dat de adviezen van de experts en de aanbevelingen niet altijd unaniem zijn.

Definities

Bij de aanpak van een urineweginfectie dient een onderscheid gemaakt te worden tussen de volgende klinische entiteiten.

- **Niet-gecompliceerde urineweginfectie of cystitis:** urineweginfectie bij een volwassen gezonde, niet-zwangere vrouw, zonder gekende afwijkingen van de urinewegen en zonder risicofactoren voor opstijgende infectie (zie hieronder). Het gaat niet om een herval binnen de 3 maand.
- **Gecompliceerde urineweginfectie:** urineweginfectie die zich uitbreidt tot de nieren of de prostaat, of die optreedt bij personen met risicofactoren, b.v. zwangere vrouwen, kinderen, mannen, bejaarde vrouwen (deze laatste vooral in een instelling).



- **Recidiverende urineweginfectie:** wanneer minstens drie episodes van urineweginfectie per jaar optreden.
- **Asymptomatische bacteriurie:** kolonisatie van de blaas of de urethra door bacteriën, in afwezigheid van symptomen.

Diagnose

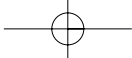
De meest frequent voorkomende symptomen van cystitis zijn dysurie, tenesmen en pollakisurie. Geen van deze symptomen laat op zich toe met zekerheid te stellen dat het om een urineweginfectie gaat. Uit een recente meta-analyse blijkt dat bij aanwezigheid van dysurie en pollakisurie bij een volwassen vrouw, gekoppeld aan afwezigheid van pruritus en vaginaal verlies, er meer dan 90 % kans is dat het gaat om een acute cystitis.

Eenvoudige bijkomende onderzoeken zoals gebruik van diagnosestrips voor nitrieten, leucocytensterase en rode bloedcellen, of onderzoek van het urine-sediment, laten toe de diagnose te bevestigen. De urine moet vers zijn of gedurende hoogstens 24 uur in een koelkast bewaard zijn. Bij falen van de behandeling of bij vermoeden van gecompliceerde urineweginfectie moet een kweek gebeuren.

Niet-gecompliceerde urineweginfectie

De keuze van de behandeling bij niet-gecompliceerde urineweginfecties hangt af van factoren zoals de concentratie van het geneesmiddel in de urine, zijn ongewenste effecten en zijn kostprijs, evenals van het bestaan en het ontwikkelen van resistentie. Voor de meeste antibacteriële middelen werd aangetoond dat behandeling met één enkele inname ("minuut"-behandeling) minder doeltreffend is dan een behandeling van langere duur met hetzelfde antibacteriële middel, en dus minder aangewezen is.

- De *nitrofuranen* (nitrofurantoïne in een dosis die, naargelang de aanbevelingen, schommelt tussen 200 à 400 mg p.d. in 3 of 4 giften, of nifurtoïol 200 mg p.d. in 2 giften) blijven een eerste keuze voor de behandeling van niet-gecompliceerde urineweginfecties. Het zijn de enige geneesmiddelen waartegen de bacteriële resistentie gering bleef, ondanks het feit dat ze reeds jaren worden gebruikt. De aanbevolen behandelingsduur schommelt tussen 3 en 7 dagen. De voornaamste ongewenste effecten van de nitrofuranen zijn gastro-intestinale last en allergische reacties, en zelden een acuut pulmonaal syndroom (dyspnoe, hoest, koorts, thoracale pijn en eosinofilie); interstitiële pneumonitis en longfibrose kunnen optreden na langdurig gebruik. De lage kostprijs is een voordeel, maar er dient rekening te worden gehouden met het feit dat er geen kleine verpakkingen, aangepast aan de behandelingsduur, beschikbaar zijn.
- *Trimethoprim*, in een dosis van 300 mg p.d. in 1 of 2 giften naargelang de aanbevelingen, wordt in internationale aanbevelingen sinds lang voorgesteld als eerste keuze, en het is aangetoond dat een behandeling gedurende 3 dagen even doeltreffend is als een behandeling van langere duur. De toenemende

