



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Optimizing triage and treatment strategies in urinary tract infection

Stalenhoef, J.E.

### Citation

Stalenhoef, J. E. (2019, May 8). *Optimizing triage and treatment strategies in urinary tract infection*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/72409>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/72409>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/72409> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Stalenhoef, J.E.

**Title:** Optimizing triage and treatment strategies in urinary tract infection

**Issue Date:** 2019-05-08

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Urineweginfecties zijn een van de meest voorkomende redenen voor medische consultatie binnen de infectieziekten. De meerderheid van de urineweginfecties beperkt zich tot de blaas (blaasontsteking, ofwel cystitis) en behoort tot de dagelijkse praktijk van de eerstelijnszorg. Blaasontsteking bij verder gezonde patiënten is vaak 'self-limiting', en in het geval dat antimicrobiële behandeling nodig is, is een korte kuur meestal voldoende.<sup>1-3</sup> Bij patiënten met onderliggende urologische afwijkingen of terugkerende cystitis, is de behandeling vaak meer complex, zeker indien de infecties veroorzaakt worden door bacteriën die verminderd gevoelig zijn voor antibiotica.<sup>4</sup>

Acute cystitis moet worden onderscheiden van infecties met uitbreiding buiten de blaas, zoals acute nierbekkenontsteking (pyelonefritis) en prostatitis. Bij deze vormen van urineweginfectie is er sprake van weefselinvasie, hetgeen wordt gekenmerkt door koorts of andere systemische symptomen.<sup>5</sup> Koorts is weinig specifiek, en kan zowel een aanwijzing zijn voor lokale weefselontsteking bij pyelonefritis, als van een dreigende urosepsis. Snelle herkenning en start van adequate antimicrobiële behandeling van deze laatste aandoening is essentieel om progressie naar septische shock met mogelijk fatale afloop te voorkomen. Echter, de meerderheid van patiënten met een febrile urineweginfectie presenteert zich met een milde ziekte die goed reageert op behandeling met antibiotica.

Het eerste deel (**Hoofdstuk 2 tot 5**) van dit proefschrift richt zich op onderzoeksvragen over de behandeling van patiënten met een febrile urineweginfectie (fUWI). Het tweede deel gaat over urineweginfecties door bijzonder resistente micro-organismen (BRMO's) (**Hoofdstuk 6 tot 8**), en over de diagnostiek van urineweginfecties (**Hoofdstuk 9**).

### Optimale triage strategie: wanneer moet een patiënt met een febrile urineweginfectie worden opgenomen in het ziekenhuis?

Hoewel patiënten die zich op de Spoedeisende Hulp (SEH) presenteren met een fUWI over het algemeen een laag risico hebben op een gecompliceerd beloop, worden het merendeel opgenomen in het ziekenhuis voor observatie. Kennelijk is de drempel om patiënten in het ziekenhuis op te nemen laag, vanwege de kleine kans op levensbedreigende complicaties die niet betrouwbaar kunnen worden voorspeld. Dit suggereert dat veel van deze opnames mogelijk vermeden kunnen worden, en dat deze praktijk leidt tot overbehandeling van laag-risicopatiënten en daarmee tot hogere gezondheidszorgkosten.<sup>6,7</sup> Betrouwbare beoordeling van de ziekte-ernst bij presentatie en inschatting van de kans op ziekteprogressie zijn cruciaal voor het instellen van een gepersonaliseerde behandeling op de meest geschikte locatie (thuis of in het ziekenhuis).

Thuisbehandeling wordt aanbevolen voor mild zieke patiënten zonder misselijkheid of braken, en zonder andere actuele medische problematiek waarvoor opname geïndiceerd zou kunnen zijn.<sup>3,8</sup> Wetenschappelijk onderzoek om deze aanbeveling te ondersteunen is beperkt, en richt zich veelal slechts op thuisbehandeling van verder gezonde vrouwen van

jonge tot middelbare leeftijd met fUWI.<sup>9-11</sup> Voor luchtweginfecties zijn er gevalideerde klinische hulpmiddelen, zoals de '*Pneumonia Severity Index*' (PSI), om het risico op klinische achteruitgang of overlijden te berekenen, om de arts te ondersteunen in de beslissing of een patiënt wel of niet in het ziekenhuis moet worden opgenomen.<sup>12</sup> Een dergelijk klinisch hulpmiddel om de hoog-risico-patiënten te identificeren die baat hebben bij een ziekenhuisopname is niet beschikbaar voor fUWI. De voorspellende factoren voor sterfte in de PSI, zoals leeftijd, co-morbiditeit, en fysische of laboratorium tekenen van sepsis zijn niet specifiek voor longontsteking. Deze predictiescore zou daarom ook geschikt kunnen zijn voor andere infectieziekten opgelopen buiten het ziekenhuis, anders dan longontsteking.

