



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Beyond the cloudiness in urinary tract infection: definitions, diagnostics, and strategies for prevention**

Bilsen, M.P.

### **Citation**

Bilsen, M. P. (2024, September 3). *Beyond the cloudiness in urinary tract infection: definitions, diagnostics, and strategies for prevention*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4039634>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4039634>

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

# **Appendices**

**Nederlandse samenvatting**

**Dankwoord**

**Curriculum vitae**

**Publicatielijst**



## Nederlandse samenvatting

*Deze samenvatting is geschreven om de inhoud van dit proefschrift toegankelijk te maken voor mensen zonder medische of academische achtergrond.*

Urineweginfecties zijn infecties van de urinewegen: het gebied van de nieren, via de urineleiders (ureters) en de blaas tot de urinebuis (urethra). Bij mannen wordt ook de prostaat, die net onder de blaas gelegen is, tot de urinewegen gerekend.

Meestal ontstaan urineweginfecties doordat darmbacteriën zoals *Escherichia coli*, afgekort *E. coli*, van buiten de urethra binnendringen en zich verplaatsen naar de blaas. Daar hechten de bacteriën aan het blaasslijmvlies en kunnen ze een ontstekingsreactie uitlokken.

Er zijn heel veel verschillende soorten urineweginfecties. Sommige infecties beperken zich tot de blaas. Dit wordt een acute cystitis genoemd en gaat gepaard met pijn bij het plassen, frequenter plassen en loze aandrang. Bij mannen is doorgaans de prostaat ook betrokken en kan er naast de eerdergenoemde klachten ook koorts optreden. Maar er zijn ook ernstigere urineweginfecties. Bacteriën in de blaas kunnen zich ook via de urineleider naar de nieren verplaatsen. Dan ontstaat er een nierbekkenontsteking (acute pyelonefritis), die meestal gepaard gaat met koorts, koude rillingen en pijn in de zij. In 25-40% van de gevallen treedt er ook een bloedbaaninfectie (bacteriëmie) op. Dergelijke ernstigere urineweginfecties worden soms ook wel gecompliceerde urineweginfecties genoemd, in tegenstelling tot ongecompliceerde urineweginfecties zoals een acute cystitis.

Net zoals bij elke infectie spelen de witte bloedcellen (leukocyten) een belangrijke rol bij de afweer tegen urineweginfecties. Deze leukocyten komen ook in de urine terecht. De huidige diagnostiek van urineweginfecties berust op het aantonen van leukocyten in de urine. Daarnaast kan de urine gekweekt worden om de bacterie die de infectie veroorzaakt aan te tonen en te bepalen voor welke antibiotica die gevoelig is.

Urineweginfecties komen veel voor. In Nederland vinden jaarlijks meer dan twee miljoen bezoeken aan de huisarts plaats vanwege urineweginfecties, waarbij patiënten met koorts meestal worden verwezen naar de spoedeisende hulp. Acute cystitis en acute pyelonefritis komen meer voor bij vrouwen dan bij mannen, met een eerste piek op jongvolwassen leeftijd en een tweede piek na de overgang.

Bij jonge patiënten is de kans op een ernstig beloop laag, maar dat is anders bij oudere patiënten of patiënten bij wie de bacteriëmie leidt tot een septische shock (orgaanfalen door een overweldigende afweerreactie op een infectie). Van hen overlijdt ongeveer 30%.

De meest kwetsbare groep zijn vrouwelijke verpleeghuisbewoners, die meer kans hebben op urineweginfecties door bijkomende aandoeningen zoals verzakkingen, urine-incontinentie en een verzwakte afweer.

Voor zowel jonge als oudere vrouwen geldt dat de infectie in meer dan de helft van de gevallen terugkeert in het jaar na de eerste infectie. Zowel het frequent vóórkomen als terugkeren van urineweginfecties gaat gepaard met grote lijdensdruk voor de patiënten die het betreft en grote financiële kosten voor de maatschappij als geheel.