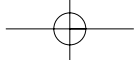


resistentie van bacteriën tegen trimethoprim kan evenwel een probleem stellen. Sinds 2002 bestaat er in België geen specialiteit meer op basis van trimethoprim; het kan wel magistraal voorgeschreven worden (gelulen op basis van trimethoprim aan 150 of 300 mg). De bereiding wordt terugbetaald (maximum 60 gelulen per voorschrift). De publieksprijs voor 10 gelulen bedraagt € 7,32 voor gelulen aan 150 mg, en € 8,07 voor gelulen aan 300 mg. Het remgeld per 10 gelulen is € 1,10 voor gewoon verzekerden, en € 0,30 voor WIGW.

- *Co-trimoxazol* (160 mg trimethoprim/800 mg sulfamethoxazol p.d. in 2 giften) is bij niet-gecompliceerde urineweginfecties niet doeltreffender dan trimethoprim alleen, en er is een hoger risico van ongewenste effecten, vooral gastro-intestinaal en dermatologisch. Ernstige hematologische en dermatologische reacties (Lyell-syndroom en Stevens-Johnson-syndroom) zijn echter zeldzaam.
- *Fluorochinolonen* zoals ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin en levofloxacin zijn doeltreffend en tot op heden is weinig resistentie vastgesteld; ze zijn echter geen eerstekeuzemiddelen voor de behandeling van niet-gecompliceerde urineweginfecties. Hun toenemend gebruik verhoogt inderdaad het risico van optreden van resistentie, en hun hoge kostprijs is een bijkomend nadeel. Het is daarom aanbevolen in de ambulante praktijk de fluorochinolonen voor te behouden voor de behandeling van gecompliceerde urineweginfecties. De voornaamste ongewenste effecten van de fluorochinolonen zijn gastro-intestinale last, huidrupties, tendinitis met soms peesruptuur. Verlenging van het QT-interval, met risico van “torsades de pointes”, werd beschreven met bepaalde fluorochinolonen (levofloxacin en moxifloxacin), en is voor de andere fluorochinolonen niet uitgesloten.
- *Fosfomycine*, in één enkele gift van 3 g buiten de maaltijd, kan gebruikt worden voor de behandeling van niet-gecompliceerde urineweginfecties. Gezien zijn hoge kostprijs en zijn geringere doeltreffendheid, zou fosfomycine echter slechts als tweede keuze mogen gebruikt worden, b.v. bij allergie of resistentie aan een eerstekeuzemiddel. De voornaamste ongewenste effecten van fosfomycine zijn gastro-intestinale last, huidreacties en eosinofilie.
- De *β -lactamantibiotica* (aminopenicillines, cefalosporines van de 1^{ste} groep) zijn geen eerste keuze voor de empirische behandeling van niet-gecompliceerde urineweginfecties, dit omwille van de hoge graad van resistentie. De resistentie tegen de associatie amoxicilline + clavulaanzuur is minder uitgesproken maar gezien haar breed spectrum en slechte tolerantie is deze associatie geen eerste keuze bij de behandeling van niet-gecompliceerde urineweginfecties. Wanneer behandeld wordt met een β -lactamantibioticum, wordt een behandelingsduur van 7 dagen aanbevolen.

Gecompliceerde urineweginfecties

Bij gecompliceerde urineweginfecties kan een empirische antibiotische behandeling gestart worden, maar de keuze van het antibioticum moet bevestigd



worden op basis van een kweek met antibiogram. Een langduriger behandeling wordt aanbevolen.

Zwangere vrouwen

Zwangere vrouwen met symptomen van urineweginfectie of met een asymptomatische bacteriurie moeten behandeld worden. Een behandeling gedurende minstens 10 dagen wordt aanbevolen.