In **Hoofdstuk 2** wordt de ontwikkeling en validatie beschreven van de klinische beslissingsregel '*Prediction Rule for Admission policy in Complicated urinary Tract Infection LEiden*' (PRACTICE), die werd afgeleid van de PSI.<sup>13</sup> Deze beslissingsregel werd uitgerekend voor een cohort van 787 opeenvolgende patiënten met fUWI, en bleek in staat patiënten te identificeren met een zeer laag risico voor opname op de 'Intensive Care Unit' (ICU) of voor overlijden binnen 30 dagen. Dit risico was zeer laag (< 2,5%) bij patiënten met een PRACTICE-score onder de 100, maar toch werd 60% van de patiënten in deze groep opgenomen in het ziekenhuis.

Vervolgens werd de toepassing van de PRACTICE op het opname beleid onderzocht in een nieuwe groep patiënten op zeven SEHs in de Leids-Haagse regio. Dit gerandomiseerde onderzoek had een 'stepped wedge cluster'-design, waarbij alle deelnemende ziekenhuizen begonnen met een controleperiode, waarin het standaardbeleid met betrekking tot de opnamebeslissing van patiënten met fUWI werd uitgevoerd. Bij de start van de interventieperiode, die in alle deelnemende centra op willekeurige volgorde werd ingevoerd, werden de SEH-artsen geïnstrueerd om de PRACTICE-score uit te rekenen voor elke geïnccludeerde patiënt. Gebaseerd op de score van de patiënt, werd de volgende aanbeveling gedaan: ziekenhuisopname voor hoog-risicopatiënten (> 100 punten) en ontslag naar huis voor laag-risicopatiënten (< 75 punten). Bij voorkeur werd het opnamebeleid gestuurd door de PRACTICE, maar uiteindelijk was de behandelend arts verantwoordelijk voor de beslissing op te nemen of thuis te behandelen, en was het toegestaan af te wijken van de PRACTICE-aanbevelingen.

Onze hypothese dat het gebruik van deze beslissingsregel zou leiden tot een lager opnamepercentage werd bevestigd in deze studie, zoals blijkt uit de 20% absolute afname van het aantal opnames. Maar, tot onze verrassing werden 10 van de patiënten (27%) die initieel thuis werden behandeld voor hun vermoedelijke fUWI, later alsnog in het ziekenhuis opgenomen. Alle patiënten met een 'secundaire opname', werden na een korte en ongecompliceerde ziekenhuisopname weer naar huis ontslagen. Dit secundaire opnamepercentage overschreed het de vooraf vastgelegde veiligheidsmarge, en daarom werd besloten op advies van de 'Data Safety Monitoring Board' de studie na inclusie van 370 patiënten te staken.

Vier van de tien heropgenomen patiënten (11% van de thuis behandelde groep) kwamen op eigen initiatief terug naar het ziekenhuis, vanwege toename van ziekte, misselijkheid of onregelde bloedsuikers. De 6 anderen werden één dag na presentatie door de behandelend arts opgeroepen

voor opname vanwege een positieve bloedkweek: 2 patiënten met een goed gevoelige *E coli*, hoewel deze opnames wellicht vermeden had kunnen worden omdat de orale behandeling met ciprofloxacine niet onder doet voor intraveneuze behandeling.<sup>14</sup> Vier andere patiënten werden teruggeroepen naar het ziekenhuis omdat bij het positief worden van de bloedkweek (met *S paratyphi*, *S aureus* of Streptococci, n=2) bleek dat er bij het bezoek aan de SEH een verkeerde diagnose was gesteld. Hoewel deze patiënten bij eerste presentatie door de SEH-arts werden verdacht van een pyelonefritis en leken te voldoen aan de opgestelde inclusiecriteria, was er sprake van een bacteriëmie vanuit een andere bron, waarvoor een andere behandeling geïndiceerd was.

Dergelijke diagnostische dwaling behoort tot de dagelijkse praktijk, en onze studie onderstreept het belang van de validatie van klinische voorspellingsregels in een nieuw patiëntencohort om de waarde van toepassing in de klinische praktijk te testen.

Blijkbaar is het stellen van de diagnose fUWI niet zo eenvoudig. Andere koortsende ziekten kunnen overeenkomstige algemene symptomen geven, en het is van belang te realiseren dat de aanwezigheid van leukocyturie of bacteriurie, hetgeen met name bij de oudere patiënt zeer frequent asymptomatisch voorkomt, de aandacht kunnen afleiden van de juiste diagnose. Achteraf gezien is het initiële cohort van 787 patiënten met fUWI waarin de PRACTICE regel werd berekend geen werkelijke afspiegeling van de dagelijkse praktijk geweest, omdat patiënten die een dag later toch een andere diagnose bleken te hebben werden geëxcludeerd.

Verbetering van de diagnose urineweginfectie is dus nodig, niet alleen om de behandeling van pyelonefritis te optimaliseren en op veilige wijze de implementatie van klinische beslissingsregels te kunnen implementeren, maar ook vanuit het oogpunt van 'antimicrobial stewardship'. Het is van belang onderscheid te maken tussen asymptomatische bacteriurie (ASB) en een (per definitie symptomatische) urineweginfectie, omdat antibiotische behandeling van ASB niet geïndiceerd is, behalve voor zwangere vrouwen en patiënten die urologische procedures ondergaan.<sup>15</sup> In alle andere gevallen leidt de antimicrobiële behandeling van ASB slechts tot onnodige bijwerkingen, potentiële geneesmiddelinteracties, onnodige kosten, en, belangrijker, tot de ontwikkeling en verspreiding van antibioticaresistentie.<sup>16</sup> Onnodige behandeling van ASB komt frequent voor in de spoedeisende zorg en varieert van 20% bij patiënten in de leeftijd > 12 jaar, tot 43% bij ouderen.<sup>17-19</sup> Op dit gebied valt duidelijk veel winst te behalen in vermindering van het antibioticumgebruik.