Daarnaast vormen urineweginfecties een belangrijke aanjager van antibiotica resistentie. Antibiotica zijn de hoeksteen van de behandeling van urineweginfecties, maar doordat ze zo veel en herhaaldelijk gebruikt worden, kunnen bacteriën resistent worden tegen de gegeven antibiotica.

Antibioticaresistentie is wereldwijd een groeiend probleem. Er zijn legio voorbeelden van bacteriën waar geen antibiotica in tabletvorm meer werkzaam tegen zijn. Deze infecties kunnen dus alleen met antibiotica via een infuus behandeld worden. Naarmate de resistentie toeneemt, moeten steeds zwaardere antibiotica gegeven worden, wat gepaard gaat met meer bijwerkingen. En inmiddels zijn er ook bacteriën die resistent zijn voor álle bestaande antibiotica, ook in infuusvorm. Voor patiënten die met zo'n bacterie geïnfecteerd zijn bestaat nu geen goede behandeling.

Deze bovenstaande punten worden uitgebreider behandeld in de inleiding van dit proefschrift in **hoofdstuk 1**.

De oplossing van het probleem van antibioticaresistentie en de lijdensdruk die gepaard gaat met (herhaaldelijke) urineweginfecties vraagt om meer onderzoek. Het probleem daarmee is echter dat er in de wetenschappelijke literatuur geen consensus is over hoe urineweginfecties gedefinieerd moeten worden. Er bestaan wel onderzoeksdefinities van Europese en Amerikaanse instanties, maar die zijn onderling verschillend.

In **hoofdstuk 2** wordt een overzicht gepresenteerd van 47 studies naar de behandeling van urineweginfecties die tussen 2019 en 2022 zijn verschenen, waarbij we hebben gekeken hoe urineweginfecties in die studies gedefinieerd werden. Bijna elke studie bleek zijn eigen criteria en afkapwaarden te gebruiken. De bestaande onderzoeksdefinities werden nauwelijks gevolgd. Het aantonen van leukocyten in de urine was bijvoorbeeld slechts in 28% van de studies vereist en de aanwezigheid van bacteriën in een urinekweek in 55% van de studies.

Ook werden de verschillende soorten urineweginfecties op verschillende wijzen gedefinieerd. Met name de term gecompliceerde urineweginfectie leidt tot veel onduidelijkheid: sommige studies gebruiken de term voor elke urineweginfectie die zich niet beperkt tot de blaas. Andere studies gebruiken de term juist voor een urineweginfectie in een patiënt met onderliggende aandoeningen, onder andere van de urinewegen, die de kans op een ernstig beloop vergroten. Door deze verschillen is het lastig om studies met elkaar te vergelijken of op waarde te schatten.

Daarom hebben wij een standaard opgesteld voor de definities van urineweginfecties voor onderzoeksdoeleinden. Deze standaard is tot stand gekomen met behulp van een groep van 57 internationale experts van verschillende medische specialismen door middel van een zogenaamde Delphi-methode. Bij deze methode wordt op een gestructureerde manier in meerdere rondes tot een consensus gekomen, waarbij gebruik is gemaakt van vragenlijsten en fictieve patiëntscenario's. Dit leidde tot het opstellen van een referentiestandaard met 94% consensus. Deze standaard en de Delphi-methode staan beschreven in **hoofdstuk 3**.

Onze referentiestandaard wijkt op belangrijke punten af van de eerder genoemde standaarden. Er zijn nieuwe afkapwaarden voor het aantal leukocyten en bacteriën in de urine opgesteld. Daarnaast wordt de mate van zekerheid over de diagnose meegenomen in de standaard: we onderscheiden mogelijke (possible), waarschijnlijke (probable) en zekere (definite) urineweginfecties. Hiermee brengen we de onderzoeksdefinities dichterbij de klinische praktijk, waar vaak ook sprake is van enige onzekerheid.

Verder spreken we niet meer van gecompliceerde urineweginfecties, maar wordt een onderscheid gemaakt tussen urineweginfecties met en zonder systemische verschijnselen (zoals koorts of lage bloeddruk). Dit helpt ook om het onderzoek, bijvoorbeeld naar nieuwe antibiotica, beter aan te laten sluiten op de praktijk.