Een artikel over de risico's van geneesmiddelen gebruikt bij urineweginfecties tijdens de zwangerschap werd gepubliceerd in de Folia van december 2003.

De keuze van de behandeling zal afhangen van de resultaten van het antibiogram en de mogelijkheid van toediening bij de zwangere vrouw. Er wordt bij voorkeur geopteerd voor *amoxicilline*, op voorwaarde dat de gevoeligheid bewezen is op basis van het antibiogram, of voor *nitrofurantoïne*, dit laatste niet op het einde van de zwangerschap. Indien een antibioticum met breder spectrum nodig is, is de *associatie van amoxicilline + clavulaanzuur* of een *cefalosporine van de eerste groep* een valabel alternatief. De fluorochinolonen zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

Kinderen

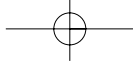
Bij het kind zijn de symptomen van een urineweginfectie dikwijls weinig specifiek (koorts, aantasting van de algemene toestand, voedingsproblemen, groeivertraging, diarree, braken, abdominale pijn) en de diagnose moet steeds bevestigd worden door een kweek. Vooral bij meisjes vóór de puberteit met recidiverende urineweginfecties, bij jongens, en bij meisjes jonger dan 5 jaar, moet men bij optreden van een urineweginfectie denken aan de mogelijkheid van een afwijking van de urinewegen.

Bij infectie van de lagere urinewegen bij kinderen kan een behandeling met antibiotica gedurende minstens 7 dagen voorgesteld worden in functie van de resultaten van het antibiogram.

- *Nitrofurantoïne* (4 à 6 mg/kg/dag in 4 giften) vanaf de leeftijd van 6 jaar.
- *Amoxicilline* (50 mg/kg/dag in 3 of 4 giften).
- *Associatie van amoxicilline + clavulaanzuur* (30 mg/kg/dag amoxicilline in 3 giften).
- Een cefalosporine van de eerste groep zoals *cefalexine* (50 mg/kg/dag in 4 giften).

Het hoge resistentiepercentage van urinaire pathogenen tegen β -lactamantibiotica stelt zoals hoger vermeld echter een probleem. Voor bepaalde geneesmiddelen kunnen de beschikbare specialiteiten niet gebruikt worden bij het kind. Nitrofurantoïne kan onder vorm van siroop magistraal worden voorgeschreven:

- R/ Macrokristallijne nitrofurantoïne 0,420 g
- Microkristallijne cellulose met natriumcarmellose 2,10 g
- Glycerol 7,0 g
- Banaanaroma 3 druppels
- Aqua conservans tot 70 ml



De publieksprijs van deze bereiding bedraagt € 6,86. Het remgeld is € 1,10 voor de gewoon verzekerden, en € 0,30 voor WIGW.

Fluorochinolonen, trimethoprim en co-trimoxazol dienen vermeden te worden bij het jonge kind, tenzij ze noodzakelijk blijken op basis van de microbiologische resultaten. Met de fluorochinolonen werd bij toediening aan dieren tijdens de groeiperiode aantasting van het gewrichtskraakbeen gezien. Volgens *Martindale* is hun gebruik bij kinderen enkel gerechtvaardigd wanneer de verwachte voordelen opwegen tegenover de risico's.

Mannen

Aan urineweginfecties bij de man is dikwijls een infectie van de urethra posterior, de prostaat of de epididymis geassocieerd, en daarom worden ze aanzien als gecompliceerde urineweginfecties. Gewoonlijk worden de *fluorochinolonen* (b.v. ciprofloxacine 1 g p.d. in 2 giften) voorgesteld als eerste keuze omwille van hun goede weefselpenetratie en hun doeltreffendheid bij prostatitis. Sommigen stellen als alternatief *trimethoprim* voor. Nitrofurantoïne en β -lactams zijn bij de man geen eerstekeuzemiddelen bij de behandeling van urineweginfecties.

Een antibacteriële behandeling gedurende 7 à 14 dagen wordt aanbevolen; bij prostatitis moet de behandeling gedurende 4 à 6 weken verder gezet worden.

