

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/37067> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Starre, Willy Elizabeth van der (Willize)

**Title:** Treatment duration and prognostics in febrile urinary tract infection

**Issue Date:** 2015-12-17

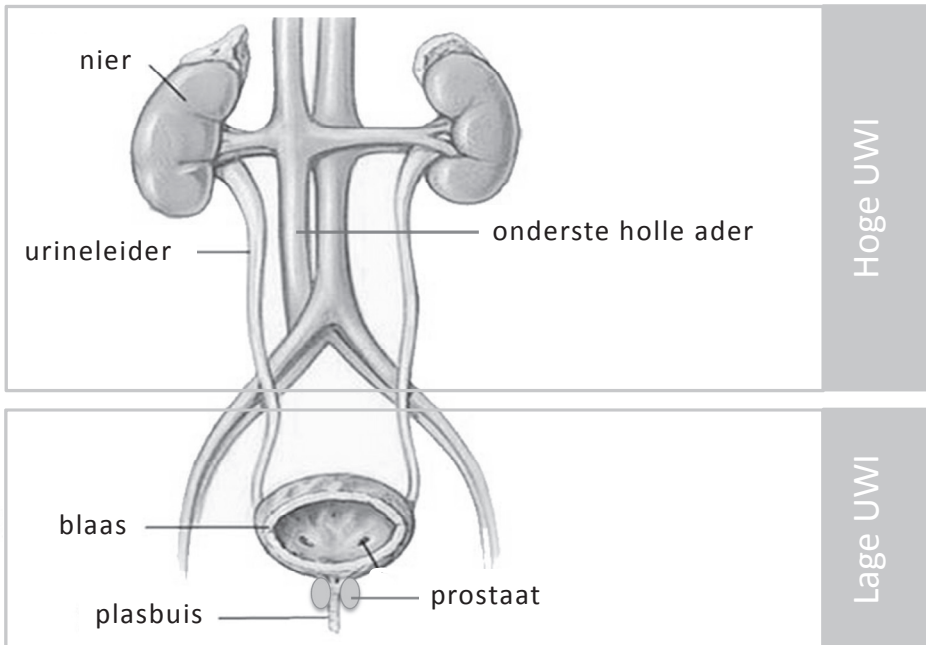






## Nederlandse samenvatting

Een urineweginfectie is een ontsteking aan de binnenkant van de urinewegen. De urinewegen zijn de structuren in het lichaam waar urine passeert op weg naar buiten: het nierbekken, de urineleiders, blaas en plasbuis met bij mannen de prostaat (Figuur 1). Een infectie ontstaat wanneer bacteriën, meestal afkomstig vanuit het maag-darmstelsel, zich vasthechten aan de opening van de plasbuis. Van daaruit gaan zij zich vermenigvuldigen, raakt het slijmvlies ontstoken en stijgt de infectie hogerop. Een urineweginfectie die zich beperkt tot de plasbuis en blaas (blaasontsteking) wordt een lage urineweginfectie genoemd. Meestal geeft deze alleen lokale klachten, zoals een branderig gevoel bij plassen, vaak kleine beetjes plassen en troebele, stinkende urine. Een onbehandelde lage urineweginfectie kan soms overgaan in een nierbekkenontsteking (pyelonefritis), een prostaatontsteking bij mannen (prostatitis) of een bloedbaanontsteking met de aanwezigheid van bacteriën vanuit de urine in het bloed (bacteriëmie of urosepsis). Dit noemen we ook wel een hoge urineweginfectie of urineweginfectie met koorts (Figuur 1). Een hoge urineweginfectie gaat naast de lokale verschijnselen namelijk ook gepaard



**Figuur 1.** Anatomie van de urinewegen met weergave van de locatie van lage en hoge urineweginfecties. (bron: Kaper JB e.a. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:123-140)

met koorts, een algeheel ziek zijn en soms met flankpijn en koude rillingen. Een urineweginfectie met koorts heeft, zodra behandeling met antibiotica is gestart, over het algemeen een mild beloop met een voorspoedig herstel. Het kan echter ook een levensbedreigend karakter aannemen, vooral als er sprake is van een bacteriëmie, waarbij zelfs IC-opname noodzakelijk kan zijn en sommige patiënten overlijden.

Ondanks dat een urineweginfectie de meest voorkomende bacteriële infectie is en vele mensen ooit een urineweginfectie zullen doormaken, zijn er nog vrij veel onbeantwoorde vragen over de juiste aanpak en behandeling van de infectie. Zo is het bijvoorbeeld niet bekend wat de optimale duur van behandeling met antibiotica is, en of hierbij een verschil is tussen mannen en vrouwen.

