

Richtlijn Cystitis bij de vrouw

herziening 2016

Heytens Stefan, Delvaux Nicolas, Christiaens Thierry, De Sutter An

In opdracht van de EBMPacticeNet Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen
Eerste Lijn

Gevalideerde versie: oktober 2016

EBM *PracticeNet*
Werkgroep
ontwikkeling
richtlijnen
eerste lijn



Inbreng van de patiënt en afweging door de huisarts

Richtlijnen voor goede medische praktijk zijn richtinggevend als ondersteuning en bieden een houvast bij het nemen van diagnostische of therapeutische beslissingen in de huisartsengeneeskunde. Zij vatten voor de huisarts samen wat voor de gemiddelde patiënt wetenschappelijk gezien het beste beleid is. Daarnaast is er de context van de patiënt, die een gelijkwaardige partner is bij het nemen van beslissingen. Daarom verheldert de huisarts de vraag van de patiënt door een gepaste communicatie en geeft informatie over alle aspecten van de mogelijke beleidsopties. Het kan dus voorkomen dat huisarts en patiënt samen verantwoord en beredeneerd een andere beste keuze maken. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijnen aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld.

Inhoud

Inleiding	6
Doel van de richtlijn	6
Situering/motivatie	6
Patiëntenpopulatie	6
Epidemiologie	7
Begrippen	7
Ongecompliceerde urineweginfectie	7
Gecompliceerde urineweginfectie	8
Acute pyelonefritis	8
Asymptomatische bacteriurie	8
'Colony Forming Units'	8
Recidiverende urineweginfecties	8
Urineweginfecties bij risicopatiënten	9
Etiologie	9
Pathogenese	9
Pathogenen	9
Wat is de invloed van urineweginfecties op de levenskwaliteit van vrouwen?	10
Referenties	10
Wat zijn de risicofactoren voor het ontstaan van cystitis bij de vrouw?	11
Aanbeveling	11
Toelichting	11
Basis voor de aanbeveling	11
Voorgeschiedenis van cystitis	11
Coïtus	11
Diabetes	12
Urine-incontinentie	12
Referenties	12
Welke klachten bevragen bij vermoeden van cystitis bij de vrouw?	14
Aanbeveling	14
Toelichting	14
Basis voor de aanbeveling	14
Referenties	15
Welk klinisch onderzoek verrichten bij vermoeden van cystitis?	17

Aanbeveling	17
Toelichting	17
Basis voor de aanbeveling.....	17
Referenties	18
Welk technische onderzoeken verrichten bij vermoeden van cystitis?	19
Aanbeveling	19
Toelichting	19
Bekomen van een staal.....	19
Hoge voorafkans	20
Minder hoge voorafkans	20
Aanvullend onderzoek	20
Aanvullend onderzoek bij vrouwen met diabetes	21
Basis voor de aanbeveling.....	22
Nitrietest.....	22
Leukocytensterase (LE)	23
Erythrocytentest.....	23
Combinaties.....	23
Conclusie m.b.t. dipsticks	23
Dipslide	24
Urineanalyse.....	24
Telkamer	25
Urinecultuur of urinekweek	25
Referenties.....	25
Welke niet-medicamenteuze behandeling(en) zijn aangewezen bij een acute cystitis bij de vrouw?	27
Aanbeveling	27
Toelichting	27
Basis voor de aanbeveling.....	27
Veenbesproducten.....	27
Referenties	27
Welke medicamenteuze behandeling(en) zijn werkzaam in de behandeling van een acute cystitis bij de vrouw?	28
Beleid bij acute cystitis	28
Aanbeveling	28
Toelichting	28
Basis voor de aanbeveling	29

Antimicrobiële behandeling	30
Aanbeveling	30
Toelichting	30
Basis voor de aanbeveling	30
Referenties	34
Welke preventieve behandelingen zijn aangewezen bij recidiverende cystitis bij de vrouw?	36
Niet-antimicrobiële behandeling van recidiverende cystitis.....	36
Aanbeveling	36
Toelichting	36
Basis voor de aanbeveling	37
Antimicrobiële behandeling bij recidiverende infecties	38
Aanbeveling	38
Toelichting	39
Basis voor de aanbeveling	40
Referenties	42
Welke follow-up bij vrouwen met een acute cystitis?	43
Aanbeveling	43
Toelichting	43
Wanneer moet een patiënt de arts raadplegen bij een afwachtend beleid? ...	43
Controle na behandeling.....	43
Pyelonefritis.....	44
Basis voor de aanbeveling.....	44
Herevaluatie.....	44
Risicofactoren	44
Referenties	45
Informatie voor en betrokkenheid van de patiënt	46
Hulpmiddelen voor de huisarts.....	46
Elementen voor de evaluatie	46
Kwaliteitsindicator 1	46
Rationale	46
Kwaliteitsindicator 2	46
Rationale	46
Randvoorwaarden	48
Researchagenda	48
Economische beschouwingen	48

Totstandkoming	49
Auteurs en belangenvermenging.....	49
Methodologie en literatuuronderzoek	49
Klinische vragen.....	50
Literatuuronderzoek en beoordeling van de literatuur	50
Graden van aanbeveling (GRADE)	51
Expertronde	52
Validatie	52
Updating	52

Inleiding

Deze richtlijn is een herziening van de Domus Medica-richtlijn Cystitis bij de vrouw ¹ uit 2001 met opvolgrapporten in 2003 en 2006. Ze is een adaptatie van de Standaard 'Urineweginfecties' ² van het Nederlands HuisartsenGenootschap (NHG) en de richtlijn van het Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 'Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults' ³.

Doel van de richtlijn

Deze richtlijn formuleert aanbevelingen voor de huisarts met betrekking tot de diagnostiek en het beleid bij ongecompliceerde urineweginfecties bij de vrouw en bij urineweginfecties bij vrouwen met diabetes. Recidiverende urineweginfecties bij de vrouw vormen een specifieke situatie. Daarom geeft deze richtlijn ook aanbevelingen over de profylactische behandeling ervan. Gecompliceerde urineweginfecties, urineweginfecties bij mannen of urineweginfecties bij risicopatiënten, onder wie zwangere vrouwen, vallen buiten het bestek van deze richtlijn.

Situering/motivatie

Wat de diagnostiek van ongecompliceerde urineweginfecties betreft, blijken uit de recente wetenschappelijke literatuur enkele noemenswaardige verschillen tegenover de vorige richtlijn. Zo wordt in het beleid meer de nadruk gelegd op 'shared decision making' met een goed geïnformeerde patiënt.

Recidiverende urineweginfecties vormen een speciale, maar vaak voorkomende groep. De aanbeveling i.v.m. de profylactische behandeling ervan is gewijzigd.

Patiëntenpopulatie

Deze richtlijn is van toepassing op niet-zwangere en niet-geïnstitutionaliseerde vrouwen vanaf de leeftijd van 12 jaar die de huisarts raadplegen met klachten die kunnen wijzen op een urineweginfectie.

Een *ongecompliceerde urineweginfectie* of *cystitis* is per definitie een lage urineweginfectie bij een niet-zwangere volwassen vrouw. *Recidiverende urineweginfecties* bij de vrouw vormen een aparte groep, die een specifieke aanpak vereist.

