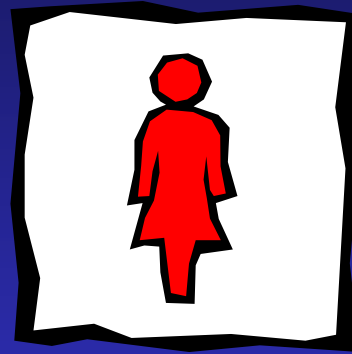


Richtlijn: Doelmatig gebruik van antibiotica bij urinaire infecties



- Cystitis zonder complicaties
- Gecompliceerde cystitis
- Acute pyelonefritis
- Gecompliceerde pyelonefritis
- Prostatitis

Cystitis bij de vrouw

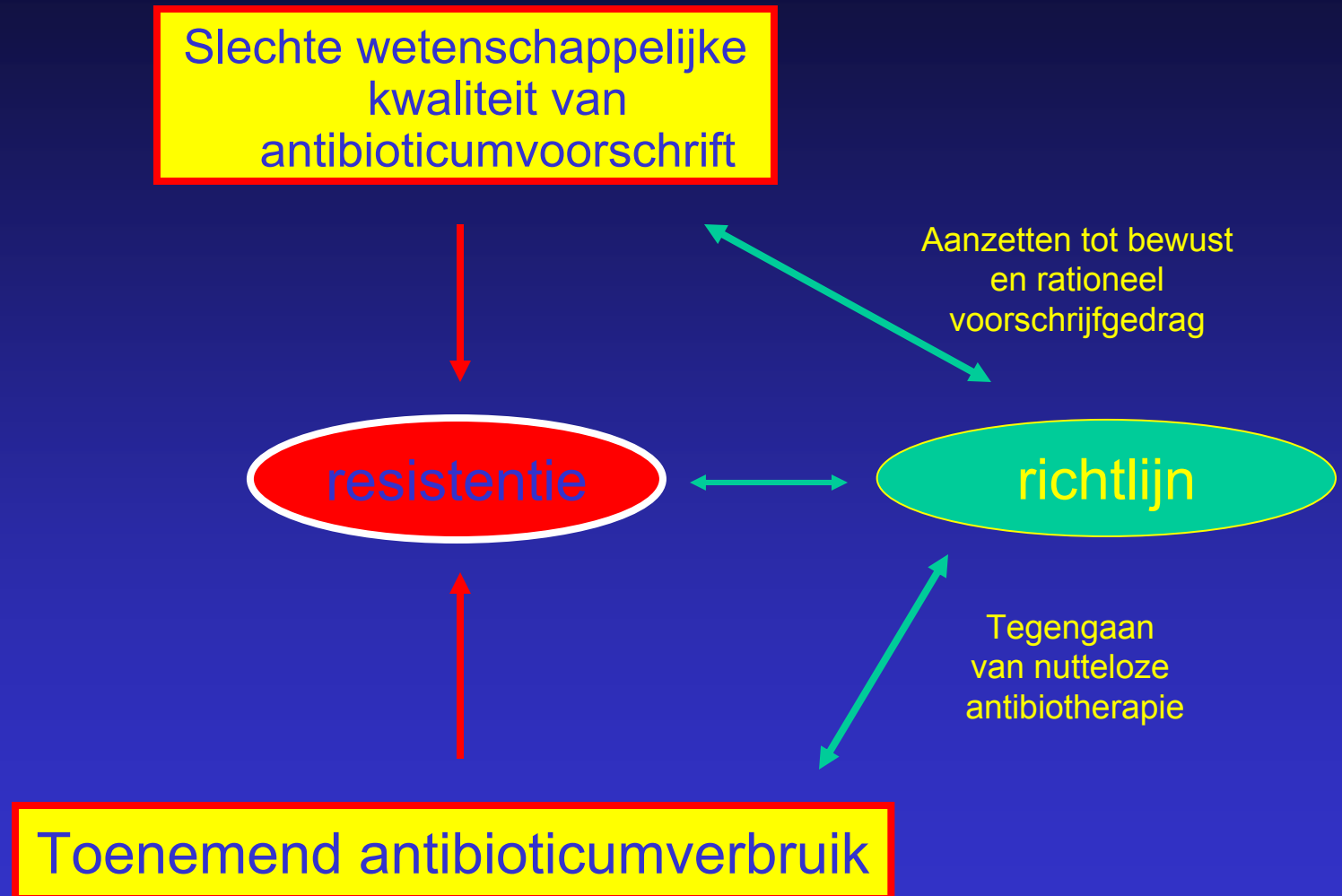


Aanbevelingen voor diagnose en
therapie van de ongecompliceerde
urinewegsinfectie bij de vrouw

Klinisch belang

- Hoge prevalentie in de ambulante praktijk
- Hogere prevalentie bij de vrouw omdat de urethra bij de vrouw veel korter is dan bij de man.
- Kwaliteit van de zorg verbeteren
- Toenemende resistentie van de verwekkers indijken

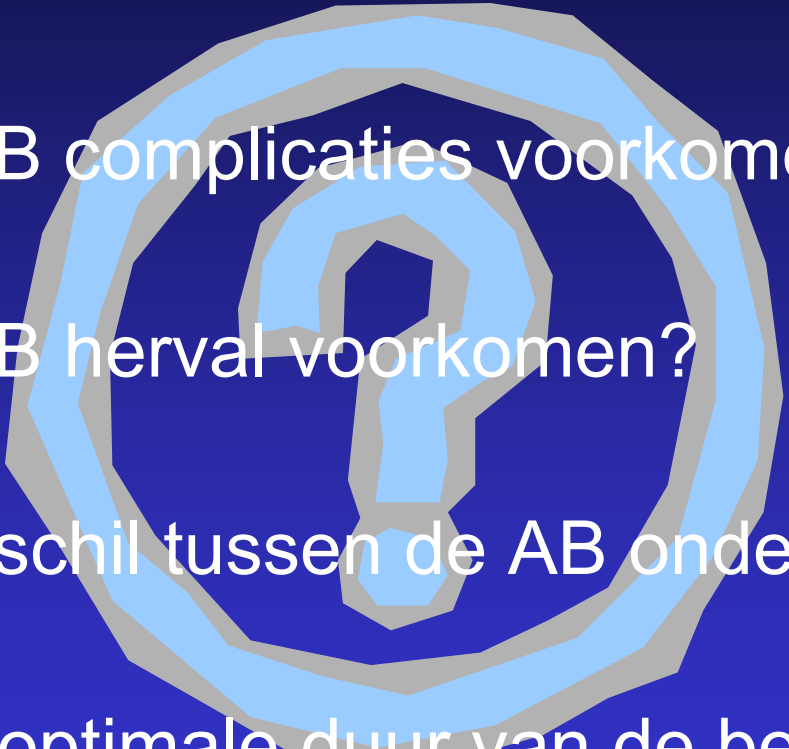
Waarom richtlijnen ?