Om hierover meer duidelijkheid te krijgen, is een groot wetenschappelijk onderzoek opgezet in de regio Leiden-Den Haag-Gouda. Aan dit onderzoek deden circa 35 huisartsenpraktijken en 7 Spoedeisende Hulpafdelingen mee. Elke volwassene met klachten van een urineweginfectie met koorts, die zich bij één van deze deelnemende centra meldde, werd gevraagd om deel te nemen aan het onderzoek. Bij toestemming werd bloed en urine afgenomen voor onderzoek en gedurende 3 maanden werd de patiënt meerdere malen bezocht of gebeld om de uitkomst van de urineweginfectie te monitoren. Met de verzamelde gegevens werden meerdere deelonderzoeken verricht, waarvan de resultaten in dit proefschrift beschreven staan.

*Escherichia coli* is de meest voorkomende bacteriële verwekker van urine-weginfecties. Bij een urineweginfectie met koorts moet een antibioticum worden gegeven dat zowel werkt in de urine als ook in het nierweefsel en de bloedbaan. Ciprofloxacin is zo'n antibioticum, dat in tabletvorm kan worden gegeven. Dit middel wordt daarom als eerste keus gebruikt bij personen die thuis worden behandeld. Het probleem is echter dat *Escherichia coli* in toenemende mate ongevoelig (resistent) is voor ciprofloxacin, waardoor ciprofloxacin niet of minder werkzaam wordt. Daarom is het voor een arts belangrijk om in te kunnen schatten bij welke patiënten er rekening gehouden moet worden met zo'n resistente *Escherichia coli*, want dan kan daarmee bij de keuze van het antibioticum rekening worden gehouden. Om de risicofactoren voor ciprofloxacin resistentie te onderzoeken, hebben wij de patiënten met een urineweginfectie met koorts door een resistente *Escherichia coli* vergeleken met diegenen waarbij een gevoelige *Escherichia coli* de oorzaak was. Dit wordt beschreven in **Hoofdstuk 1**. Het onderzoek toont aan

dat het individueel gebruik van fluorchinolonen (de groep antibiotica waar ciprofloxacin toe behoort) in de voorafgaande 6 maanden de belangrijkste risicofactor is voor een urineweginfectie met een resistente *Escherichia coli*.

**Hoofdstuk 2** geeft een overzicht van de onderzoeken naar de optimale behandelduur van urineweginfecties met koorts die in het verleden zijn gepubliceerd. Momenteel is de standaardbehandeling meestal een kuur van 10-14 dagen, maar eerdere onderzoeken lieten zien dat 5 tot 7 dagen al voldoende is bij jonge, verder gezonde vrouwen. Opvallend is echter dat er voor andere patiëntgroepen, zoals mannen, ouderen en patiënten met onderliggende aandoeningen, nauwelijks onderzoeken zijn gepubliceerd naar de optimale duur van behandeling. Wellicht profiteren ook zij van een kortere antibiotische behandeling met minder bijwerkingen en kans op resistentie ontwikkeling, maar dat is tot nu toe nooit onderzocht.

Om dit te onderzoeken hebben wij alle patiënten met een urineweginfectie met koorts die zich in een bepaalde periode bij hun huisarts of op de Spoedeisende Hulp meldden, gevraagd om mee te doen aan een onderzoek. Daarbij werd door loting bepaald of zij 7 of 14 dagen behandeld werden met antibiotica. Elke patiënt kreeg 14 dagen tabletten. In de 2<sup>e</sup> week was de inhoud of placebo of het antibioticum ciprofloxacin, maar dit was voor de patiënt en diens behandelaar niet bekend om de resultaten van het onderzoek niet te beïnvloeden. De resultaten van het onderzoek staan beschreven in **Hoofdstuk 3**. Uit ons onderzoek onder 200 patiënten blijkt dat vrouwen veilig en effectief kunnen worden behandeld met een korte kuur van 7 dagen, zelfs als zij een hoge leeftijd hebben en ernstige onderliggende aandoeningen. Mannen echter hebben vaker een recidief urineweginfectie als zij behandeld worden met een 7-daagse kuur, dus voor hen geldt het advies om minimaal 14 dagen te behandelen.

Diabetes mellitus ('suikerziekte') is een bekende risicofactor voor het krijgen van een urineweginfectie. Het is echter controversieel of diabetes er ook voor zorgt dat de infectie ernstiger en met meer complicaties verloopt. Om hier duidelijkheid over te krijgen, hebben wij in een onderzoek het ziektebeloop van de urineweginfectie bij 140 patiënten met diabetes vergeleken met 718 patiënten zonder diabetes. De uitkomsten van dit onderzoek staan beschreven in **Hoofdstuk 4**. Alhoewel diabetes inderdaad vaker complicaties van de infectie hadden, bleek dit niet door de diabetes op zichzelf te worden veroorzaakt, maar door een hogere leeftijd en bijkomende aandoeningen.