Tenslotte heeft onze referentiestandaard, in tegenstelling tot de eerdere standaarden, specifiek aandacht voor ouderen. Ouderen worden buitensporig veel getroffen door urineweginfecties. Niet alleen komen urineweginfecties vaker voor bij ouderen, maar ze hebben vaak ook een ernstiger beloop. Ook zijn urineweginfecties bij ouderen moeilijker te diagnosticeren. Het uitvragen van klachten van oudere patiënten kan moeilijker zijn bij dementie of andere geheugenstoornissen. Daarnaast kunnen de klachten van een urineweginfectie lijken op klachten van andere aandoeningen die veel bij oudere vrouwen voorkomen, zoals verzakking of vaginale droogte. Tenslotte zijn de diagnostische testen, zoals het bepalen van leukocyten in de urine, bij ouderen minder betrouwbaar. Daarom heeft onze referentiestandaard andere afkapwaarden voor ouderen.

Minder betrouwbare diagnostiek is een probleem, omdat een behandelaar ten onrechte kan concluderen dat een patiënt een urineweginfectie heeft, terwijl dat in werkelijkheid niet zo is. In dat geval krijgt iemand ten onrechte antibiotica, die niet nodig zijn maar wel bijwerkingen kunnen veroorzaken. Ook dragen onterecht voorgeschreven antibiotica bij aan het wereldwijde probleem van antibioticaresistentie.

De aanwezigheid van leukocyten in de urine vormt bij ouderen een minder betrouwbare test voor het vaststellen van een urineweginfectie, omdat bij ouderen soms ook bacteriën en leukocyten in de urine aanwezig kunnen zijn zónder dat er sprake is van een urineweginfectie. Dit wordt asymptomatische bacteriurie genoemd en het komt veel voor. Van de oudere vrouwen die in een verpleeghuis wonen heeft de helft asymptomatische bacteriurie. Dit behoeft geen behandeling, maar is dus op basis van de aanwezigheid van leukocyten in de urine niet goed te onderscheiden van een urineweginfectie.

Daarom hebben we in **hoofdstuk 4** gekeken of het onderscheid tussen urineweginfecties en asymptomatische bacteriurie wel gemaakt kan worden door te kijken naar het precieze aantal leukocyten in de urine. Daarbij hebben we gebruik gemaakt van geavanceerde manieren om het aantal leukocyten exact te bepalen. In deze studie hebben we 164 vrouwen van 65 jaar en ouder met en zonder urineweginfecties onderzocht uit huisartsenpraktijken, verpleeghuizen en ziekenhuizen. Een deel van de vrouwen zonder urineweginfecties had asymptomatische bacteriurie. We vonden dat vrouwen met een urineweginfectie veel meer leukocyten in de urine hadden dan vrouwen met asymptomatische bacteriurie. Op basis daarvan konden we concluderen dat de meest gangbare

afkapwaarde voor leukocyten in de urine van 10 per microliter veel te laag is. Wij vonden een optimale afkapwaarde van 264 leukocyten per microliter. Als die wordt aangehouden, verbetert de betrouwbaarheid van de test en zullen minder vaak ten onrechte urineweginfecties worden vastgesteld. Daarmee wordt ook voorkomen dat de daadwerkelijke oorzaak van de klachten gemist wordt. Deze hogere afkapwaarde hebben we ook opgenomen in de referentiestandaard van hoofdstuk 3.

Daarnaast hebben we in dezelfde groep vrouwen onderzocht of er andere mogelijke testen zijn voor het diagnosticeren van urineweginfecties. De resultaten van dat onderzoek staan beschreven in **hoofdstuk 5**. In dit onderzoek hebben we naar twaalf verschillende biomarkers in de urine gekeken. Dat zijn in het lichaam geproduceerde stoffen die gerelateerd zijn aan ontstekingsreacties en schade aan de urinewegen. Vijf daarvan konden goed het onderscheid maken tussen wel of geen urineweginfectie. Bij vrouwen met asymptomatische bacteriurie, bij wie het onderscheid het lastigste te maken is, bleken deze vijf biomarkers ook van aanvullende waarde bovenop het leukocytenaantal. Op basis van deze resultaten is nu een vervolgstudie opgezet in een diversere groep patiënten. Het doel is om deze biomarkers verder te ontwikkelen tot nieuwe testen die nog nauwkeuriger urineweginfecties kunnen diagnosticeren.