Hoe kan de beslissingsregel PRACTICE voor het opnamebeleid worden geoptimaliseerd?

De prognose van de patiënt die zich presenteert met een ernstige infectieziekte is afhankelijk van twee factoren. In de eerste plaats is de ernst van de acute afweerreactie op de infectie van belang, en de daaruit voortvloeiende ontstekingscascade die uiteindelijk kan leiden tot shock en multi-orgaanfalen, met potentieel fatale afloop in de eerste fase. Bij de patiënten die de eerste dagen van de ziekte overleven, speelt de algemene gezondheidstoestand van de patiënt (voornamelijk bepaald door leeftijd en comorbiditeit) een grotere rol bij de kans op sterfte binnen 30 dagen.

Aangezien de PRACTICE was gebaseerd op de 30-dagen sterfte in het validatiecohort, is het mogelijk dat de acute afweerreactie onvoldoende gerepresenteerd wordt in deze beslisregel. Juist in deze eerste acute fase van de infectie, bestaat de behandeling bij ziekenhuisopname naast het starten met antibiotica, uit toediening van infuusvloeistoffen om de bloeddruk op peil te houden.

Daarom onderzochten wij in **Hoofdstuk 3** de hypothese dat de PRACTICE verbeterd kan worden door de toevoeging van een objectieve bloedtest die de ernst van de sepsis representeert, zoals procalcitonine (PCT), midregional pro-adrenomedulline (proADM) of C-reactief proteïne (CRP).<sup>20</sup> De combinatie van de PRACTICE met een dergelijke biomarker, is mogelijk beter in het identificeren van die patiënten die in de acute fase van een ziekenhuisbehandeling profiteren, en leidt daarom potentieel tot minder heropnames. Om deze vraag te beantwoorden hebben wij een secundaire analyse uitgevoerd van het onderzoek dat beschreven werd in **Hoofdstuk 2**.<sup>21</sup> In deze analyse werden patiënten geïnccludeerd waarvan een bloedmonster beschikbaar was voor biomarkerbepaling, afgenomen bij presentatie op de SEH (N = 313).

Hierbij bleek proADM van alle biomarkers de sterkste voorspellende waarde te hebben voor gecompliceerd beloop van febriele urineweginfectie. Combinaties van proADM met de PRACTICE, of met andere biomarkers wisten deze voorspellende waarde niet significant te verbeteren.

Concentraties van zowel proADM als PCT waren hoger bij patiënten die werden opgenomen in het ziekenhuis in vergelijking met degenen die in poliklinische setting werden behandeld. Ook in de subgroep van patiënten die aanvankelijk thuis werden behandeld maar later alsnog in het ziekenhuis moesten worden opgenomen, was proADM was significant verhoogd ten opzichte van degenen die de gehele behandeling thuis afmaakten. PCT-concentraties waren hierbij niet onderscheidend.

De biomarker CRP, die in de huidige klinische praktijk bij alle patiënten met fUWI routinematig bepaald wordt, had geen enkele voorspellende waarde in deze studie.

Omdat de combinatie van de PRACTICE en de bepaling van proADM niet beter was in het identificeren van patiënten die baat hebben bij ziekenhuisopname dan proADM alleen, hebben wij vervolgens het effect van gebruik van proADM bij de opnamebeslissing onderzocht in een virtuele triage analyse.

Bij een door proADM gestuurde triage met een afkappunt van 0,80 nmol/L, had het aantal ziekenhuisopnames met 24% verlaagd kunnen worden, en zou een groter deel van de patiënten op veilige wijze thuis behandeld kunnen worden. Gebruik van deze afkapwaarde zou laag-risicopatiënten hebben geïdentificeerd, waarin geen sprake was van 30-dagen sterfte, geen ICU-opname en slechts 2% heropnames van de thuis behandelde patiënten. Ook alle patiënten met een bacteriëmie vanuit een andere bron dan fUWI, zoals beschreven in **Hoofdstuk 2**, zouden hierbij zijn geselecteerd voor ziekenhuisopname.

Hieruit concluderen wij dat proADM met een afkapwaarde van 0,8 nmol/L een goede kandidaat is om de triage van fUWI patiënten te sturen, maar uiteraard dient deze interventie prospectief te worden onderzocht in een gecontroleerde klinische studie. Bovendien moet elke beslissing op basis van een biomarker of triage algoritme kritisch worden afgestemd op de

individuele patiënt. Factoren zoals comorbiditeit, therapietrouw, gebrek aan mantelzorg, of kans op antimicrobiële resistentie moeten worden overwogen bij het uiteindelijke besluit.