De term *gecompliceerde urineweginfectie* (zie begrippen) wordt voorbehouden voor infecties van het pyelum, de prostaat of urinaire infecties met sepsis. Er zijn ook bijzondere groepen patiënten die we als *risicogroepen* (zie begrippen) omschrijven. Een urineweginfectie bij deze groep patiënten hoeft niet per definitie een

¹ Christiaens T, Callewaert L, De Sutter A, Van ROYEN P. WVVH-Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Cystitis bij de vrouw. Huisarts Nu 2000;29:282-97. Eerste opvolgrapport november 2003; Tweede opvolgrapport november 2006 (KCE).

² Van Pinxteren B, Knottnerus BJ, Geerlings SE, et al. NHG-standaard Urineweginfecties (derde herziening). Huisarts Wet 2013;56(6):270-80.

³ SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults (SIGN CPG 88) [Internet]. 2012. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/88/index.html>

gecompliceerd verloop te hebben, maar ze vergen wel een aparte aanpak omwille van hun verhoogd risico tot complicaties.

Epidemiologie

Urineweginfecties behoren tot de meest frequente aandoeningen in de huisartsenpraktijk. De contactreden is meestal pijnlijk plassen, ook frequenter urineren en urge (dringendheid). Deze klachten vormen bij vrouwen 2 tot 5% van de contactredenen bij de huisarts^{4,5,6}. Prevalentiecijfers van acute ongecompliceerde urineweginfectie lopen uiteen, van 30 tot 50 per 1 000 volwassen vrouwen^{7,8,9}. De kans op een urineweginfectie stijgt met de leeftijd. Uit Nederlandse cijfers¹⁰ blijkt dat de incidentie van urineweginfecties vanaf 60 jaar, stijgt tot bijna 200 per 1 000 patiënten per jaar op 75 jaar. Voor mannen liggen de cijfers lager. De helft van alle vrouwen maakt minstens eenmaal een symptomatische urineweginfectie door^{11,12}. Slechts de helft van de vrouwen bezoekt hiervoor een arts¹³.

Begrippen

Ongecompliceerde urineweginfectie

Een ongecompliceerde urineweginfectie of cystitis is een urineweginfectie bij een gezonde volwassen niet-zwangere vrouw, waarbij andere mogelijke diagnoses, zoals gynaecologische oorzaken, zijn uitgesloten. Er zijn geen antecedenten of klinische tekenen van een afwijking aan de urinewegen en het betreft geen herhal op korte termijn (minder dan drie maanden). Bij een ongecompliceerde urineweginfectie is er geen andere pathologie of specifieke situatie aanwezig die het risico op opstijgende infecties verhoogt.

⁴ Berg AO. Variations among family physicians' management strategies for lower urinary tract infection in women: a report from the Washington family physicians collaborative research network. *J Am Board Fam Pract* 1991;4:327-30.

⁵ Van Casteren V, Cornelis R, Stroobant A, Walckiers D. Incidentie van urinaire infecties in de Belgische huisartspraktijken. *Tijdschr Geneesk* 1986;42:523-9.

⁶ Van de Lisdonk EH, van den Bosch WJ, Huygen FJ, Lagro-Jansen LM. *Ziekten in de huisartspraktijk*. Utrecht: Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge, 1990.

⁷ Avonts D. Diagnostiek en behandeling van urineweginfecties in de huisartspraktijk. *Bijblijven* 1988;4:15-21.

⁸ Trienekens TA, Stobberingh EE, Winkens RA, Houben AW. Different lengths of treatment with co-trimoxazole for acute uncomplicated urinary tract infections in women. *BMJ* 1989;299:1319-22.

⁹ Department of general practice, KU Leuven. Intego-project. [Online]. 2011 [cited 2015/11/25; Available from: URL:<http://www.intego.be>

¹⁰ Van Pinxteren B, Knottnerus BJ, Geerlings SE, et al. NHG-Standaard Urineweginfecties (derde herziening). *Huisarts Wet* 2013;56(6):270-80.

¹¹ Anonymous. Urinary tract infection. *Merec Bulletin* 1995;6:29-32.

¹² Kunin CA. Urinary tract infections. Detection, prevention and management. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997.

¹³ Baerheim A. Lower urinary tract infections in women [dissertation]. Bergen (Norway): University of Bergen, 1994.

Gecompliceerde urineweginfectie

Bij gecompliceerde urineweginfecties bij vrouwen is er sprake van een nierinfectie. Een urineweginfectie bij een patiënt met risicofactoren wordt als gecompliceerd beschouwd tot het tegendeel is bewezen. Urineweginfecties bij mannen, kinderen, hoogbejaarden, bejaarden in het rusthuis, zwangere vrouwen, patiënten met een urinaire katheter en patiënten met verminderde weerstand worden eveneens beschouwd als gecompliceerd.

Acute pyelonefritis

Een acute pyelonefritis is een klinisch syndroom, gekenmerkt door koorts, rillingen, algemene malaise en flankpijn. Dit kan gepaard gaan met een episode van dysurie en frequent plassen. Urosepsis kan een ernstige complicatie zijn van pyelonefritis.

Asymptomatische bacteriurie

Infectie moet worden onderscheiden van asymptomatische bacteriurie waarbij er kolonisatie is van de blaas of urethra door bacteriën. Asymptomatische bacteriurie wordt vaker waargenomen bij zwangere vrouwen en ouderen, weinig bij mannen en kinderen. De prevalentie van asymptomatische bacteriurie bij vrouwen wordt geschat op 3-5%¹⁴; bij vrouwelijke bejaarden kan dit oplopen tot 50%.

'Colony Forming Units'

De term 'colony forming units' verwijst naar het aantal kolonies op een kweekbodem. Zo krijgt men een idee van het aantal bacteriën dat in de urine aanwezig is. Historisch gezien werd bacteriurie (met of zonder klachten) met een drempelwaarde van 10^5 CFU/ml steeds beschouwd als een urineweginfectie. Lagere waarden werden geweten aan een bijbesmetting, een onjuiste afname of een onjuiste bewaring van het staal vóór inzetten van de urinekweek. Hoewel vele laboratoria deze drempel nog steeds hanteren in de rapportering van hun resultaten, staat ze tegenwoordig ter discussie. Asymptomatische bacteriurie komt vaak voor, vooral bij ouderen. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat vrouwen met urinaire klachten zonder significante bacteriurie (minder dan 10^5 CFU/ml) toch gebaat zijn bij een behandeling. Dit suggereert dat bacteriurie niet noodzakelijk de beste methode is om urineweginfecties aan te tonen. Mogelijk gelden andere drempelwaarden afhankelijk van de setting, de patiëntenpopulatie en de kiem. Er is dus bij de beoordeling van de diagnostische methoden bij vermoeden van cystitis onduidelijkheid m.b.t. de gouden standaard.

Recidiverende urineweginfecties

Recidiverende infecties, m.a.w. drie of meer periodes van urineweginfecties per jaar, bij de gezonde vrouw vormen een aparte situatie. Zelden gaat het om een primo-infectie die persisteert. In de meeste gevallen gaat het telkens om een nieuwe infectie. Men schat dat 3% van de volwassen vrouwelijke populatie drie of meer ongecompliceerde urineweginfecties per jaar doormaakt.

¹⁴ Trestioreanu AZ, Lador A, Sauerbrun-Cutler MT, Leibovici L. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015; Issue 4.