Problemen bij behandeling

- Verwekker vaak niet gekend (geen antibiogram)
 - Empirische behandeling is de regel
 - therapie richten op de meest waarschijnlijke verwekkers op basis van het klinisch beeld
 - Rekening houden met het resistentiepatroon van de kiemen in de regio (gegevens zie hoofdstuk resistentie)
- Adequate duur van de therapie?
- Wanneer antibiotica gebruiken en wanneer niet?
 - Bijdrage tot de stapsgewijze beslissing tot al dan niet antibiotherapie.
- Welke antibiotica gebruiken?
 - Gebruik van de oudere antibiotica behouden om de nieuwere antibiotica te sparen ?

Vraagstelling

- Hebben AB een effect op het klinisch verloop?
 - Kunnen AB complicaties voorkomen?
 - Kunnen AB herval voorkomen?
 - Is een verschil tussen de AB onderling?
 - Wat is de optimale duur van de behandeling met AB?
- 

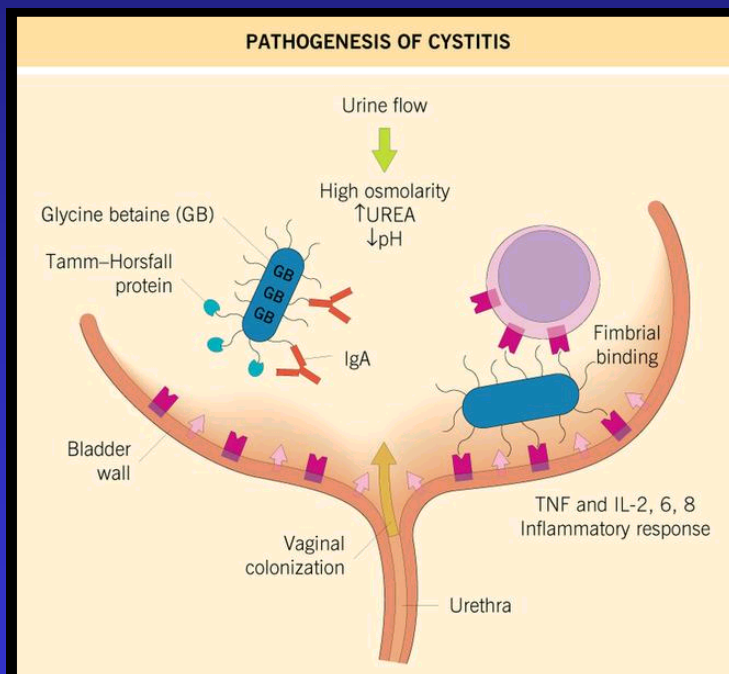
Beperking van de vraagstelling: Wanneer spreken we van ongecompliceerde urine­weginfecties?

- Kass - criterium voor urine­weginfectie: >100.000 CFU/mL
maar indien symptomatische bacteriurie: >100 CFU/mL
- Gezonde, volwassen, niet-zwangere vrouwen
- Andere mogelijke diagnoses uitgesloten
- Geen evidentie voor afwijkingen aan de urine­wegen
- Niet van toepassing op her­val binnen een periode van 3 maanden
- Geen factoren aanwezig die de kans op een opstijgende infectie verhogen

Cystitis: pathofysiologie en symptomatologie

Opstijgende infectie:

commensalen van de huid en de slijmvliezen dringen via urethra door Tot in de blaas, waar ze zich verder vermenigvuldigen.



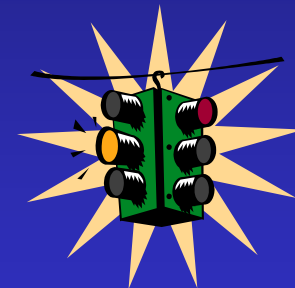
Symptomen:

- Pijnlijke mictie
- Moeilijker urineren
- Frequente mictie
- Dringendheid



Risicofactoren:

- vrouwen
- ouderen
- Te weinig drinken
- Toiletbezoek te lang uitstellen
- Omstandigheden die de inbreng van bacteriën bevorderen
- Onvolledige lediging van de blaas
- Atrofie van het urogenitaal slijmvlies
- Antibioticumgebruik



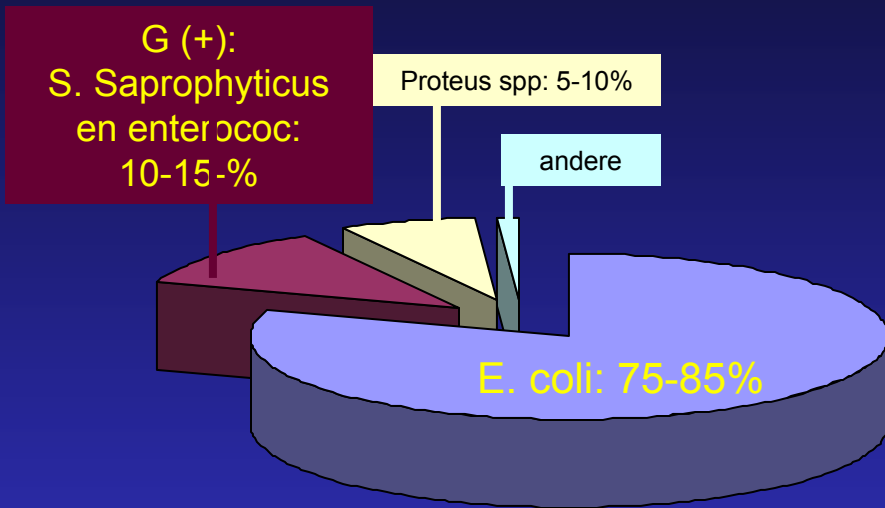
Cystitis: diagnose



- Anamnese
 - Symptomen?
 - Duur van de klachten: > 5 dagen en geleidelijk ontstaan van de klachten wijst in de richting van urethritis
- Klinisch onderzoek:
 - Vaak suprapubische drukpijn
- onderzoek op midstream-urine: Opsporen van:
 - Bacteriën: min. 100.000 CFU/(mL)₂ urine, (100 CFU/mL indien symptomatisch)
 - identificatie en antibiogram
 - witte bloedcellen: verhoogd
 - Urinesediment: verhoogd
 - Stick-methode: opsporen nitrieten, leucocyteneesterase, RBC.
 - Troebel uitzicht urine