### **Optimale behandelingsduur: hoe lang moet een patiënt met een febriele urineweginfectie worden behandeld?**

Antibiotica zijn onmisbaar in de huidige gezondheidszorg, maar het overmatig gebruik leidt tot verminderde gevoeligheid van bacteriën. Deze antimicrobiële resistentie is een toenemende en serieuze bedreiging voor de volksgezondheid, en daarom is het essentieel zo efficiënt mogelijk om te gaan met de beschikbare antimicrobiële middelen. De bepaling van de optimale duur van antibiotische behandeling is een eenvoudige en effectieve strategie om dit probleem aan te pakken, waarbij het adagium "hoe korter, hoe beter" geldt. De duur van de behandeling van febriele UWI of acute pyelonefritis, is gebaseerd op eerder onderzoek dat met name gericht was op jonge, anderszins gezonde vrouwen.<sup>22</sup> Daardoor is er weinig goede wetenschappelijke onderbouwing voor de optimale behandelingsduur van UWI bij mannen, ouderen, ziekenhuispatiënten, en patiënten met comorbiditeit of bacteriëmie. Om deze reden hebben wij een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde multicenter onderzoek uitgevoerd (**Hoofdstuk 4**) om te bepalen of een 7-daagse kuur ciprofloxacin qua werkzaamheid en veiligheid gelijkwaardig is aan een 14-daagse kuur in een niet-geselecteerde populatie van zowel mannen als vrouwen.<sup>23</sup> Voor dit onderzoek werden op-een-volgende patiënten met een febriele urineweginfectie (ontstaan in de thuissituatie), geïncludeerd in regionale ziekenhuizen en huisartsencentra. Deze studie toonde dat vrouwen met een fUWI veilig en effectief behandeld kunnen worden met 7 dagen ciprofloxacin in plaats van 14 dagen, met inbegrip van ouderen met ernstige comorbiditeit, en ongeacht de ziekte-ernst bij presentatie. Bij mannen echter, was een 7-daagse behandeling inferieur aan een 14-daagse kuur, te zien aan een hoger percentage van klinisch (14% vs. 2%) en bacteriologisch falen, gemeten 2-3 weken na het einde van de behandeling. Opvallend genoeg, was het verschil in klinisch falen niet meer aanwezig bij een langere follow-upduur (bij controle 70-84 dagen na behandeling). Met andere woorden, noodzaak voor aanvullende behandeling met antibiotica was gelijk bij langere follow-upduur, onafhankelijk van de duur van de initiële kuur (7 of 14 dagen). Deze bevinding is mogelijk te verklaren doordat bij een febriele urineweginfectie bij een man er vaak ook sprake is van prostatitis, hetgeen een bekende oorzaak is van recidieven van UWI ondanks adequate antibiotische behandeling.<sup>24</sup>

### **Kunnen biomarkers gebruikt worden om de optimale duur van de antibiotische behandeling bij febriele urineweginfecties te bepalen?**

Uit onderzoek blijkt dat de biomarker procalcitonine behulpzaam is bij de bepaling van de duur van de antibiotische behandeling bij infecties van de luchtwegen en sepsis.<sup>27-29</sup> Ook is aangetoond dat PCT een voorspeller is van bacteriëmie bij patiënten met een fUWI,<sup>30-32</sup> maar er is weinig bekend over de waarde van PCT bij het sturen van de behandelduur bij fUWI. De biomarker MR-proADM is een voorspeller van een gecompliceerd ziekteverloop bij fUWI, IC-opname en mortaliteit,<sup>20,33</sup> maar de toepassing hiervan is nog nooit onderzocht bij bepaling van de behandelduur.

In **Hoofdstuk 5** onderzochten wij of PCT, gemeten op dag 0 en 3, beter in staat is patiënten te identificeren met een risico op falen van de antimicrobiële behandeling, in vergelijking met proADM en CRP. Falen van de behandeling was gedefinieerd als het persisteren van klachten (koorts of symptomen van UWI) of een nieuwe antibiotische behandeling voor UWI binnen de follow-up van 30 dagen na start van de behandeling. Uit dit onderzoek bleek dat de biomarkers PCT en proADM een significante correlatie vertoonden met parameters die de ziekte-ernst van fUWI weerspiegelen, zoals de temperatuur, de aanwezigheid van bacteriëmie, koude rillingen, en de noodzaak voor de initiële toediening van intraveneuze antibiotica (in plaats van oraal). Ook was het verloop van PCT en proADM van dag 0 tot 3 gecorreleerd aan tekenen van klinisch herstel, zoals tijd tot het verdwijnen van de koorts, en de opnameduur in het ziekenhuis. In tegenstelling tot PCT en proADM, vertoonde de populaire biomarker CRP geen enkele correlatie met relevante klinische parameters.

Hoewel deze bevindingen veelbelovend lijken voor het potentiële gebruik van PCT en proADM om de clinicus te ondersteunen bij het bepalen van de duur van antibiotische therapie, waren geen van beiden in onze studie in staat de patiënten te identificeren waarbij de behandeling faalde. Dit is waarschijnlijk te wijten aan het feit dat alle patiënten in onze studie gedurende ten minste 7 dagen werden behandeld met antibiotica en het succes van de behandeling al zeer hoog was (gemiddeld 89% van de patiënten herstelden na behandeling).