Betere diagnostiek van urineweginfecties kan helpen om onterechte behandelingen met antibiotica te voorkomen, wat tot minder bijwerkingen en minder antibioticaresistentie kan leiden. Maar dit helpt alleen mensen die geen urineweginfectie hebben. Patiënten mét een urineweginfectie hebben de antibiotica uiteraard wel degelijk nodig.

Daar komt bij dat urineweginfecties vaak terugkomen. Als er sprake is van drie of meer urineweginfecties per jaar, spreekt men van recidiverende urineweginfecties. Zoals eerder genoemd, gaan die gepaard met grote kosten en een verminderde kwaliteit van leven en dragen ze in belangrijke mate bij aan antibioticaresistentie.

Patiënten met recidiverende urineweginfecties krijgen soms een onderhoudsbehandeling met antibiotica om nieuwe infecties te voorkomen. Dit lukt helaas niet altijd, bijvoorbeeld doordat de patiënt ernstige bijwerkingen heeft of drager is van resistente bacteriën, en er geen antibiotica in tabletvorm meer gegeven kunnen worden. In het Leids Universitair Medisch Centrum worden dergelijke patiënten sinds meer dan tien jaar behandeld met blaasspoelingen met antibiotica. Hiervoor wordt via eenmalige urinekatheters een vloeistof met antibiotica in de



blaas achtergelaten. Patiënten worden hierin getraind zodat zij dit zelf thuis kunnen doen. Een voordeel van deze methode is dat de antibiotica alleen in de blaas werken en daardoor in theorie veel minder bijwerkingen veroorzaken dan antibiotica die systemisch (d.w.z. in het hele lichaam) werken.

Hoewel deze behandeling al geruime tijd wordt toegepast, is er nog maar weinig bekend over de effectiviteit en veiligheid op lange termijn. In **hoofdstuk 6** beschrijven wij onze ervaringen met deze blaasspoelingen. Vierenveertig patiënten die tussen 2013 en 2022 zijn behandeld zijn meegenomen in deze studie. Onder blaasspoelingen was het aantal recidief urineweginfecties 25% lager en waren er veel minder vaak systemische antibiotica nodig. Patiënten waren over het algemeen erg tevreden over de behandeling. Er werden geen complicaties en geen gevallen van blaaskanker gezien. Blaasspoelingen met antibiotica blijken dus veilig en effectief. Doordat ze alleen in de blaas werken en niet in de rest van het lichaam, hebben ze ook geen negatieve invloed op de darmflora, zoals systemisch werkende antibiotica dat wel hebben.

Het is bekend dat vrouwen met recidiverende urineweginfecties een slechtere kwaliteit darmflora hebben, waarschijnlijk veroorzaakt door de vele antibiotische behandelingen. Een slechte darmflora vergroot de kans op het ontstaan van multiresistente darmbacteriën: bacteriën die resistent zijn tegen meerdere soorten antibiotica. Patiënten die drager zijn van multiresistente bacteriën in hun darmflora hebben een grotere kans op ernstige infecties en overlijden. Als een dergelijke ernstige infectie optreedt, wordt deze opnieuw behandeld met antibiotica, wat weer bijdraagt aan een verdere verslechtering van de darmflora. Maar het is niet makkelijk om deze vicieuze cirkel te doorbreken en de darmflora te verbeteren. Eerdere studies hebben laten zien dat lokaal werkende antibiotica in de darm niet effectief zijn en het probleem mogelijk zelfs verergeren.