Blaasontsteking: behandeling algemeen

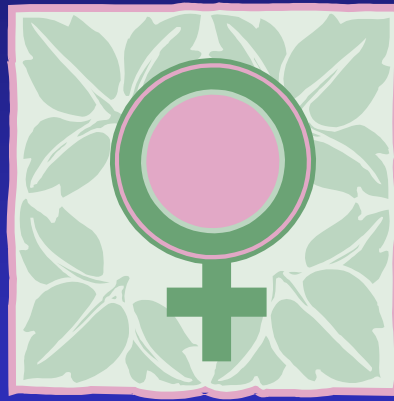


behandeling :

- Voldoende drinken (voldoende spoeling)
- Verhogen van de diurese ? geen evidentie !!
- Empirische antibiotherapie
- Gerichte antibiotherapie

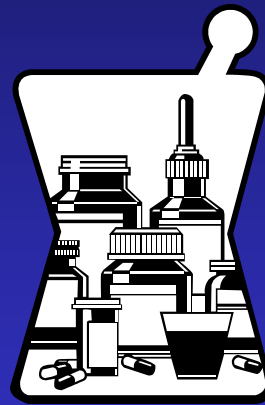


Gebruik van antibiotica in ongecompliceerde cystitis bij de vrouw



richtlijnen

Keuze van het antibioticum, dosis en toedieningschema



PK/PD ten dienste van de patiënt

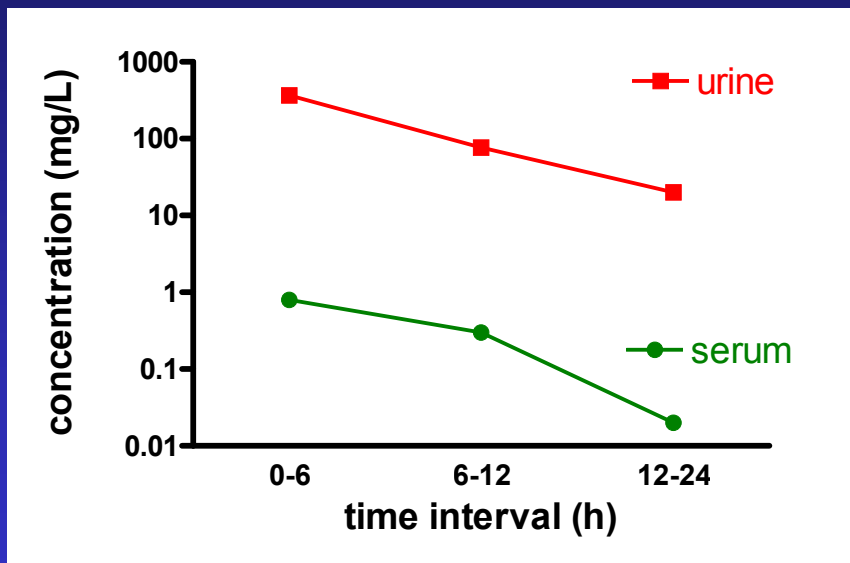
Het ideale antibioticum om een urineweginfectie te behandelen:

- Goede urinaire concentraties bereiken
- Meest voorkomende bacteriën elimineren zonder de vaginale en intestinale flora te veel te beïnvloeden
- Zo weinig mogelijk ongewenste effecten
- Kostprijs speelt ook mee

Vraag: moeten bepaalde antibiotica niet voorbehouden blijven voor gecompliceerde infecties gezien de resistentieproblematiek ?

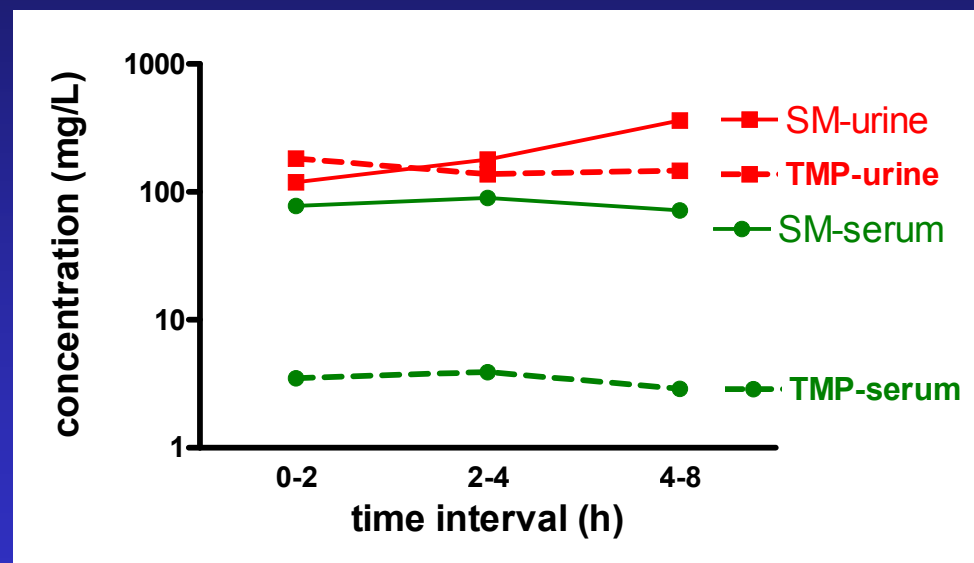
We zijn op zoek naar antibiotica die zich in de urine concentreren ...

ciprofloxacin, 500 mg po



PK data: Boy et al, Int J Antimicrob Agents.
2004 23 Suppl 1:S6-16

cotrimoxazole, 160/800 mg po



PK data: Tartaglione et al, Antimicrob Agents Chemother.
1988 32 : 1640-1643

Wat weten we van PK/PD in urine ?