De empirische behandelduur is in het verleden gebaseerd op de verwachte tijd tot klinisch herstel, rekening houdend met de interindividuele variabiliteit van de ziekte-ernst bij het begin van de behandeling door een 'veiligheidsmarge' van enkele dagen aan de gemiddelde hersteltijd toe te voegen. Acute pyelonefritis werd traditioneel gedurende 6 weken met antibiotica behandeld, totdat een onderzoek in 1987 aantoonde dat een 2-weekse kuur even effectief was.<sup>34</sup> Pas recent hebben aanvullende studies, waaronder de onze beschreven in **Hoofdstuk 4**, bewijs geleverd voor een kortere behandeling,<sup>22,23,25</sup> en dit heeft al geleid tot de invoering van een 7-daags-behandelschema in de dagelijkse praktijk voor alle vrouwelijke patiënten met fUWI.<sup>8</sup> Er zijn in enkele studies zelfs aanwijzingen voor een nog kortere behandeling met fluoroquinolonen voor milde tot matige pyelonephritis.<sup>35,36</sup> Helaas kunnen wij door onze studie-opzet de vraag of een subgroep van (waarschijnlijk vrouwelijke) patiënten korter dan 7 dagen had kunnen worden behandeld, niet beantwoorden. Mogelijk zou een biomarkergestuurde aanpak succesvol kunnen zijn bij het bepalen van behandelduur tot één of enkele dagen na klinisch herstel. Het biomarkerbeloop is kennelijk niet voorspellend wanneer de behandeling al 7 dagen duurt, aangezien de verschillen tussen patiënten in ziekte-ernst bij presentatie en de daaraan gerelateerde biomarker concentraties waarschijnlijk al zijn genormaliseerd na 7 dagen behandeling, en zeker na 14 dagen.

Op basis van onze gegevens, in overeenstemming met eerdere bevindingen bij patiënten met luchtweginfecties en sepsis,<sup>37,38</sup> is PCT de meest veelbelovende marker om de antibioticumduur bij fUWI te verkorten. Uiteraard moet de werkelijke waarde van PCT op dit gebied in de dagelijkse praktijk in toekomstige prospectieve klinische studies nader worden onderzocht.

## Complexe urineweginfecties en infecties veroorzaakt door multiresistente verwekkers

De behandeling van patiënten met wederkerende urineweginfecties is een uitdaging, met name in het huidige tijdperk van toenemende antimicrobiële resistentie. Door multidrug-resistentie is het vaker noodzakelijk om patiënten met een urineweginfectie (zelfs met een simpele blaasontsteking!) op te nemen in het ziekenhuis voor intraveneuze behandeling met antibiotica (frequent uit een reserveklasse). De huidige richtlijnen adviseren om bij recidiverende urineweginfecties (UWIs), wanneer levensstijladviezen en niet-antibiotische maatregelen onvoldoende effect hebben, een dagelijkse preventieve lage dosis orale antibiotica te geven. Deze keuzemogelijkheden voor deze antibiotische profylaxe worden beperkt door de reeds aanwezige antimicrobiële resistentie, en het gebruik van deze orale antibiotica draagt door de antibiotische druk op de darmbacteriën zelfs bij aan verder toenemende resistentie.

Gentamicine-blaasspoelingen zijn een waardevolle behandeloptie bij patiënten met terugkerende UWIs veroorzaakt door multiresistente bacteriën. Door deze aminoglycoside-antibiotica lokaal in de blaas (intravesicaal) toe te dienen, worden de schadelijke bijwerkingen (schade aan gehoor en nierfunctie) die optreden bij de intraveneuze toediening omzeild. Daarnaast is het ontstaan van antimicrobiële resistentie onwaarschijnlijk door de hoge concentratie van het antibioticum in de urine, en het ontbreken van antimicrobiële druk op de darmflora. In **Hoofdstuk 6** wordt de effectiviteit, veiligheid en haalbaarheid beschreven van profylactische behandeling met intravesicale gentamicine na zelf-katheterisatie bij patiënten met hardnekkige wederkerende UWIs veroorzaakt door multiresistente (MDR) micro-organismen.

Behandeling met gentamicine-blaasspoelingen verminderde het aantal UWIs, was veilig, haalbaar en werd door de patiënten als goed beoordeeld. Er was geen sprake van opname van gentamicine in de bloedbaan, en er werden geen relevante bijwerkingen gerapporteerd. Hoewel het aantal infecties significant werd verminderd, waren er wel patiënten die 'doorbraakinfecties' hadden. Het gemiddelde aantal UWI gedurende 6 maanden behandeling was 1,0 (SD 1,2), een vermindering van 79% ten opzichte van vóór de blaasspoelingen. Acht patiënten (9%) stopten voortijdig met de behandeling vanwege klinisch falen door verschillende oorzaken. Bij twee patiënten die geen verbetering bemerkten door de blaasspoelingen, werd een alternatieve oorzaak voor hun symptomen (anders dan infectie) vastgesteld. Drie patiënten hadden tijdens de behandeling nog steeds last van frequente UWIs, door micro-organismen minder gevoelig of resistent voor gentamicine, zoals *Enterococcus faecalis* en *Candida Albicans*. De drie resterende patiënten hadden terugkerende of aanhoudende symptomen en positieve urinekweken met dezelfde gentamicine-gevoelige verwekker. Hierbij is een persisterende bron van infectie in de urinewegen aannemelijk: twee mannelijke patiënten met een vermoedelijke chronisch bacteriële prostatitis, en een vrouwelijke patiënt met een vermoedelijke bron in de hogere urinewegen (buiten het bereik van het antibioticum).