Bejaarde vrouwen

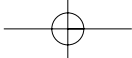
Asymptomatische bacteriurie is frequent bij de bejaarde vrouw, en noodzaakt niet systematisch een behandeling. Een behandeling zal slechts worden overwogen bij aanwezigheid van urinaire symptomen of soms van atypische symptomen zoals koorts, anorexie, verwardheid, of van een afwijking aan de urinewegen. De keuze van de behandeling moet gebaseerd zijn op de resultaten van de kweek.

De optimale duur van de behandeling van lagere urineweginfecties bij de bejaarde vrouw is niet duidelijk gedefinieerd. In een gerandomiseerde studie bij 183 vrouwen van 65 jaar of ouder werd recent aangetoond dat een behandeling met ciprofloxacine gedurende 3 dagen even doeltreffend was als een behandeling gedurende 7 dagen, en dat er een betere therapietrouw en een lager risico van ongewenste effecten en interacties was.

Acute pyelonefritis

Fluorochinolonen (b.v. ciprofloxacine 500 mg à 1 g p.d. in 2 giften; ofloxacin 400 à 800 mg p.d. in één gift; levofloxacin 250 à 500 mg p.d. in één gift) zijn eerstekeuze-antibiotica voor de empirische behandeling van acute pyelonefritis in de ambulante praktijk; een behandelingsduur van 7 à 10 dagen wordt aanbevolen. Langdurig gebruik van norfloxacine wordt niet meer aanbevolen.

De *associatie amoxicilline + clavulaanzuur* gedurende 14 dagen is een andere mogelijkheid, vooral bij infecties door Gram-positieve kiemen.



Trimethoprim, co-trimoxazol, de aminopenicillines en de cefalosporines van de eerste groep worden niet aanbevolen voor de empirische behandeling van acute pyelonefritis wegens de hoge resistentiegraad van de voornaamste urinaire pathogenen in België.

In geval van complicaties of risicofactoren (b.v. sepsis, diabetes, onderliggende aandoening) of wanneer gekozen wordt voor een ander antibioticum dan een fluoroquinolon, wordt een behandeling gedurende 14 dagen aanbevolen.

In ernstige gevallen, b.v. bij patiënten met een afwijking aan de urinewegen, bij tekenen van bacteriëmie, bij co-morbiditeit of bij kinderen, kan initieel een antibiotherapie langs intraveneuze weg aangewezen zijn. In functie van de evolutie kan de antibiotherapie nadien oraal verder gezet worden.

Recidiverende urineweginfecties

Bij recidiverende urineweginfecties is de behandeling dezelfde als deze bij een eerste episode maar er wordt bij voorkeur uit de eerstekeuze-antibiotica een ander middel dan het eerst gebruikte, gekozen.

Bij minstens 3 episodes per jaar of 2 episodes in 6 maand kan, op basis van het antibiogram, een profylactische behandeling gedurende minstens 6 maand overwogen worden. De geneesmiddelen die gewoonlijk voor profylaxis gebruikt worden zijn *nitrofurantoïne* (50 à 100 mg 's avonds) of *co-trimoxazol* (80 mg trimethoprim/400 mg sulfamethoxazol, 1 à 2 comprimés 's avonds). Deze profylactische behandeling wordt elke avond toegediend, of alleen na seksuele betrekkingen. Er zijn geen argumenten die de keuze tussen beiden toelaat.

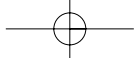
Automedicatie, d.w.z. dat de vrouw zelf een behandeling start gedurende 3 dagen bij optreden van de eerste symptomen, is een andere mogelijkheid die doeltreffend, veilig en goedkoop lijkt. De vrouw moet echter contact nemen met haar arts wanneer geen verbetering binnen de 48 uur optreedt.