Bijna niets !

- Geen correlatie tussen C_{max} in serum en genezing
Preston et al, JAMA. 1998 Jan 14;279(2):125-9.
- Voor chinolonen is er zeker een hoge AUC / MIC in urine nodig
(chinolone activiteit is inderdaad verminderd als pH van urine zuur is)
maar herinner dat urinaire AUC hoger dan in plasma zijn



Eerste keuze

Nitrofurantoïne



- *E. coli*, enterococ en *S. saprophyticus* zeer gevoelig
- Weinig resistentie
- Goed verdragen
- Beïnvloed de intestinale flora weinig
- Goedkoop

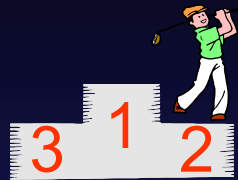


- Intrinsieke resistentie *Proteus* spp en *Klebsiella* spp
- Verminderde efficiëntie bij nierinsufficiëntie en bij alkalische urine

Trimethoprim

- Even efficiënt dan de combinatie cotrimoxazole maar minder neveneffecten

- Toenemende resistentie in andere landen.



Tweede keuze

Co-trimoxazole



- Goede klinische effectiviteit
- Goedkoop



- Groeiende resistentie (momenteel 30%)
- Meer neveneffecten (vnl. Dermatologisch en gastro-intestinaal)

Fluorochinolonen

- Zeer efficiënt
- Bactericide

- te brede spectrum
- aangezien risico op resistentie-ontwikkeling: te reserveren voor gecompliceerde urineweginfecties.
- DUUR

Fosfomycine

- te brede spectrum
- *S. saprophyticus* vertoont intrinsieke resistentie
- Snelle selectie van resistente mutanten
- Weinig klinische studies



Derde keuze

beta-lactams



- Traag bactericide
- Bruikbaar bij zwangerschap

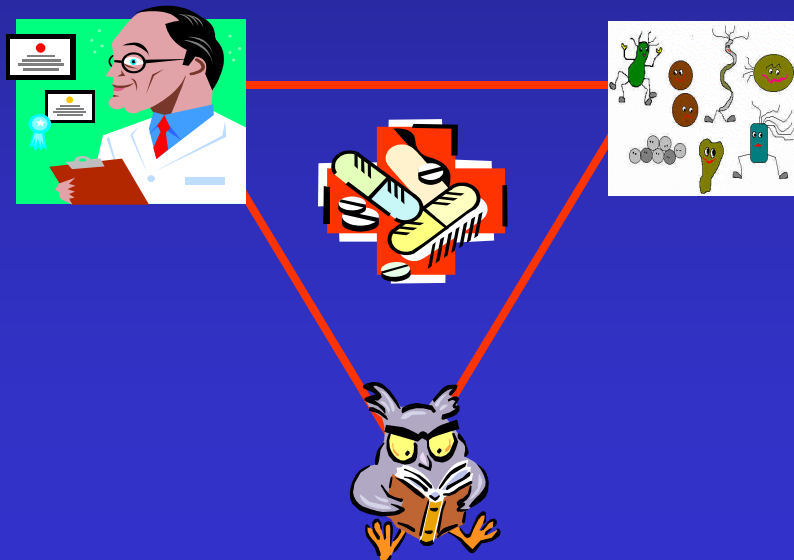


-
- Hoog risico op resistentie
 - Slechte tolerantie (amoxi-clav)

Empirische therapie

Wat is empirische therapie?

- Zonder antibiogram
- Op basis van het klinisch voorkomen
- Rekening houdend met mogelijke verwekkers en hun resistentieprofiel



Welke antibiotica?

- Bij éénmalige infectie
 - Nitrofurantoïne 100 mg 3x/dag
 - OF
 - Trimethoprim 300 mg 1x/dag
- Bij recidief infectie
 - Switch naar het andere eerste keuze middel

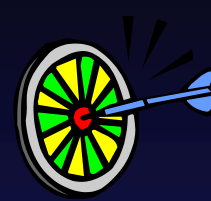
(kans op resistentieontwikkeling tegen het reeds gebruikte antibioticum)



Duur van de therapie

- Eerste keuze: behandeling gedurende 3 dagen
 - Efficiënter dan ééndaagse behandeling
 - Even efficiënt dan 7-daagse behandeling*
 - Andere voordelen ten opzichte van 7-daagse behandeling:
 - Betere compliance
 - Goedkoper
 - Minder neveneffecten
 - Tweede keuze: ééndaagse behandeling ("minute")
 - Minder efficiënt
 - Meer succesvol bij co-trimoxazole en fluoroquinolonen dan bij β -lactams.
 - Afgeraden bij
 - Ouderen
 - Diabetes
 - Zwangerschap
 - Symptomen > 5 dagen
 - Infectie gedurende de 6 voorafgaande weken
- * voor nitrofurantoïnen: steeds 7 dagen behandelen

Gerichte therapie



- Bij meer dan twee recidieven binnen de twee maand: Antibioogram uitvoeren.
- Start gerichte therapie op basis van antibiogram
- Probeer chinolonen te reserveren voor gecompliceerde infecties omdat ze daar vaak enige perorale alternatief zijn.



- amoxicilline: hoge resistentie. Antibioogram nodig.
- Amoxiclav: te breed spectrum, slechte tolerantie
- Cefuroxime axetil: te breed spectrum

Profylactische behandeling



Wanneer?

- indien meer dan 3 urineweginfecties per jaar of
- meer dan 2 urineweginfecties per 6 maanden

Waarom?

- PREVENTIE van recidief

Hoe?

- Nitrofurantoïne 50-100 mg/dag
- OF
- Trimethoprim-sulfamethoxazol 1 à 2 tabletten/dag

Hoelang?

- Minstens 6 maanden

Cystitis met complicaties

Wat?

- Infectie tot in de nier of bij de man tot in de prostaat
- Urineweginfectie bij risicopersonen sowieso als gecompliceerd beschouwd.
- Risicopersonen:
 - Mannen
 - Kinderen
 - Ouderen
 - Zwangere vrouwen
 - Urinaire catheder

Hoe?