Bij twee andere patiënten was geen sprake van klinisch falen, zij hadden namelijk geen klachten tijdens de gentamicine-blaasspoelingen, maar hielden wel continue positieve urinekweken onder de behandeling. Ook bij deze 2 patiënten bleek sprake van een persisterende bron van

infectie in de hogere urinewegen, namelijk geïnfecteerde nierstenen. Na het verwijderen van deze nierstenen werden de urinekweken negatief.

Bij al deze patiënten (met klinisch falen, of met persisterend positieve kweken) was het binnen 6 weken duidelijk dat er minder effect was van de gentamicinebehandeling. Op basis daarvan adviseren wij een proefperiode met profylactisch gentamicine van 6 weken aan te houden. In geval van aanhoudende klachten of persisterend positieve kweken (met een gentamicine-gevoelige verwekker) is aan vullend onderzoek naar een bron in de (hogere) urinewegen gerechtvaardigd (inclusief beeldvorming van de nieren en selectieve urinekweken uit beide urineleiders). Gentamicine-blaasspoelingen kunnen dus ook gebruikt kunnen worden voor diagnostische doeleinden, namelijk om de locatie van een persisterende bacteriële bron vast te stellen.

De behandeling met intravesicaal gentamicine had ook een positief effect op de antimicrobiële resistentie. Het percentage MDR-pathogenen daalde van 79% tot 24% na start van de behandeling, zonder dat een toename van gentamicine-resistentie gezien werd. Deze afname van resistentie van verwekkers van doorbraakinfecties is waarschijnlijk te verklaren door de reductie van het orale antibioticagebruik. De meerderheid van de patiënten (56%) gebruikte geen systemische antibiotica tijdens de gentamicine-blaasspoelingen, en bij de meeste patiënten met een doorbraakinfectie waarbij systemische behandeling wel nodig was, kon vanwege het gunstigere gevoeligheidsprofiel van de verwekkers worden volstaan met orale eerste-lijns-antibiotica.

Uiteraard zou een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek meer inzicht hebben verstrekt in de werkzaamheid van de preventieve gentamicine-blaasspoelingen. Helaas is onze opzet om een dergelijk gecontroleerde trial uit te voeren niet geslaagd doordat wij te weinig patiënten bereid hebben gevonden deel te nemen aan een gerandomiseerd onderzoek waarbij zij het risico liepen te loten voor de standaardbehandeling (orale antibiotische profylaxe) die eerder bij hen gefaald had. Om deze reden hebben wij de opzet van het onderzoek omgezet naar een prospectieve niet-gecontroleerde trial, waarbij de periode voor de start van de behandeling als interne controle gebruikt werd.

Het is van belang te realiseren dat de deelnemers aan dit onderzoek tot een zeer specifieke patiëntengroep behoorden, met een hoog percentage complexe urologische aandoeningen, zoals patiënten met een niertransplantatie of neoblaas, en dat 59% van de deelnemers reeds intermitterend zelf-katheteriseerde. In de meerderheid van deze patiënten werd de behandeling eerder gecompliceerd door multiresistentie of allergie voor verschillende orale antibiotica. Onze resultaten tonen aan dat gentamicine-blaasspoelingen een effectieve en veilige behandelingsoptie zijn voor deze complexe patiëntencategorie, maar zijn van mening dat eerst de standaardbehandeling zoals geadviseerd door de richtlijnen moet worden geprobeerd.<sup>39</sup>

Recidiverende urineweginfecties door dezelfde bacteriële stam kunnen worden veroorzaakt door re-infectie door bacteriën vanuit de darmflora van de patiënt. In het geval van infecties door multiresistente verwekkers, zou het eradiceren van deze MDR-bacteriën uit de darmflora