Urineweginfecties bij risicopatiënten

Onder risicopatiënten verstaan we zwangere vrouwen, mannen, kinderen, ouderen met comorbiditeit en rusthuisbewoners, patiënten met afwijkingen van de urinewegen of de nieren (zoals ernstige nierinsufficiëntie, cystenieren, nierstenen, neurogene blaas of bemoeilijkte mictie), patiënten met verminderde weerstand (ten gevolge van bestraling, immunosuppressiva of diabetes) en patiënten met een verblijfskatheter.

Etiologie

Pathogenese

Een urineweginfectie wordt bijna uitsluitend veroorzaakt door organismen afkomstig uit de fecale flora. Achtereenvolgens worden de vagina, urethra en ten slotte de blaas gekoloniseerd.

Pathogenen

In de huisartsenpopulatie is *Escherichia coli* de meest voorkomende verwekker. Hij wordt teruggevonden bij 75 tot 85% van de urineweginfecties. *Staphylococcus saprophyticus* komt voor in 10 tot 15%^{15,16,17,18,19} van de urineweginfecties. Het is een typische pathogeen bij jonge gezonde vrouwen en verdwijnt na de menopauze. Zeldzame verwekkers in de huisartsenpraktijk zijn *Klebsiella spp.*, *Enterobacter* en *Pseudomonas spp.*

¹⁵ Christiaens TCM, Heytens S, Verschraegen G, et al. Wich bacteria are found in Belgian women with uncomplicated urinary tract infections in primary health care, and what is their susceptibility pattern anno 95-96? *Acta Clinica Belgica* 1998;53:184-8.

¹⁶ De Backer D, Christiaens T, Heytens S, et al. Evolution of bacterial susceptibility pattern of E coli in uncomplicated urinary tract infections in a country with high antibiotic consumption : a comparison of two surveys with a 10 year interval. *JAC* 2008;62:364-8.

¹⁷ Naber K, Schito G, Botto H, et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and microbial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *European Urology* 2008;54:1164-78.

¹⁸ Kamenski G, Wagner G, Zehetmayer S, et al. Antibacterial resistances in uncomplicated urinary tract infections in women: ECO.SENS II data from primary health care in Austria. *BMC Infectious Diseases* 2012;12:222. doi:10.1186/1471-2334-12-222

¹⁹ Schmiemann G, Gágyor I, Hummers-Pradier E, Bleidorn J. Resistance profiles of urinary tract infections in general practice – an observational study. *BMC Urology* 2012;12:33. doi:10.1186/1471-2490-12-33

Wat is de invloed van urineweginfecties op de levenskwaliteit van vrouwen?

Urineweginfecties (al dan niet recidiverend) hebben een belangrijke invloed op de levenskwaliteit van vrouwen, ongeacht de leeftijd. Zij hebben een negatief effect op de algemene gezondheid, het emotioneel welzijn, het fysieke, sociale en professionele functioneren. Door de impact op de levenskwaliteit brengen urineweginfecties een belangrijke maatschappelijke kost met zich mee.

Vijf studies rapporteren gegevens over het effect van urineweginfecties op levenskwaliteit van vrouwen. Eén kwalitatieve studie ¹ exploreerde het effect van recidiverende urineweginfecties bij vrouwen aan de hand van een analyse van opmerkingen gepubliceerd op een webforum. De onderzoekers concluderen dat urineweginfecties een nadelige invloed hebben op de algemene gezondheid, intimiteit, sociale relaties, het zelfvertrouwen en werk. Twee studies ^{2,3} gebruikten voor de evaluatie van de subjectieve ervaring van urineweginfecties erkende vragenlijsten (de RAND Health Survey en de Philadelphia Geriatric Center Morale Scale of PGCMS). In beide studies was er een significante daling in levenskwaliteit. Ellis et al. ² registreerden een significante daling in de algemene gezondheidsbeleving, het fysieke en sociale functioneren, de fysieke en emotionele gezondheid, de vitaliteit, het emotioneel welzijn en de pijn. Eriksson et al. ³ bestudeerden het effect van urineweginfecties op het welzijn van hoogbejaarde vrouwen. Vrouwen met een urineweginfectie (al dan niet onder behandeling) hadden een significant lagere PGCMSscore. Birmingham et al. ⁴ verzamelden gegevens uit 12 verschillende studies over de levenskwaliteit bij urineweginfecties, zowel bij mannen als vrouwen. De bedoeling was om deze gegevens te vertalen naar erkende schalen om de levenskwaliteit te meten, met het oog op het uitvoeren van verdere economische analyses. Uit drie studies die uitsluitend vrouwen bevroegen vertaalden ze de gegevens naar de EuroQol 5-Dimension-schaal (EQ-5D). In elk van deze studies was er een daling van de levenskwaliteit (relatief verschil 4,1%-21,5%). Ciani et al. ⁵ berekenden de gemiddelde jaarlijkse kost van urineweginfecties op basis van de impact van (al dan niet recidiverende) urineweginfecties op de levenskwaliteit van vrouwen. De jaarlijkse kost van urineweginfecties bij vrouwen werd geschat op 229 euro (median [IQR] €107 [€53-€241]) en de kost per episode op 236 euro. Bij vrouwen met recidiverende urineweginfecties zou deze kost per episode iets lager liggen, namelijk 142 euro ($p < 0,0001$).

Referenties

1. Flower A, Bishop FL, Lewith G. How women manage recurrent urinary tract infections: an analysis of postings on a popular web forum. *BMC Fam Pract* 2014;15:162.
2. Ellis AK, Verma S. Quality of life in women with urinary tract infections: is benign disease a misnomer? *J Am Board Fam Pract Am Board Fam Pract* 2000;13(6):392-7.
3. Eriksson I, Gustafson Y, Fagerström L, Olofsson B. Do urinary tract infections affect morale among very old women? *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:73.
4. Birmingham SL, Ashe JF. Systematic review of the impact of urinary tract infections on health-related quality of life. *BJU Int* 2012;110(11 Pt C):E830-6.
5. Ciani O, Grassi D, Tarricone R. An economic perspective on urinary tract infection: the "costs of resignation." *Clin Drug Investig* 2013;33(4):255-61.

Wat zijn de risicofactoren voor het ontstaan van cystitis bij de vrouw?

Aanbeveling

Wees alert voor klachten van cystitis bij vrouwen met volgende risicofactoren:

- eerder doorgemaakte urineweginfectie (**Grade 1C**),
- seksuele activiteit (**Grade 1C**),
- diabetes mellitus (al dan niet goed gecontroleerd) (**Grade 1C**),
- urine-incontinentie (**Grade 1C**).

Toelichting

De volgende factoren verhogen het risico op cystitis: een in het verleden reeds doorgemaakte cystitis, seksuele activiteit, diabetes mellitus en urine-incontinentie. Coïtus, met of zonder condoom (al dan niet met spermiciden), is de belangrijkste risicofactor voor cystitis bij de vrouw. Diabetes mellitus verhoogt eveneens het risico op cystitis. Een goed gecontroleerde diabetes verlaagt dit risico niet.

Basis voor de aanbeveling

Voorgeschiedenis van cystitis

Vijf observationele studies ¹⁻⁵ geven aan dat een reeds doorgemaakte cystitis een risicofactor is voor het opnieuw doormaken van een cystitis. Dit geldt volgens Scholes ^{1,2} zowel voor cystitis als voor pyelonefritis. Ook Hu ³, Emiru ⁴ en Caljouw ⁵ toonden dit aan, maar telkens in zeer specifieke populaties, bij respectievelijk postmenopauzale, zwangere en hoogbejaarde vrouwen.