- Veel breder spectrum van mogelijke verwekkers:
 - o.a. Proteus spp, Klebsiella, Pseudomonas, Serratia, Enterococcen, Staphylococcen, fungi
- Hogere kans op resistentie dan bij niet-gecompliceerde cystitis.
- Steeds urinekweek uitvoeren
- Onmiddelijk antibioticum

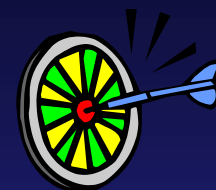
Keuze van het antibioticum:

Empirische therapie:
enkel in geval van
klinisch ernstige
presentatie



- Breed spectrum antibioticum
- Eerste keuze: fluoroquinolone
 - Breed spectrum
 - Hoge concentratie in de urine en het urinair stelsel

Gerichte therapie



- In functie van de resultaten van het antibiogram
- Antibioticum met zo smal mogelijk spectrum kiezen



Behandelingsduur:
7 tot 14 dagen

Bijzondere patiëntengroepen

Zwangere vrouwen



- Symptomatische EN asymptomatische bacteriurie **behandelen** met antibiotica.
- Keuze in functie van **veiligheidsprofiel van het antibioticum** bij zwangerschap
 - ➔ 2e trimester – begin 3e trimester: nitrofuranen
 - ➔ 1e trimester – einde 3e trimester: ampicillin of erythomycin, indien nodig: amoxicillin + clavulaanzuur
 - ➔ penicilline allergie: cephalosporine of erythomycine

Ouderen



- **Enkel symptomatische bacteriurie** behandelen

Community acquired acute pyelonefritis



Symptomen

- (ril)koorts
- Frequente mictie
- Pijnlijke mictie



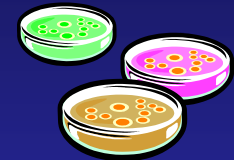
- Moeilijk wateren
- Meestal lendenpijn
- Zeker lendenslagpijn

Diagnose

- Symptomen



- Urinekweek



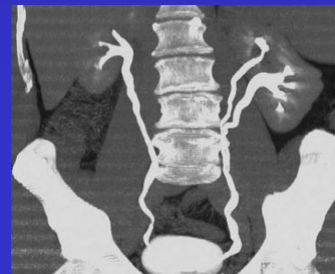
- Bloedkweek



- Beeldvorming
 - Verwickelingen?

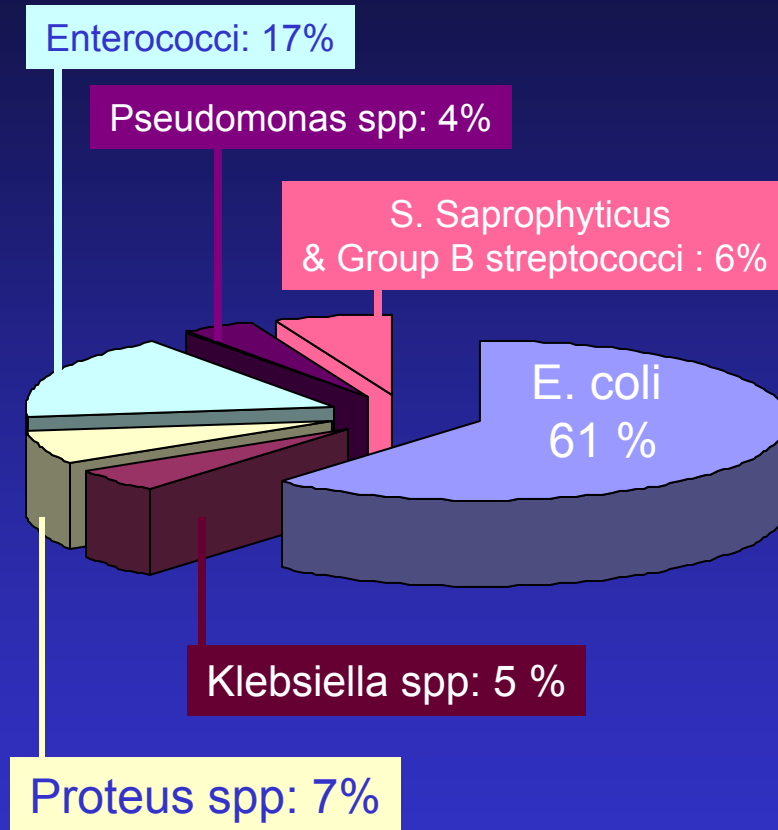
- Obstructie
- Stuwing

abces?



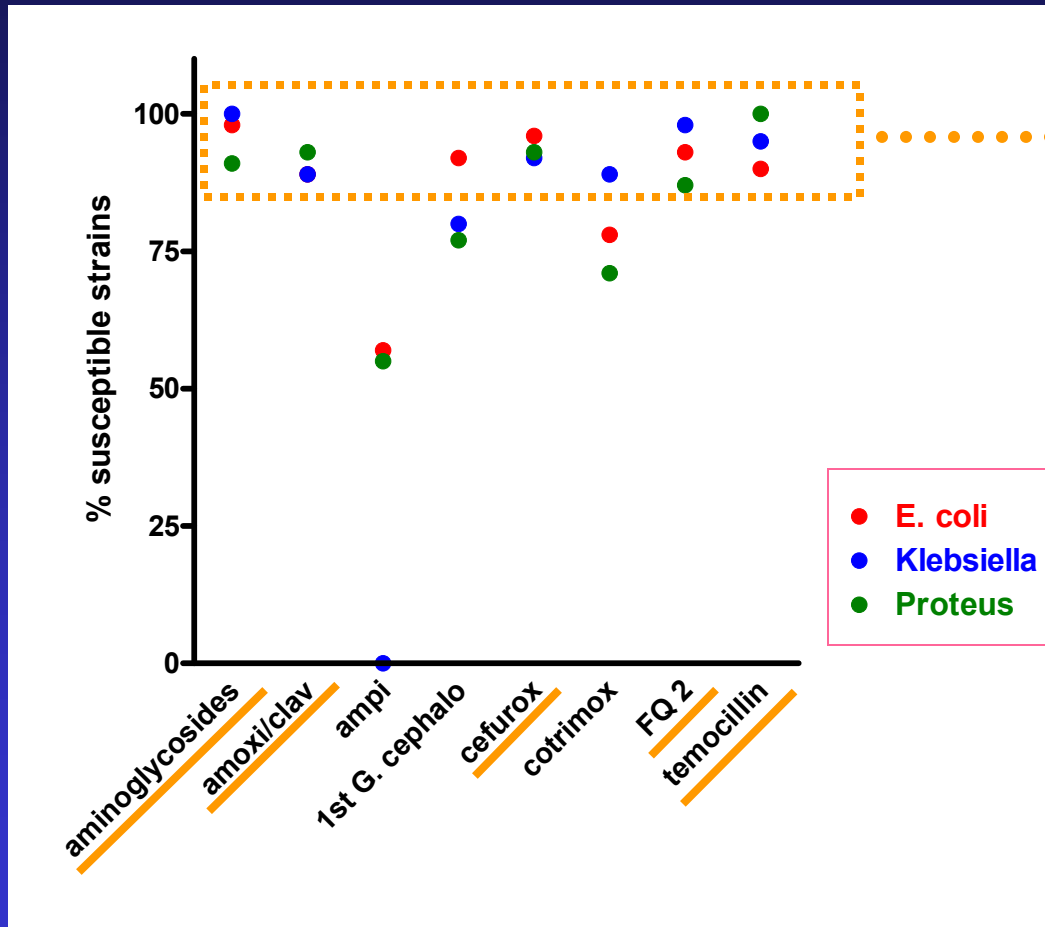
Radiology rounds
volume 1 issue 6
november 2003 Janet
Cochrane Miller