van de patiënt een waardevolle aanpak kunnen zijn om terugkerende infecties te voorkomen. In **Hoofdstuk 7** beschrijven wij een casus van een 34-jarige diabetespatiënt met nierfalen waarvoor hij peritoneaal dialyse onderging in afwachting van een nier-alvleeskliertransplantatie, met recidiverende urineweginfecties door een Verona Integron-gecodeerde Metallo- $\beta$ -lactamase (vim)-positief *Pseudomonas Aeruginosa*.<sup>40</sup> Het enige antibioticum dat bij intraveneus gebruik nog werkzaam was tegen deze verwekker, colistine (MIC 4 mg/ml) is zodanig schadelijk voor de nierfunctie, dat de geplande transplantatie vanwege het hoge infectierisico werd afgelast. Met als doel de patiënt infectievrij te krijgen en de transplantatie alsnog door te kunnen laten gaan, werd hij behandeld met gentamicine blaasspoelingen en transplantatie van fecale donormicrobiota (FMT) in een poging om de MDR *Pseudomonas Aeruginosa* te eradiceren uit het darmkanaal. Deze behandeling voorkwam verdere recidieven van urineweginfecties door MDR *P. Aeruginosa*, zodat de patient terug kon op de transplantatielijst, maar slaagde er niet in om intestinale kolonisatie met een extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) producerende *E. coli* uit te roeien. Onze bevindingen spreken eerdere positieve publicaties over FMT voor dekolonisatie van MDR Enterobacteriaceae tegen.<sup>41</sup> Analyse van de microbiota van onze patiënt toonde aan dat de diversiteit en samenstelling niet duidelijk verstoord waren door het eerdere gebruik van antibiotica, in tegenstelling tot de verminderde microbiota zoals gezien wordt bij patiënten met terugkerende *Clostridium difficile* infecties (CDI). We veronderstellen dat de verminderde diversiteit geen rol lijkt te spelen bij MDR-kolonisatie, in tegenstelling tot het sterk verstoorde microbiom dat leidt tot terugkerende CDI, waarvoor de behandeling met FMT gebruikelijk gegeven wordt. Daarom zou men kunnen twijfelen aan de werkzaamheid van fecale transplantatie bij patiënten met een normale microbiota diversiteit.

De toename van ESBL-producerende Enterobacteriaceae is een wereldwijde zorgelijke ontwikkeling. Infecties van de urinewegen zijn de meest voorkomende klinische manifestatie van ESBL-producerende *Escherichia coli*. Hoe groot het risico is voor een gezonde niet-symptomatische drager van een ESBL-producerende *E. Coli* op het ontwikkelen van een infectie door deze bacterie is niet bekend. **Hoofdstuk 8** beschrijft ESBL- en AmpC-positieve *E. Coli*-isolaten van patiënten met een fUWI, vleeskuikens, personen die wonen en/of werken op een boerderij met vleeskuikens, en personen uit de algemene bevolking.<sup>42</sup> Multivariate analyse gebaseerd op ESBL/AmpC resistentiegenen, virulentieprofielen en fylogenetische groepen toonde aan dat de meeste fUWI-isolaten tot een duidelijk onderscheidende groep behoren. Uit de resultaten blijkt dat er transmissie plaatsvindt tussen vleeskuikens en personen die wonen/werken op een vleeskuikenbedrijf, maar ook dat de rol van vleeskuikens als een bron van voedselgerelateerde overdracht van multiresistente *E. coli* aan de algemene bevolking en als oorzaak van urineweginfecties waarschijnlijk klein is.

In de afgelopen jaren is een nieuwe vorm van geautomatiseerde, kwantitatieve urinesediment-analyse geïntroduceerd, met een hogere efficiëntie en nauwkeurigheid in vergelijking met de traditionele sediment-analyse. In **Hoofdstuk 9** presenteren wij een retrospectieve case-

record studie, waarin een diagnostische score tool is opgesteld, gebaseerd op de combinatie van de uitslagen van een van deze geautomatiseerde urine analyse methoden (Iris diagnostiek iQ200 Elite) en de klinische symptomen.<sup>43</sup> Deze score tool sloot een urineweginfectie uit in de meerderheid van de patiënten in het derivatiecohort, en kan daarom mogelijk bijdragen aan verbetering van het antibioticumgebruik voor urineweginfecties. Validatie in een nieuw patiëntencohort is vereist voordat deze score in de klinische praktijk kan worden gebruikt.