Een mogelijke behandeling is het vervangen van de darmflora door middel van een fecestransplantatie. Hierbij wordt de ontlasting van gezonde vrijwilligers gebruikt. Er is vooral ervaring met fecestransplantaties in de behandeling van darminfecties veroorzaakt door de bacterie *Clostridioides difficile*, maar nog niet zo veel bij het behandelen van dragerschap van multiresistente bacteriën. Dat laatste wordt behandeld in **hoofdstuk 7**. Dit is een overzicht van recente studies die gedaan zijn naar fecestransplantaties als behandeling van dragerschap. Wij vonden in de literatuur zeven kleine niet-gerandomiseerde studies en vijf patiëntbeschrijvingen, gepubliceerd sinds 2020. Na fecestransplantatie loste in 20 tot 90% van de gevallen

het dragerschap voor de multiresistente bacteriën op. Hoewel fecestransplantatie niet altijd het dragerschap oploste, werden er in sommige onderzoeken toch minder infecties met multiresistente bacteriën en minder urineweginfecties gezien. Mogelijk is een lichte verbetering in de darmflora al genoeg om deze patiënten tegen een infectie te beschermen. Om de precieze effectiviteit van fecestransplantaties vast te stellen, zijn betere onderzoeken nodig.

**Hoofdstuk 8** tenslotte bevat de algemene discussie van het proefschrift, waarin alle bovenstaande onderwerpen besproken worden en vooruitgekeken wordt naar toekomstige toepassingen en ontwikkelingen. Zo is de voorgestelde referentiestandaard van hoofdstuk 3 goed ontvangen door de onderzoekers binnen het gebied van de urineweginfecties, maar de tijd zal het leren of de referentiestandaard ook echt gevolgd gaat worden in toekomstige studies. We hebben aanleiding om te denken dat dat inderdaad het geval zal zijn, omdat onze referentiestandaard breder toepasbaar en meer up-to-date is dan de eerder genoemde onderzoeksdefinities. Verder dient onze standaard uiteraard geüpdatet te worden als er nieuwe diagnostische tests worden ontwikkeld.

Daarvoor hebben we al een eerste aanzet gedaan met het identificeren van vijf nieuwe biomarkers. Voordat deze in de dagelijkse praktijk gebruikt kunnen worden, is niet alleen meer onderzoek nodig in andere groepen patiënten, maar ook zullen deze biomarkers ontwikkeld moeten worden tot praktisch uitvoerbare testen. In ons onderzoek hebben we geavanceerde laboratoriumonderzoeken gebruikt om deze biomarkers te bepalen, maar dit is duur en tijdrovend en de apparaten die hiervoor nodig zijn, staan alleen in (grotere) ziekenhuizen. De meeste urineweginfecties worden juist gediagnosticeerd bij huisartsen en in verpleeghuizen. Er moeten dus eenvoudigere tests ontwikkeld worden, die gemakkelijk en snel kunnen worden uitgevoerd zonder dat er een laboratorium aan te pas komt. Voor het aantonen van leukocyten in de urine bestaan zulke tests al: de dipstick die de huisarts gebruikt om urineweginfecties vast te stellen. Deze dipstick is echter minder betrouwbaar, zoals we hebben aangetoond in hoofdstuk 4. Dat is dus ook iets om rekening mee te houden als de vijf nieuwe biomarkers die we gevonden hebben in de vorm van een dipstick ontwikkeld worden.

Tenslotte zijn in dit proefschrift behandelingen besproken voor recidiverende urineweginfecties en dragerschap van multiresistente bacteriën. Voor fecestransplantatie is nog niet aangetoond dat het herstellen van de darmflora ook leidt tot minder urineweginfecties, dus dit is iets waar verder onderzoek

naar gedaan moet worden. Voor zowel blaasspoelingen als fecestransplantaties geldt dat het belastende behandelingen zijn, wat een bredere toepassing van deze methoden in de weg staat. Hiervoor dienen eenvoudigere en minder ingrijpende toedieningswijzen ontwikkeld te worden.

Een deel van al deze ontwikkelingen en vervolgonderzoeken is al onderweg, waarvan we de komende jaren de resultaten zullen gaan zien. Alleen door innovaties in diagnostische testen en behandelmethoden voor urineweginfecties kan de ziektelast voor individuele patiënten worden verminderd en kan het gevaar van antibioticaresistentie voor onze samenleving worden ingeperkt.