Etiologie



Belgian survey, 2000

Microbiologie : huidige resistentie in België

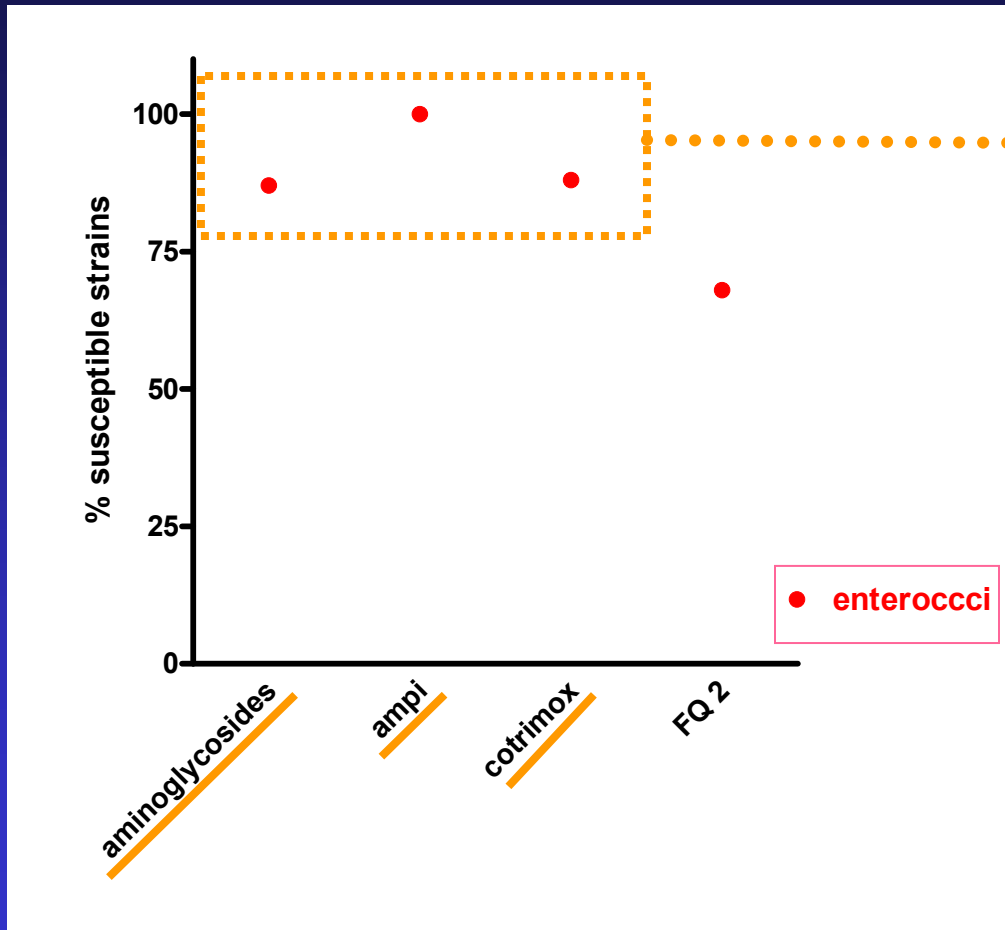


Resistentie niet frequent

De ondergestreepte antibiotica kunnen voor empirische behandeling gebruikt worden

Data: BAPCOC report, 2002

Microbiologie : huidige resistentie in België



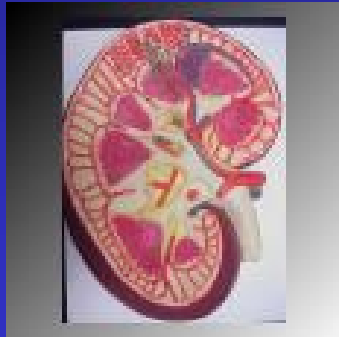
Resistentie niet frequent

De ondergestreepte antibiotica kunnen voor empirische behandeling gebruikt worden

Data: BAPCOC report, 2002

richtlijn

Wat is de meest gepaste antibioticumtherapie voor een patiënt met acute pyelonefritis?