Voor een behandelend arts is het vaak lastig in te schatten welke patiënten met een urineweginfectie met koorts een gecompliceerd beloop zullen krijgen en een ziekenhuisopname nodig hebben. Dat blijkt wel uit het feit dat rond de 90% van alle patiënten die met een urineweginfectie met koorts op de Spoedeisende Hulpafdeling komt, wordt opgenomen omdat de kans op levensbedreigende complicaties niet met voldoende zekerheid kan worden uitgesloten. In de praktijk blijkt de patiënt vaak na enkele dagen weer naar huis te kunnen, zonder dat er complicaties zijn opgetreden. Dit is een veilige aanpak, maar zorgt echter ook voor onnodig hoge zorgkosten. In **Hoofdstuk 5** is daarom onderzocht of de kans op een gecompliceerd beloop kan worden voorspeld met behulp van een bloedtest. De uitslag daarvan zou de arts dan kunnen steunen bij de beslissing een patiënt al dan niet op te nemen in het ziekenhuis. De onderzochte test meet de waarde van het hormoon pro-adrenomedulline in het bloed, een stof die betrokken is bij de afweer tegen bacteriën. Uit het onderzoek blijkt dat pro-adrenomedulline beter dan andere ontstekingsmarkers in staat is een gecompliceerd beloop te voorspellen, met name de kans om binnen 30 dagen te overlijden. Momenteel vindt er vervolgonderzoek plaats, waarbij onderzocht wordt of pro-adrenomedulline samen met een klinische beslisregel (een soort beslisboom) inderdaad van waarde is in het beslisproces op Spoedeisende Hulpafdelingen.

Bij nagenoeg elke patiënt met een urineweginfectie wordt de urine wel onderzocht op aanwijzingen voor de infectie. Indien er een test zou kunnen worden ontwikkeld, die eenvoudigweg in de urine aantoonde of er sprake is van een ernstige infectie met complicaties of juist niet, zou dat een waardevolle aanvulling zijn op de meer invasieve bloedtesten. Bij een urineweginfectie worden in de urine door de gastheer bepaalde stoffen (biomarkers) uitgescheiden als reactie op de aanwezigheid van bacteriën in het urinewegstelsel. Het doel hiervan is de bacteriën uit de urinewegen te verwijderen en zo een urineweginfectie te bestrijden. De hoogte van de waarde in de urine zegt mogelijk iets over de ernst en/of uitgebreidheid van de infectie. **Hoofdstuk 6** beschrijft een onderzoek, waarbij wordt gekeken of met behulp van urine biomarkers de aanwezigheid van een bacteriëmie kan worden voorspeld. Dit bleek echter geen relatie met elkaar te hebben.

In **Hoofdstuk 6** werd tevens onderzocht of genetische factoren een rol spelen bij de gevoeligheid voor het krijgen van een urineweginfectie met koorts. In eerdere onderzoeken werd namelijk aangetoond dat het risico op herhaaldelijke urineweginfecties verhoogd is indien urineweginfecties in



de familie voorkomen. Bovendien wekt de dagelijkse praktijk de indruk dat sommige patiënten buitengewoon gevoelig zijn voor een urineweginfectie, terwijl anderen die nauwelijks tot nooit krijgen. Mogelijk spelen hierbij gedragsfactoren, zoals seksuele activiteit, en anatomische urologische afwijkingen een rol, maar het is ook denkbaar dat er een erfelijke component aanwezig is. Wij hebben daarom het DNA van ruim 700 patiënten met urineweginfectie met koorts onderzocht op genetische variaties die betrokken zijn bij de afweerreactie en immuunrespons. Hierbij werden enkele genetische variaties ontdekt, maar de rol van genetische factoren bij urineweginfecties met koorts lijkt concluderend toch klein te zijn.

Tenslotte beschrijft **Hoofdstuk 7** een onderzoek naar het verband tussen de mate van bloedstolling bij urineweginfecties met koorts en het optreden van bacteriëmie. Bacteriëmie of urosepsis, een ernstige vorm van urineweginfectie met koorts waarbij er bacteriën in de bloedbaan aanwezig zijn, zorgt namelijk voor activatie van de stollingscascade, waardoor er vele kleine stolsels in de bloedbaan kunnen ontstaan, met alle vervelende gevolgen van dien. Ons onderzoek toont aan dat hierbij zogenaamde micropartikels met stollingsactiverende eiwitten betrokken zijn, die in de bloedbaan terecht komen als reactie op de aanwezigheid van *Escherichia coli*, de belangrijkste verwekker van urineweginfecties.