Coïtus

Verschillende studies, weliswaar van wisselende kwaliteit, hebben aangetoond dat coïtus een risicofactor vormt voor cystitis ^{2-4, 6-10}. De meeste zijn observationele studies. De studie van Kunin et al. ¹⁰ is de oudste en dateert van 1968. Zij concluderen dat coïtus een risicofactor is voor cystitis, omdat cystitis minder vaak voorkomt bij nonnen. Hooton ⁷ toonde een verband tussen het aantal keren coïtus (al dan niet met pessarium of spermicide) en de kans op het ontwikkelen van cystitis. Foxman et al ⁸ toonde een verband aan tussen het gebruik van condooms zonder glijmiddel en een verhoogd risico op cystitis. Fihn ⁹ onderzocht het effect van een condoom met spermicide op het ontwikkelen van cystitis, en toonde aan dat een condoom met spermicide, in tegenstelling tot een condoom zonder spermicide, gepaard gaat met een verhoogd risico op cystitis. Hu ³ onderzocht het effect van verschillende risicofactoren op het ontwikkelen van cystitis bij postmenopauzale vrouwen. Hij toonde aan dat coïtus, een voorgeschiedenis van cystitis, behandelde diabetes en incontinentie onafhankelijke risicofactoren zijn voor cystitis. Het onderzoek van Vincent ⁶ wees uit dat coïtus, de frequentie ervan en het aantal partners risicofactoren zijn voor het ontstaan van cystitis. Scholes ² onderzocht de risicofactoren op pyelonefritis en toonde dat onder andere coïtus een

onafhankelijke risicofactor is voor pyelonefritis. Recent onderzoek van Emiru ⁴ vond hetzelfde verband tussen coïtus en het risico op cystitis in een populatie van zwangere vrouwen.

Diabetes

Er zijn goede aanwijzingen dat diabetes mellitus een onafhankelijke risicofactor is voor cystitis. De auteurs van de SIGN-richtlijn 'Bacterial urinary tract infections in adults' ¹¹ berekenden dat diabetes het risico op cystitis van 2 à 6% (bij vrouwen jonger dan 65 zonder diabetes) verhoogt naar 7,9 à 17,7%. Deze berekening is gebaseerd op 5 oudere studies ¹²⁻¹⁶. In een prospectieve observationele studie onderzochten Zhanel et al. ¹² het verband tussen bacteriurie en diabetes bij Australische vrouwen. Zij komen tot de conclusie dat diabetes een risicofactor is voor bacteriurie. Geerlings ¹³ deed hetzelfde bij Nederlandse vrouwen en kwam tot dezelfde conclusie. Sawers ¹⁴ bestudeerde dan weer het verband tussen bacteriurie en autonome functies bij diabetici en niet-diabetici en vond eveneens een hogere incidentie van bacteriurie bij diabetici. Pérez-Luque ¹⁶ onderzocht de risicofactoren voor bacteriurie bij diabetici; de baseline prevalentie voor bacteriurie lag hoger bij diabetici dan bij niet-diabetici. Het is evenwel onduidelijk hoe de auteurs van de SIGN-richtlijn de gegevens van Semetkowska-Jurkiewicz ¹⁵ hebben gebruikt om de risicotename te berekenen. De reeds besproken studies van Scholes ² en Hu ³ konden eveneens aantonen dat er een correlatie bestaat tussen diabetes en het ontwikkelen van cystitis. Uit de studie van Boyko ¹⁷ blijkt dit verband opnieuw bij postmenopauzale vrouwen; hij concludeert dat het verband sterker wordt bij vrouwen die al langer diabetes hebben, ongeacht de mate van controle van de aandoening. Ook de bevindingen van Al-Rubeaan ¹⁸ bevestigen de stelling dat diabetes de kans op cystitis verhoogt.

Urine-incontinentie

Hoewel NHG en SIGN urine-incontinentie niet opnemen als een aparte risicofactor voor het ontwikkelen van een urineweginfectie, tonen de reeds besproken studies van Hu ³ en Caljouw ⁵ een associatie tussen deze twee risicofactoren en de aandoening.

Referenties

1. Scholes D, Hawn TR, Roberts PL, et al. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J Urol* 2010;184(2):564-9.
2. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, et al. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Ann Intern Med* 2005;142(1):20-7.
3. Hu KK, Boyko EJ, Scholes D, et al. Risk factors for urinary tract infections in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2004;164(9):989-93.
4. Emiru T, Beyene G, Tsegaye W, Melaku S. Associated risk factors of urinary tract infection among pregnant women at Felege Hiwot Referral Hospital, Bahir Dar, North West Ethiopia. *BMC Res Notes* 2013;6:292.
5. Caljouw MAA, den Elzen WPJ, Cools HJM, Gussekloo J. Predictive factors of urinary tract infections among the oldest old in the general population. A population-based prospective follow-up study. *BMC Med* 2011;9:57.
6. Vincent CR, Thomas TL, Reyes L, White CL, Canales BK, Brown MB. Symptoms and risk factors associated with first urinary tract infection in college age women: a prospective cohort study. *J Urol* 2013;189(3):904-10.
7. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996;335(7):468-74.
8. Foxman B, Marsh J, Gillespie B, Rubin N, Koopman JS, Spear S. Condom use and first-time urinary tract infection. *Epidemiol Camb Mass* 1997;8(6):637-41.
9. Fihn SD, Boyko EJ, Normand EH, et al. Association between use of spermicide-coated condoms and *Escherichia coli* urinary tract infection in young women. *Am J Epidemiol* 1996;144(5):512-20.
10. Kunin CM, McCormack RC. An epidemiologic study of bacteriuria and blood pressure among nuns and working women. *N Engl J Med* 1968;278(12):635-42.

11. SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults (SIGN CPG 88) [Internet]. 2012. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/88/index.html>
12. Zhanel GG, Nicolle LE, Harding GK. Prevalence of asymptomatic bacteriuria and associated host factors in women with diabetes mellitus. The Manitoba Diabetic Urinary Infection Study Group. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 1995;21(2):316-22.
13. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, et al. Risk factors for symptomatic urinary tract infection in women with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(12):1737-41.
14. Sawers JS, Todd WA, Kelleth HA, Miles RS, Allan PL, Ewing DJ, et al. Bacteriuria and autonomic nerve function in diabetic women. *Diabetes Care* 1986;9(5):460-4.
15. Semetkowska-Jurkiewicz E, Horoszek-Maziarz S, Galiński J, et al. The clinical course of untreated asymptomatic bacteriuria in diabetic patients--14-year follow-up. *Mater Medica Pol Pol J Med Pharm* 1995;27(3):91-5.
16. Pérez-Luque EL, de la Luz Villalpando M, Malacara JM. Association of sexual activity and bacteriuria in women with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1992;6(4):254-7.
17. Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, et al. Risk of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria among diabetic and nondiabetic postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2005;161(6):557-64.
18. Al-Rubeaan KA, Moharram O, Al-Naqeb D, et al. Prevalence of urinary tract infection and risk factors among Saudi patients with diabetes. *World J Urol* 2013;31(3):573-8.

Welke klachten bevragen bij vermoeden van cystitis bij de vrouw?