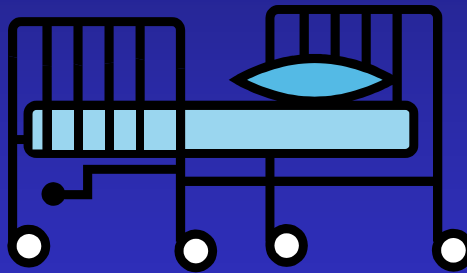
Antibioticumtherapie in acute pyelonefritis bij immunocompetente, niet-zwangere vrouwen

Milde pyelonefritis

- Empirische therapie
 - Eerste keuze:
 - **Oraal fluorochinolone in monotherapie**
 - **Ambulante behandeling mogelijk indien:**
 - Patiënt perorale medicatie kan nemen
 - Geen ernstige sepsis
 - Geen nierinsufficiëntie
 - Geen eerste generatie fluorochinolone o.w.v. lage serumconcentraties
 - Geen associatie van aminoglycoside tenzij bij ernstige sepsis
 - Geen ampicilline of eerste generatie cefalosporines (of co-trimoxazole) o.w.v. resistentiepatroon in België
 - Indien contra-indicatie voor fluorochinolonen:
 - amoxicilline-clavulaanzuur
 - tweede generatie cefalosporinen
 - temocilline

Ernstige pyelonefritis

Hospitalisatie vereist



Keuze van het antibioticum

- Empirische therapie



- **Eerste keuze:**

- Fluorochinolone
 - Initieel parenterale therapie
 - Switch IV-per os en ambulante behandeling: zie volgende dia

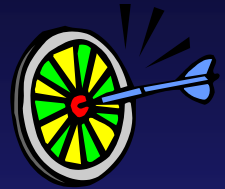
- **Alternatieven:**

- Temocilline
 - Tweede generatie cefalosporine
 - Amoxicilline-clavulaanzuur

- Enkel in geval van septische shock:

- Associatie van aminoglycoside aan cephalo-2 of amoxiclav

- Gerichte therapie



- Op basis van de urinecultuur met antibiogram

- **Eerste keuze:**

- Fluorochinolone
 - Cotrimoxazole
 - Enkel indien enterococ:
 - amoxicilline
 - ampicilline
 - Eventueel in combinatie met aminoglycoside

- **Ambulante behandeling:** zie volgende dia

Switch IV-per os en ambulante behandeling

- Op basis van:
 - Klinische verbetering (geen symptomen en koorts meer)
 - Het antibiogram van de urinecultuur
 - Indien mogelijk na 24-48 uur
 - Patiënt die perorale medicatie kan nemen komt in aanmerking voor **ambulante behandeling** indien:
 - Geen ernstige sepsis
 - Geen nierinsufficiëntie
 - Patiënten die niet beter worden na 48-72 uur ambulante behandeling op basis van de urinecultuur en het initiële antibioticum overschakelen op:
 - Parenteraal fluoroquinolone of
 - Één van de alternatieven

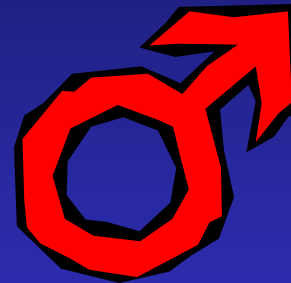
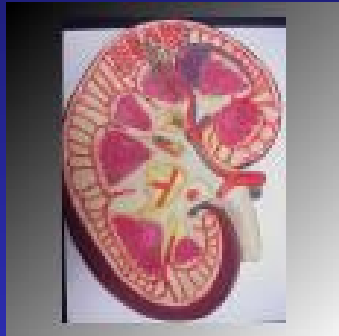
behandelingsschema

Antibiotica	duur	dosis
Ciprofloxacine	7 – 14 dagen*	250-500 mg X 2, po
Levofloxacine		200-400 mg X 2, IV
Ofloxacine		250-500 mg X1, po of IV
		200-400 mg X1, po of IV
Amoxi-clav	14 dagen	500 mg X 3, po
		1 g X 4, IV
Cefuroxime		500 mg X 2, po
		750 mg – 1.5 g X 3, IV
Temocilline		1 g X 2, IV
Cotrimoxazole		160/800 mg X2, po of IV
Ampicilline		1 g X 4, IV
Amoxicilline	400 mg X 3 of X 4, po	

* 7 dagen: milde infectie; 14 dagen: ernstige infectie

BAPCOC guidelines, 2002

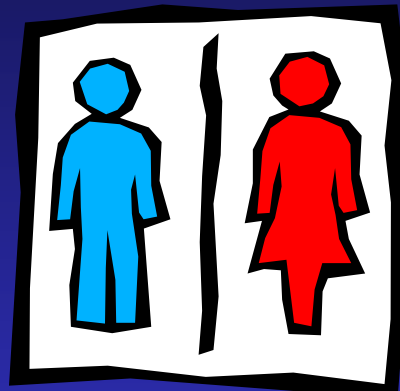
richtlijn



Antibioticumtherapie in acute pyelonefritis bij mannen zonder prostatitis of urinewegobstructie

Toedieningsschema en duur

- Zelfde schema als voor gezonde vrouwen



- DUUR: 14 DAGEN (grotere kans op herval)



richtlijn

Antibioticumtherapie in acute pyelonefritis bij zwangere vrouwen



B. Peebles, The pregnancy

Keuze van het antibioticum

- Toegelaten

- Nitrofurantoïne
- Cefalosporines
- Amoxicilline
- Cotrimoxazole (foliumzuur-antagonistische activiteit minimaal gezien korte behandeling aan de aanbevolen dosis.)

- Niet toegelaten

- Fluorochinolonen
- Cotrimoxazole gedurende de laatste weken van de zwangerschap (risico op hyperbilirubinemie en kernicterus bij de neonatus)
- Fosfomycine (te vermijden gedurende de eerste 3 maanden)

Keuze van het antibioticum

- Empirische therapie



- Eerste keuze:

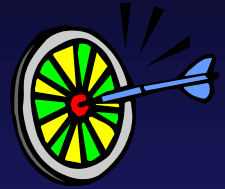
- Parenteraal ceftriaxone
 - Parenteraal cefazoline (goedkoper **MAAR** smal spectrum !)