## REFERENTIES

1. Gagyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015;351:h6544.
2. Kronenberg A, Butikofer L, Odutayo A, et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *BMJ* 2017;359:j4784.
3. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52:e103-e20.
4. Malik RD, Wu YR, Christie AL, Alhalabi F, Zimmern PE. Impact of Allergy and Resistance on Antibiotic Selection for Recurrent Urinary Tract Infections in Older Women. *Urology* 2018;113:26-33.
5. Stalenhoeft JE, van Dissel JT, van Nieuwkoop C. Febrile urinary tract infection in the emergency room. *Current opinion in infectious diseases* 2015;28:106-11.
6. Litke A, Bossart R, Regez K, et al. The potential impact of biomarker-guided triage decisions for patients with urinary tract infections. *Infection* 2013;41:799-809.
7. Brown P, Ki M, Foxman B. Acute pyelonephritis among adults: cost of illness and considerations for the economic evaluation of therapy. *Pharmacoeconomics* 2005;23:1123-42.
8. Johnson JR, Russo TA. Acute Pyelonephritis in Adults. *The New England journal of medicine* 2018;378:1162.
9. Kim K, Lee CC, Rhee JE, et al. The effects of an institutional care map on the admission rates and medical costs in women with acute pyelonephritis. *Acad Emerg Med* 2008;15:319-23.
10. Ward G, Jorden RC, Severance HW. Treatment of pyelonephritis in an observation unit. *Annals of emergency medicine* 1991;20:258-61.
11. Safrin S, Siegel D, Black D. Pyelonephritis in adult women: inpatient versus outpatient therapy. *The American journal of medicine* 1988;85:793-8.
12. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
13. Stalenhoeft JE, van der Starre WE, Vollaard AM, et al. Hospitalization for community-acquired febrile urinary tract infection: validation and impact assessment of a clinical prediction rule. *BMC infectious diseases* 2017;17:400.
14. Mombelli G, Pezzoli R, Pinoja-Lutz G, Monotti R, Marone C, Franciolli M. Oral vs intravenous ciprofloxacin in the initial empirical management of severe pyelonephritis or complicated urinary tract infections: a prospective randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 1999;159:53-8.
15. Koves B, Cai T, Veeratterapillay R, et al. Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel. *European urology* 2017.
16. Pallin DJ, Ronan C, Montazeri K, et al. Urinalysis in acute care of adults: pitfalls in testing and interpreting results. *Open forum infectious diseases* 2014;1:ofu019.
17. Khawcharoenporn T, Vasoo S, Ward E, Singh K. Abnormal urinalysis finding triggered antibiotic prescription for asymptomatic bacteriuria in the ED. *The American journal of emergency medicine* 2011;29:828-30.
18. Gordon LB, Waxman MJ, Ragsdale L, Mermel LA. Overtreatment of presumed urinary tract infection in older women presenting to the emergency department. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:788-92.
19. Caterino JM, Leininger R, Kline DM, et al. Accuracy of Current Diagnostic Criteria for Acute Bacterial Infection in Older Adults in the Emergency Department. *Journal of the American Geriatrics Society* 2017;65:1802-9.
20. van der Starre WE, Zunder SM, Vollaard AM, et al. Prognostic value of pro-adrenomedullin, procalcitonin and C-reactive protein in predicting outcome of febrile urinary tract infection. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:1048-54.
21. Stalenhoeft JE, van Nieuwkoop C, Wilson DC, et al. Biomarker guided triage can reduce hospitalization rate in community acquired febrile urinary tract infection. *J Infect* 2018;77:18-24.
22. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection—7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2013;68:2183-91.
23. van Nieuwkoop C, van der Starre WE, Stalenhoeft 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 medicine* 2017;15:70.
24. Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2010;50:1641-52.
25. Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380:484-90.
26. Al-Hasan MN, Nelson AN, Justo JA, Albrecht H, Kohn J, Brandon Bookstaver P. Reply to comments: duration of antimicrobial therapy for Gram-negative bacteremia secondary to urinary source of infection. *Infection* 2018;46:283-4.

27. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. *Crit Care* 2006;10:R96.
28. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD007498.
29. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:463-74.
30. C. vN, PJ V-vdZ, van Laar AM, et al. Pelvic floor dysfunction is not a risk factor for febrile urinary tract infection in adults. *BJU Int* 2010;105:1689-95.
31. Park JH, Wee JH, Choi SP, Park KN. Serum procalcitonin level for the prediction of severity in women with acute pyelonephritis in the ED: value of procalcitonin in acute pyelonephritis. *Am J Emerg Med* 2013;31:1092-7.
32. Ha YE, Kang CI, Wi YM, et al. Diagnostic usefulness of procalcitonin as a marker of bacteremia in patients with acute pyelonephritis. *Scand J Clin Lab Invest* 2013;73:444-8.
33. Andaluz-Ojeda D, Nguyen HB, Meunier-Beillard N, et al. Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity. *Annals of intensive care* 2017;7:15.
34. Stamm WE, McKevitt M, Counts GW. Acute renal infection in women: treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole or ampicillin for two or six weeks. A randomized trial. *Annals of internal medicine* 1987;106:341-5.
35. Drozdov D, Schwarz S, Kutz A, et al. Procalcitonin and pyuria-based algorithm reduces antibiotic use in urinary tract infections: a randomized controlled trial. *BMC medicine* 2015;13:104.
36. Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, Kahn JB. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology* 2008;71:17-22.
37. Rhee C. Using Procalcitonin to Guide Antibiotic Therapy. *Open forum infectious diseases* 2017;4:ofw249.
38. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:819-27.
39. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto M, et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2013. [http://www.uroweb.org/gls/pdf/18\\_Urological%20infections\\_LR.pdf2013](http://www.uroweb.org/gls/pdf/18_Urological%20infections_LR.pdf2013).
40. Stalenhoef JE, Terveer EM, Knetsch CW, et al. Fecal Microbiota Transfer for Multidrug-Resistant Gram-Negatives: A Clinical Success Combined With Microbiological Failure. *Open forum infectious diseases* 2017;4:ofx047.
41. Manges AR, Steiner TS, Wright AJ. Fecal microbiota transplantation for the intestinal decolonization of extensively antimicrobial-resistant opportunistic pathogens: a review. *Infect Dis (Lond)* 2016;48:587-92.
42. van Hoek AH, Stalenhoef JE, van Duijkeren E, Franz E. Comparative virulotyping of extended-spectrum cephalosporin-resistant *E. coli* isolated from broilers, humans on broiler farms and in the general population and UTI patients. *Veterinary microbiology* 2016;194:55-61.
43. Foudraine DE, Bauer MP, Russcher A, et al. Use of Automated Urine Microscopy Analysis in Clinical Diagnosis of Urinary Tract Infection: Defining an Optimal Diagnostic Score in an Academic Medical Center Population. *J Clin Microbiol* 2018;56.