Aanbeveling

Vraag naar symptomen/tekenen die voorspellend zijn voor de aanwezigheid van cystitis:

- Pijn bij plassen of dysurie (**Grade 1B**),
- Hevigheid en/of snelheid van ontstaan van de klachten (**Grade 1B**),
- Herkenning van klachten uit een vorige episode van cystitis (**Grade 1B**),
- Vaker moeten plassen ('frequency') (**Grade 2C**),
- Loze aandrang ('urgency') (**Grade 2C**).

Vraag naar symptomen/tekenen die voorspellend zijn voor de afwezigheid van cystitis:

- Vaginale klachten (irritatie of toegenomen afscheiding) (**Grade 1B**),
- Duur van de klachten (klachten langer dan 1 week maken cystitis minder waarschijnlijk) (**Grade 1B**),
- Risico op soa's (**GPP**).

Vraag naar symptomen/tekenen die kunnen wijzen op een hoge-urinewegsinfectie of pyelonefritis:

- Koorts of algemene malaise (**GPP**),
- Lagerug- of flankpijn (**GPP**).

Toelichting

De klachten die het meest geassocieerd zijn met cystitis zijn: hevige, snel ontstane dysurie (pijnlijke plasdrang en bemoeilijkte mictie), vooral als de vrouw aangeeft de klachten te herkennen uit een vorige episode. Klachten als 'frequency' (frequenter plassen) en 'urgency' (dringender plassen) komen ook vaak voor bij cystitis.

Vaginale klachten, zoals vaginale jeuk of afscheiding, zijn een sterke aanwijzing dat de eventuele urinaire klachten geen verband houden met een cystitis. Hetzelfde geldt voor klachten die langer dan 1 week duren.

Bij vrouwen met een verhoogd risico op seksueel overdraagbare aandoeningen (soa's) moet men bedacht zijn op urethritis. Factoren die het soa-risico beïnvloeden, zijn het aantal partners in het laatste jaar, postcoïtaal of intermenstrueel bloedverlies, dysurie die niet verdwijnt na een klassieke cystitisbehandeling en de aanwezigheid van dysurieklachten bij de partner.

Een acute pyelonefritis kenmerkt zich door koorts (eventueel met rillingen), lagerug- of flankpijn en eventueel braken.

Basis voor de aanbeveling

Er is behoorlijk wat onderzoek gebeurd naar de voorspellende waarde van verschillende symptomen voor de aanwezigheid van cystitis. Uit de review van Giesen et al. uit 2010 ¹ blijken dysurie, 'frequency' en 'urgency' een hogere sensitiviteit dan specificiteit te hebben, en kunnen dus nuttig zijn om cystitis uit te

sluiten. Deze gegevens stroken met die van een vorige systematische review uit 2002 van Bent et al. ². Zij concluderen dat bij aanwezigheid van één of meerdere symptomen van cystitis de kans op een infectie ongeveer 50% bedraagt. In geval van een specifieke combinatie van symptomen, namelijk dysurie en 'frequency' zonder vaginale klachten, stijgt de kans op een cystitis tot 90%. Een Health Technology Assessment (HTA) uit 2009 ³ onderzocht verschillende predictiemodellen en concludeerde dat de combinatie van dysurie, troebele urine en nycturie een positief voorspellende waarde heeft van 82%. Afwezigheid van deze drie klachten heeft een negatief voorspellende waarde van 67%. Enkel troebele urine en dysurie waren onafhankelijk van elkaar voorspellers voor cystitis. Het prospectief onderzoek van Little et al. ⁴ naar het natuurlijke verloop van cystitis en de voorspellende symptomen van een ernstiger verloop kwam tot het besluit dat vrouwen met een cystitis in de voorgeschiedenis, vrouwen die vaker somatiseren en vrouwen met hevige klachten vanaf het begin meer kans hebben op meer hevige en langdurige cystitisklachten. Het prospectief onderzoek van McIsaac et al. ⁵ uit 2007 toonde dat dysurie, pollakisurie (frequent, kleine beetjes plassen) en loze aandrang de belangrijkste voorspellers waren. 'Frequency' zou een lagere specificiteit hebben dan de vorige drie klachten. In 2011 onderzochten McIsaac et al. ⁶ bij welke klachten er het vaakst onnodig een antimicrobiële behandeling werd voorgeschreven; vaker plassen, gevoelige blaasregio en flankpijn correleerden het meest met onnodige antibioticavoorschriften. De NHG-Standaard 'Urinerweginfecties' citeert eveneens onderzoek van Kottnerus et al. waarin de waarde van verschillende klachten en testkenmerken werd onderzocht. Zij vonden dat de combinatie van 3 factoren, namelijk: ernstige pijn bij plassen, herkennen van een urinerweginfectie en afwezigheid van vaginale klachten de grootste onafhankelijke voorspellende waarde heeft ⁷.

De aanbevelingen m.b.t. het peilen naar symptomen met een positief voorspellende en een negatief voorspellende waarde voor cystitis zijn gebaseerd op goed uitgevoerd prospectief observationeel onderzoek. Ze komen sterk overeen met die van de SIGN-richtlijn 'Management of suspected bacterial urinary tract infections in adults' ⁸ en die van de NHG-Standaard 'Urinerweginfecties' ⁹. De onderbouwing voor deze richtlijnen wordt echter als matig beschouwd. Er is geen wetenschappelijke onderbouwing voor de aanbevelingen m.b.t. het bevragen van het soa-risico en de klachten die kunnen wijzen op een pyelonefritis bij vrouwen met cystitisklachten. Deze aanbevelingen zijn louter op consensus gebaseerd.

Referenties

1. Giesen LG, Cousins G, Dimitrov BD, et al. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. *BMC Fam Pract* 2010;11(1):78.
2. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, et al. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002;287(20):2701-10.
3. Little P, Turner S, Rumsby K, et al. Dipsticks and diagnostic algorithms in urinary tract infection: development and validation, randomised trial, economic analysis, observational cohort and qualitative study. *Health Technol Assess [Internet]* 2009 [cited 2015 Jan 12];13(19). Available from: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-13/issue-19>
4. Little P, Moore MV, Turner S, et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;340(feb05 1):c199-c199.
5. McIsaac WJ, Moineddin R, Ross S. Validation of a decision aid to assist physicians in reducing unnecessary antibiotic drug use for acute cystitis. *Arch Intern Med* 2007;167(20):2201-6.
6. McIsaac WJ, Hunchak CL. Overestimation error and unnecessary antibiotic prescriptions for acute cystitis in adult women. *Med Decis Making* 2011;31(3):405-11.

7. Knottnerus B, Geerlings S, van Charante E, ter Riet G. Toward a simple diagnostic index for acute uncomplicated urinary tract infections. *Ann Fam Med* 2013;11:442-50.
8. SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults (SIGN CPG 88) [Internet]. 2012. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/88/index.html>
9. Van Pinxteren B, Knottnerus BJ, Geerlings SE, et al. NHG-Standaard Urineweginfecties (derde herziening). *Huisarts Wet* 2013;56(6):270-80.

Welk klinisch onderzoek verrichten bij vermoeden van cystitis?

Aanbeveling

Onderzoek vrouwen bij wie een cystitis wordt vermoed op tekenen die kunnen wijzen op een hoge urineweginfectie of pyelonefritis (GPP):

- koorts,
- flankpijn.

Verricht verder onderzoek in geval van klachten van vaginitis of vaginose of bij vermoeden van een soa (GPP).