- Tweede keuze:

- Parenteraal cefuroxime
 - Amoxicilline-clavulaanzuur
 - Aztreonam **bij penicilline allergie**

- **Geén chinolonen bij zwangerschap (FDA safety categories)**

- Gerichte therapie

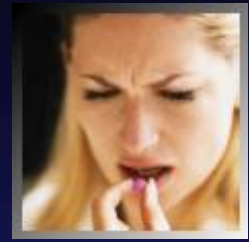


- Op basis van antibiogram
 - Op basis van veiligheidsprofiel bij zwangerschap

behandelingsschema

Antibiotica	duur	dosis
Cefazoline	10-14 dagen	1 g X 3 of X 4 , IV
Ceftriaxone	↓	1 g X 2 (dag 1), 1 g X 1, IV of IM
Cefuroxime		0.75 g – 1.5 g X 3, IV
Amoxi/clav		1 g X 4

Per os-IV switch



- Kort ziekenhuisverblijf aangeraden
- Switch indien: Klinische verbetering
 - Geen ernstige sepsis
 - Geen andere aandoeningen
 - Geen vroegtijdige bevalling
- Switch op basis van antibiogram en veiligheidsprofiel van het antibioticum bij zwangerschap
- Orale behandeling kan thuis indien:
 - Vroeg stadium van de zwangerschap
 - Geen ernstige sepsis
 - Geen andere aandoeningen
 - Geen voortijdige bevalling
- Liefst tweede generatie cefalosporine: oraal cefuroxime

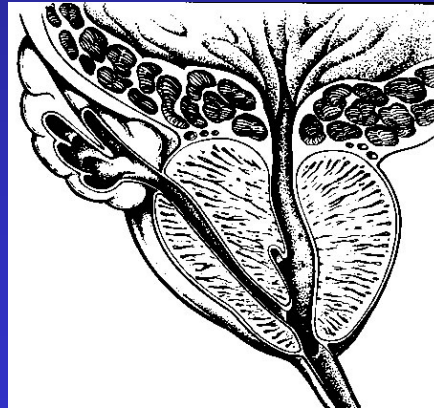
Prostatis : fysiopathologie

- Geen zekerheid over manier waarop bacteriën de prostaat bereiken



- Hematogeen?
- Opstijgende infectie vanaf de urethra?
- Lymfatische verspreiding vanuit rectum?
- Reflux van geïnfecteerde urine?
- Urethrale instrumentatie en prostaatchirurgie geven verhoogde kans.
- Seksuele betrekkingen rol in fysiopathologie

prostatitis



Acute prostatitis

Etiologie

- Gram negatieve darmbacteriën: o.a. *E. coli*
- (*N. gonorrhoeae*)
- *P. aeruginosa*

Fysiopathologie

- Ontsteking van (een gedeelte van) de prostaat
- Diffuus oedeem
- Hyperemie van het stroma
- Soms microabcessen die kunnen leiden tot klinisch zichtbare ettercollecties

Symptomatologie

- Lokale warmte en zwelling
- Gevoelige prostaat
- Hoge koorts en rillingen
- Perineale pijn
- Rugpijn
- Symptomen van urineweginfectie
- Soms urineretentie door obstructie
- bacteriurie

Diagnose

- Cultuur van midstream urine met gramkleuring

Acute prostatitis : behandeling

Eerste keuze:

- Fluoroquinolonen
 - Ciprofloxacin indien kans op *P. aeruginosa*, 500 mg X 2 po

Tweede keuze:

- Cotrimoxazole, 800/160 mg X 2 po

Alternatieven:

- Cefalosporines (cefuroxime)
- Amoxicilline + clavulaanzuur

Minimal duur : 2 weken, vaak 4 weken

(preventie van chronische infectie)

concentratie van ciprofloxacin in prostaatvocht

ratio prostaatvocht/plasma*		
Prostatic fluid	0.23	> MIC enterobacteriaceae < MIC <i>P. aeruginosa</i>
Ejaculate	8.4	
Seminal fluid	7.7	> MIC enterobacteriaceae > MIC <i>P. aeruginosa</i>

* Eenheidsdosis van 750 mg



Hoge dosis en
langdurige behandeling
nodig

Chronische prostatitis

Etiologie

- *E. coli* (80%)
- *Klebsiella*
- *Enterobacter*
- *P. mirabilis*
- *Enterococci*
- *Candida*
- *Blastomyces dermatitidis*
- *Histoplasma capsulatum*
- *Mycobacteriae*
- *Cryptococcus neoformans*

Fysiopathologie

- Meestal niet voorafgegaan door acute prostatitis
- Weinig prostaatgebonden symptomen
- Prostaat is enkel plaats van low grade infection
- Focale niet-acute ontsteking
- Kan aanleiding geven tot acute cystitis of pyelonefritis

Chronische prostatitis



Symptomatologie

- Vaak asymptomatisch
- Perineale gevoeligheid
- Lage rugpijn
- Herhaaldelijk acute urineweginfecties
- Lichte koorst
- Dysurie



Diagnose

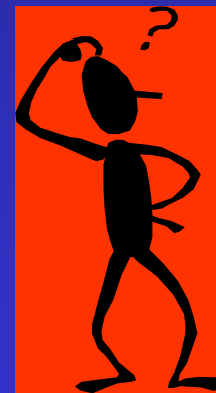
- Simultane kwantitatieve culturen van:
 - Urethrale urine
 - Midstream urine
 - Prostaatsecreties bekomen door massage
 - Urine na massage
- Culturen direct na de collectie uitvoeren!
- Eventuele bacteriurie eerst behandelen alvorens cultuur voor prostatitis uit te voeren

Chronische prostatitis: behandeling

Problemen:

- Weinig antibiotica penetreren goed in de niet ontstoken prostaat.
- Infectiehaard kan bestaan uit kleine calculi of abcessen die sowieso moeilijk te behandelen zijn.
- Hierdoor hoge kans op herhaalde urineweginfecties

→ MOEILIJK TE BEHANDELEN



Chronische prostatitis: behandeling

Primair antibiotica

- Enkel lipofiele en basische moleculen penetreren in het zure milieu van de prostaat:

– Goed bij:

- Fluorochinolonen van de tweede generatie (ciprofloxacin: 500 mg 2X/dag): 30 dagen
- Trimethoprim (800/160 mg 2x/dag): 3 maanden
- Macroliden (maar spectrum niet

– Slecht bij:

- penicillines
- cefalosporines
- tetracyclines
- nitrofurantoïne
- vancomycine



Chronische prostatitis: behandeling

Secundair chirurgie :



- Partiële **transurethrale prostatectomie**: geeft alleen genezing als geïnfecteerd weefsel verwijderd wordt
 - 1/3 van de patiënten wordt hierdoor genezen
- **Radicale transurethrale prostatectomie**: geneest hoger percentage
- **Complete prostatectomie**: gecontraïndiceerd