In bepaalde studies wordt gesuggereerd dat veenbessensap (“cranberry juice”, onder vorm van sap of capsules) recidieven van urineweginfecties bij de vrouw zou kunnen tegengaan. Er zijn evenwel nog onzekerheden, vooral wat betreft de veiligheid op lange termijn, het risico van interacties met geneesmiddelen (o.a. met warfarine), de optimale posologie en de wijze van toediening. Meer studies zijn dan ook noodzakelijk alvorens het gebruik ervan kan worden veralgemeen.

Een vaccin op basis van een extract van *E. coli* (Uro-Vaxom®) wordt zonder veel argumenten voorgesteld voor de preventie van recidiverende urineweginfecties; de doeltreffendheid ervan is niet bewezen.

Belangrijkste referenties

- Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen: juryrapport van de consensusvergadering van 24 oktober 2001 over het doelmatig gebruik van antibiotica bij acute enteritis en bij acute urogenitale infecties in de ambulante praktijk. Dit kan geconsulteerd worden via <http://inami.fgov.be/drug/nl/pharmanet/consensus/index.htm>



- Belgische commissie voor de coördinatie van het antibioticabeleid („Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee”):
 - Aanbeveling over acute blaasontsteking bij de vrouw (november 2001) via www.health.fgov.be/antibiotics/ndl/cystitisaanb.pdf
 - Aanbeveling over acute pyelonefritis bij volwassenen (augustus 2002) via www.health.fgov.be/antibiotics/ndl/pyelonefritisaanb.pdf
- *Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Huisartsen (WVVH)*: aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering over cystitis bij de vrouw (2000) via www.wvvh.be/files/cystitis_ab.pdf
- Hooton TM: The current management strategies for community-acquired urinary tract infection. *Infect Dis Clin N Am* 2003; 17: 303-32
- Fihn S: Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *New Engl J Med* 2003; 349: 259-66
- Cystite aiguë simple de la femme jeune. Un diagnostic par les plaintes spontanées. *La Revue Prescrire* 2003; 23: 532-34
- Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, Morin M, Grenier-Gosselin L, Rochette L: Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. *Can Med Ass J* 2004;170: 469-473
- Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J: Cranberries for preventing urinary tract infections (Cochrane Review). The Cochrane Library Issue 1, 2005
- Fiches modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs: Médicaments utilisés dans les infections bactériennes (2003)

FLASH

- ➔ **Wat is de plaats van geneesmiddelen in de behandeling en preventie van parodontale aandoeningen?** Parodontale aandoeningen omvatten gingivitis (reversibele ontsteking van het tandvlees) en parodontitis (irreversibele vernietiging van het parodontium). De tandaanslag en de kiemen daarin aanwezig, spelen een belangrijke rol in het optreden van parodontale aandoeningen. Tabagisme, slecht gecontroleerde diabetes en immuundeficiëntie zijn eveneens belangrijke risicofactoren. De aanpak van parodontale aandoeningen bestaat in de eerste plaats uit het bestrijden van tandaanslag door het poetsen van de tanden (minstens eenmaal per dag), het kuisen van de interdentale ruimte, en regelmatige tandsteenverwijdering. Het is niet bewezen dat bepaalde stoffen die worden toegevoegd aan mondbaden of tandpasta's een bijkomend voordeel bieden aan het poetsen van de tanden; chloorhexidine kan echter in sommige gevallen wel nuttig zijn, b.v. wanneer tanden poetsen moeilijk of onmogelijk is, maar het kan de tanden kleuren, en de smaakperceptie veranderen. Routinematig gebruik van antibiotica, lokaal of systemisch, is niet gerechtvaardigd, tenzij ter preventie van bacteriële endocarditis bij bepaalde ingrepen [zie Folia maart 2000]. [*La Revue Prescrire* 2003;23,841-45].

ERRATUM

In de Folia van mei 2005, blz. 44 is een fout opgetreden in de verwijzing naar een artikel in *Drug and Therapeutics Bulletin*. De correcte verwijzing is 2005;43:1-6.