Toelichting

Het klinisch onderzoek draagt weinig bij aan de diagnose van cystitis. Het is vooral van belang voor de differentiaaldiagnostiek. De twee voornaamste alternatieve diagnoses zijn een hoge-urineweginfectie of pyelonefritis en urethritis in kader van een soa of vaginitis. Urinaire klachten met koorts of lagerugpijn kunnen wijzen op een hoge-urineweginfectie of een pyelonefritis. Een klinisch onderzoek met temperatuurmeting en nagaan van druk- of kloppijn in de flank (meestal unilateraal) is aangewezen. Bij suggestieve anamnese voor vaginitis of urethritis kan verder onderzoek worden verricht. Hiervoor verwijzen we naar de Domus Medica-richtlijn 'Vaginitis en vaginose' ¹.

Basis voor de aanbeveling

Er is weinig wetenschappelijk bewijs voor de bijdrage van klinische tekenen aan de diagnose van cystitis. Zowel de NHG-Standaard 'Urineweginfecties' ² als de SIGN-richtlijn 'Management of suspected bacterial urinary tract infections in adults' ³ bevelen een klinisch onderzoek aan om alternatieve diagnoses uit te sluiten. SIGN baseert zich hiervoor op een literatuuronderzoek van Bent uit 2002 ⁴ die tot de conclusie kwam dat naast een aantal anamnestiche gegevens ook lagerugpijn een voorspellende waarde heeft om cystitis aan te tonen. De afwezigheid van lage rugpijn, vaginale afscheiding en vaginale irritatie zouden voorspellers zijn voor de afwezigheid van cystitis. Een recentere systematische review van Medina-Bombardo uit 2011 ⁵ onderzocht de waarde van het klinisch onderzoek in de diagnostiek van cystitis, en concludeerden dat het niet bijdraagt aan de diagnose van cystitis. Wel bevestigden ze dat vaginale afscheiding een zwakke voorspeller is voor de afwezigheid van cystitis. Een beperkt klinisch onderzoek met temperatuurmeting en beoordeling van flankpijn, met eventueel een gynaecologisch onderzoek bij tekenen van vaginitis of urethritis, heeft echter nauwelijks nadelen, maar kan wel een invloed hebben op het verdere beleid. Daarom bevelen de auteurs en experts aan om, in analogie met de bronrichtlijnen en de oorspronkelijke Domus Medica-richtlijn ⁶, toch een beperkt klinisch onderzoek te verrichten.

Referenties

1. Vandevoorde J, Van Royen P, Loeters H, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Vaginitis en vaginose. *Huisarts Nu* 2002;(31):58-77.
2. Van Pinxteren B, Knottnerus BJ, Geerlings SE, et al. NHG-standaard Urineweginfecties (derde herziening). *Huisarts Wet* 2013;56(6):270-80.
3. SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults [SIGN CPG 88] [Internet]. 2012. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/88/index.html>
4. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, et al. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002;287(20):2701-10.
5. Medina-Bombardó D, Jover-Palmer A. Does clinical examination aid in the diagnosis of urinary tract infections in women? A systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2011;12(1):111.
6. Christiaens T, Callewaert L, De Sutter A, Van Royen P. WVVH-Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Cystitis bij de vrouw. *Huisarts Nu* 2000;(29):282-97.

Welk technische onderzoeken verrichten bij vermoeden van cystitis?

Aanbeveling

Stel de diagnose van cystitis zonder verder technisch onderzoek bij:

- plotse, hevige dysurie én
- afwezigheid van vaginale klachten én (**Grade 1B**),
- geen verhoogd soa-risico (**GPP**).

Stel de diagnose van cystitis zonder verder technisch onderzoek bij vrouwen die de cystitisklachten herkennen uit een vorige episode (**Grade 1B**).

Voldoet de patiënt niet aan deze criteria, maar wordt toch een cystitis vermoed, voer dan een urinedipsticktest voor nitriet en LE uit:

- Stel de diagnose van cystitis bij een positieve uitslag voor nitriet (**Grade 1B**).
- Een negatieve nitriet- en LE-test maken een cystitis onwaarschijnlijk, maar sluiten deze niet uit (**Grade 2C**);
- Bij twijfel opteer voor verder onderzoek of probeer, afhankelijk van de voorkeuren van de patiënte, een tentatieve diagnose van cystitis te stellen. Wees steeds bedacht voor de mogelijkheid van een soa (**GPP**).

Verricht verder onderzoek door middel van een urinekweek of dipslide (**Grade 1C**).

Een routinematige urinekweek bij vermoeden van ongecompliceerde cystitis is niet zinvol (**GPP**).

Vraag steeds een urinekweek aan bij vermoeden van een urineweginfectie bij vrouwen met diabetes (**GPP**).

Toelichting

Verschillende factoren bemoeilijken de diagnostiek van cystitis. Eerst en vooral is de definitie van cystitis nog steeds niet duidelijk. In vroeger onderzoek werd bacteriurie (al dan niet met klachten) steeds beschouwd als een urineweginfectie. Deze stelling staat tegenwoordig ter discussie omwille van enkele tegenstrijdige observaties: enerzijds komt asymptomatische bacteriurie vaak voor, vooral bij ouderen, maar anderzijds zijn er ook aanwijzingen dat vrouwen met urinaire klachten zonder significante bacteriurie (minder dan 100 000 CFU/ml) toch gebaat zijn bij een behandeling. Dit suggereert dat bacteriurie niet noodzakelijk de beste methode is om een urineweginfectie aan te tonen. Er is dus bij de beoordeling van de diagnostische methoden bij vermoeden van cystitis onduidelijkheid m.b.t. de gouden standaard. Alle aanbevelingen rond de diagnostiek van cystitis dienen gezien te worden in het licht van deze discussie.

Bekomen van een staal

Voor verdere urineonderzoeken is een correcte techniek om een urinestaal te bekomen onontbeerlijk. Er wordt bij voorkeur een *midstream*urinestaal (m.a.w. eerste en laatste portie urine worden niet opgevangen) in een steriel recipiënt opgevangen. Midstream is minder belangrijk als er heel verse urine beschikbaar is. Tijdens het plassen houdt de vrouw de schaamlippen open om contaminatie met bacteriën uit de vulva te vermijden. Het is niet nodig om de genito-urinaire streek

vooraf te wassen. Is het niet mogelijk om de urine binnen de twee uren te onderzoeken, dan kan dit uiterlijk nog na 24 uur bewaring in de koelkast (hoogstens 10°C) ¹.

Hoge voorafkans

Er zijn goede aanwijzingen dat de aanwezigheid van meerdere urinaire klachten zoals dysurie, 'urgency' en 'frequency' sterke voorspellers zijn voor cystitis, zeker in afwezigheid van vaginale afscheiding. Plots opgekomen hevige dysurie en het herkennen van tekenen van cystitis uit een vorige episode zijn de sterkste voorspellers. Bij typische cystitisklachten, vooral als de vrouw ze herkent, kan men de diagnose van cystitis stellen zonder verder onderzoek te verrichten.

Minder hoge voorafkans

Minder typische symptomen voor urineweginfecties hebben onvoldoende voorspellende waarde om een cystitis uit te sluiten, noch aan te tonen. Minder typische symptomen zijn klachten van langere duur en 'urgency' of 'frequency' zonder dysurie. In deze gevallen verricht men een dipstickonderzoek voor nitriet en LE. De diagnose van cystitis kan gesteld worden bij een positieve nitriet- en/of LE-test. Geen enkele dipsticktest, noch combinatie van dipsticktests, heeft een voldoende negatief voorspellende waarde om bij een minder hoge voorafkans cystitis uit te sluiten. Bij een minder hoge voorafkans en een negatieve nitriet- of LE-test kan men, in overleg met patiënte, kiezen voor twee opties: verder onderzoek of geen verdere diagnostiek maar stellen van een tentatieve diagnose van cystitis en bespreking van de behandelopties. Ook bij vrouwen zonder significante bacteriurie kan een behandeling de klachten verminderen. Daarom kan ervoor kiezen om bij vrouwen met minder specifieke maar wel hinderlijke klachten de mogelijke behandelopties te bespreken, afhankelijk van de voorkeuren en wensen van de patiënte. Bij minder typische klachten moet men steeds bedacht zijn op de mogelijkheid van een soa.

Aanvullend onderzoek

Een urinekweek of urinecultuur geldt reeds lang als gouden standaard voor de diagnose van urineweginfectie. Als drempelwaarde werd klassiek 10^5 CFU/ml gehanteerd, hoewel dit voor de huisartsenpraktijk reeds lang ter discussie staat. Afhankelijk van de geïsoleerde kiem bewijzen ook lagere waarden een infectie in urinestalen van symptomatische patiënten. De NHG-Standaard hanteert 10^4 CFU/ml als drempel bij gramnegatieve kiemen. Deze drempel geldt ook voor *S. saprophyticus*. Enkele onderzoekers schoven een afkapwaarde van 10^3 CFU/ml naar voor bij gramnegatieve kiemen ^{2,3}. De Europese Federatie voor Urineanalyse (EFU) stelt in haar richtlijn dat bij symptomatische vrouwen voor *E. coli* en *S. saprophyticus* positief kan worden gerapporteerd vanaf een waarde van 10^3 CFU/ml en voor andere uropathogenen vanaf 10^4 CFU/ml. Bijkomende informatie op het aanvraagformulier over de aard van de klachten is nuttig voor de microbioloog om te weten of bij lagere kiemaantallen verdere uitwerking en rapportering nodig is. Om de pathogene kiemen te identificeren, gebruiken laboratoria vaak selectieve of electieve voedingsbodems ⁴. Selectieve voedingsbodems zijn substraten bestaande uit stoffen die de groei van bepaalde bacteriën bevorderen en de groei van andere afremt. Zo zal bacteriële groei op een natriumazidebodem vooral grampositieve bacteriën bevatten. Daarnaast wordt gebruikgemaakt van electieve stoffen om bepaalde specifieke bacteriën te herkennen. Zo kan een pH-indicator, bijvoorbeeld

zuurvormende kolonies aantonen in een substraat. Vele laboratoria werken met chromogene substraten die door verkleuring verschillende soorten bacteriën kunnen aantonen, soms al binnen 24 uren na incubatie. Het labo kan ook een antibioticaresistentiebepaling uitvoeren. Barrières voor een urinekweek zijn, naast een correcte afnametechniek en bewaarproblemen eigen aan een urinesediment, de lange wachttijd voor het bekomen van een resultaat (gemiddeld 2 tot 3 dagen) en de hogere kostprijs. We bevelen een urinekweek met resistentiebepaling niet aan bij ongecompliceerde urineweginfecties. Resistentiepatronen voor urineweginfecties zijn gekend uit epidemiologisch onderzoek.

Aanvullend onderzoek kan ook gebeuren door middel van een dipslide. De dipslide is een kwalitatief goed urineonderzoek dat in de huisartsenpraktijk kan worden uitgevoerd. Een aan een schroefdop bevestigde kweekbodem wordt in verse urine gedompeld en vervolgens in een plastic recipiënt geplaatst. Het recipiënt gaat in een broedoven en wordt na 18-24 uur afgelezen. Indien bewaard op kamertemperatuur wordt de dipslide na 24-48 uur afgelezen. Een belangrijk voordeel van deze techniek is dat er geen fouten voorkomen door opwarming, transporttijd enzovoort. Met een dipslide kan nadien nog een resistentiebepaling gebeuren. Als drempel voor een positieve dipslide wordt in de huisartsenpraktijk, ondanks de heersende discussie, standaard 10^5 CFU/ml gehanteerd (cf. infra). Er bestaat geen nomenclatuurnummer meer voor het aflezen van een dipslide (zie *Appendix 1 voor meer informatie over het gebruik van een dipslide*).

Urineanalyse gebeurt in het labo doorgaans op twee manieren: via fluorescentieflowcytometrie (UFC) of via microscopisch onderzoek van het urinesediment. Bij fluorescentieflowcytometrie maakt men gebruik van een geautomatiseerd toestel dat partikels detecteert afhankelijk van hun fluorescentie en grootte. Bij microscopisch onderzoek van het urinesediment wordt het urinesediment bepaald door het te onderzoeken onder een microscoop na 10 ml ervan te hebben gecentrifugeerd gedurende 5 minuten aan 2 500 toeren per minuut. Beide methoden geven een vrij grote variabiliteit, met als gevolg een ondermaatse reproduceerbaarheid. Van belang bij de beoordeling van de uitslag zijn, naast de variabiliteit, ook hier de afnametechniek, transporttijd, turn-overtijd van het labo (tijd tussen ontvangst van het staal en de beoordeling ervan door de laborant) en de eigenschappen van het geautomatiseerd toestel. Rekening houdend met de eigenschappen van de urineanalyse geven de auteurs de voorkeur aan een dipslideonderzoek als aanvullend onderzoek.

Vorige versies van deze richtlijn bevelen een microscopische beoordeling aan van niet-gecentrifugeerde urine gebruikmakend van een telkamer. Met deze methode kan men bij meer dan tien leukocyten per mm^2 pyurie aantonen. De diagnostische waarde en de plaats ervan blijven nog steeds onduidelijk en noopt tot verder onderzoek. Huisartsen die bekwaam zijn in het gebruik van een telkamer kunnen dit nog steeds gebruiken voor de diagnostiek van cystitis. Deze prestatie wordt door het Riziv vergoed onder het nomenclatuurnummer 114111 (microscopisch onderzoek van urine met een telkamer van Fuchs-Rosenthal).

Aanvullend onderzoek bij vrouwen met diabetes

Vrouwen met diabetes worden beschouwd als een risicogroep. Bij deze groep neemt men aan dat een kweek noodzakelijk is omdat de kans op complicaties groter is. De NHG-Standaard stelt echter dat men in de huisartsenpraktijk bij vrouwen

met diabetes mellitus én een eerste infectie-episode van cystitis, die verder gezond zijn en geen zieke indruk maken, een kweek achterwege kan laten, en deze alleen te doen in geval van recidief ⁵.

Basis voor de aanbeveling

Er zijn veel gegevens m.b.t. de testeigenschappen van de verschillende mogelijke technische onderzoeken bij vermoeden van cystitis. Alvorens een test uit te voeren, moeten de eigenschappen van een diagnostische test beoordeeld worden in het licht van de voorkans van een aandoening en van de eigenschappen van de gouden standaard waarmee wordt vergeleken. Samen met de sensitiviteit en specificiteit, bepaalt de voorkans in belangrijke mate de doeltreffendheid van een test. Doorgaans is de voorkans van een bepaalde aandoening groter in tweede of derde lijn. Voor cystitis blijkt dit eerder omgekeerd ². De voorkans voor cystitis is groter in de huisartsenpraktijk dan in de gespecialiseerde zorg. Dat betekent dat testeigenschappen bestudeerd in een ziekenhuissetting niet noodzakelijk even doeltreffend zijn in de huisartsenpraktijk. Door rekening te houden met anamnestiche en klinische gegevens kan men de voorkans in de huisartsenpraktijk aanzienlijk doen toenemen. Zo bedraagt de voorkans voor cystitis bij vrouwen met pijnlijke dysurie meer dan 60% ⁶. In het verleden zijn verschillende klinische beslisbomen bestudeerd, alle met vergelijkbare resultaten ⁶⁻⁸. Symptomen kunnen de waarschijnlijkheid van cystitis vergroten tot meer dan 80%, maar zijn nooit sensitief genoeg om cystitis uit te sluiten. Bij twijfel kan aanvullend onderzoek in de eerste plaats bestaan uit dipsticktests: de nitriettest, de leukocytensterasetest en de erythrocytentest. Verder onderzoek kan gebeuren met een dipslide, een urinesediment of finaal met een urinecultuur gebeuren.

Nitriettest

De nitriettest is gebaseerd op het vermogen van bacteriën om nitraat in de urine om te zetten in nitriet. Dit veroorzaakt een kleuomslag op de urinestick ¹. Echter niet alle bacteriën vertonen deze eigenschap waardoor de test vals-negatief kan zijn. De eigenschappen van de nitriettest werden in verschillende systematische reviews ^{2,9,10} bestudeerd. De resultaten van deze reviews verschillen omwille van o.a. de heterogeniteit van de bestudeerde populaties (alle met andere voorkans), de gehanteerde definitie van cystitis (o.a. de gehanteerde drempelwaarde van aantal bacteriën in de urine) en de wijze waarop de test gebruikt wordt (eerder diagnostisch in aanwezigheid van klachten zoals in de huisartsenpraktijk, of eerder als screeningsinstrument, vaak in afwezigheid van klachten). Zowel bij een hoge als bij een lage voorkans heeft de nitriettest een goede positief voorspellende waarde. De systematische review van Devillé ⁹ toont aan dat, voor de huisartsenpraktijk met een voorafkans van 55%, een positieve nitriettest de kans op cystitis doet toenemen naar 84%. De test heeft in deze omstandigheden een goede positief voorspellende waarde. Een negatieve nitriettest verlaagt de nakans tot 39%, waardoor het een onvoldoende negatief voorspellende waarde heeft.

Conclusie: een positieve nitriettest is een goede voorspeller voor cystitis, ook bij minder typische klachten. Een negatieve nitriettest is daarentegen onvoldoende sensitief om cystitis uit te sluiten.

Leukocytanesterase (LE)

Leukocytanesterase is een enzym dat aanwezig is in witte bloedcellen. De aanwezigheid van dit enzym in de urine wijst op de aanwezigheid van witte bloedcellen als mogelijke reactie op een infectie. De systematische review van Devillé ⁹ wijst op een iets betere sensitiviteit (48-86%), maar slechtere specificiteit (17-93%) t.a.v. de nitriettest. Deze test heeft dus een vergelijkbare negatief voorspellende waarde (nakans 31%), maar een slechtere positief voorspellende waarde (nakans 62%) t.a.v. de nitriettest. Voor de huisartsenpraktijk, met een vrij hoge voorkans, kan de LE-test de waarschijnlijkheid van cystitis beïnvloeden, maar is minderwaardig aan de nitriettest.

Conclusie: een positieve LE-test is een minder goede voorspeller voor cystitis dan de nitriettest in geval van minder typische klachten. Een negatieve LE-test kan een cystitis niet uitsluiten.

Erythrocytentest

De erythrocytentest, die de aanwezigheid van bloed of rode bloedcellen aantoont in de urine, werd tot heden nog maar weinig onderzocht in de huisartsenpraktijk. Little ⁸ onderzocht onder meer de erythrocytentest in zijn validatiestudie. Hij toonde aan dat de erythrocytentest gelijkaardige eigenschappen heeft als de leukocytanesterasetest, met een positief voorspellende waarde van 70% en een negatief voorspellende waarde van 73%.

Conclusie: de erythrocytentest heeft, gezien de gelijkaardige eigenschappen met de leukocytanesterasetest, weinig tot geen meerwaarde als dipstickonderzoek.

Combinaties

In de praktijk gebruikt de huisarts vaak een dipstick met gelijktijdige bepaling van meerdere tests, vaak zowel nitriet, leukocyten als erythrocyten. Little ⁶ onderzocht het verschil tussen een klinische beslisregel en een dipstickbeslisregel bij vrouwen met plasklachten. Hij concludeerde dat bij een negatieve dipstick (zowel voor nitriet, leukocyten als bloed), een urineweginfectie zeer onwaarschijnlijk is. Deze combinatie heeft een negatief voorspellende waarde van 73% (LR van 0,22). Bij een positieve nitriettest, samen met ofwel de leukocytentest of de erythrocytentest, is de positief voorspellende waarde 92% (LR van 7,2). Devillé ⁹ toonde dat een positieve test voor de combinatie nitriet- en LE-test de kans op een cystitis in de huisartsenpraktijk verhoogt van 55% naar 76%. Een negatieve test voor de combinatie verlaagt de kans van 55% naar 16%.

Conclusie: de combinatie van nitriettest en leukocytanesterasetest (waarbij beide positief of beide negatief zijn) is een goede voorspeller voor cystitis bij atypische klachten. Hoewel een negatieve combinatie de kans op cystitis kan verlagen tot 16%, is dit volgens de auteurs onvoldoende om een cystitis uit te sluiten.

Conclusie m.b.t. dipsticks

De voorafkans van cystitis bepaalt in belangrijke mate de doeltreffendheid van de dipstick. De anamnese heeft een sterke invloed op deze voorafkans. Zowel bij een hoge (meerdere typische klachten) als minder hoge voorafkans (atypische klachten) is de nitriettest voldoende specifiek om een cystitis aan te tonen. Zowel de LE- als de erythrocytentest maken de kans op een cystitis nog waarschijnlijker bij een hoge voorafkans. Anderzijds hebben de nitriettest, de LE-test, de erythrocytentest noch de combinatie van deze drie tests een voldoende negatief voorspellende waarde om

cystitis uit te sluiten bij een hoge voorafkans. Bij een minder hoge voorafkans maakt een negatieve nitrietest of de combinatie van een negatieve nitrietest en een negatieve LE-test de kans op cystitis minder waarschijnlijk, maar kan ze niet uitsluiten.

Dipslide

De dipslide, als alternatief voor een klassieke kweek, werd in de huisartsenpraktijk onderzocht door Winkens et al.¹¹ en heeft een sensitiviteit van 73% en een specificiteit van 94% (in vergelijking met nitrietest die een sensitiviteit van 42% en specificiteit van 95% had voor dezelfde populatie). De positief voorspellende waarde van de dipslide is 95% en de negatief voorspellende waarde 68%. De NHG-Standaard 'urinewegsinfecties' citeert ook een nog oudere studies die zowel sensitiviteiten en specificiteiten boven de 90% optekenen¹²⁻¹⁵. Er zijn dus zeker aanwijzingen dat de dipslide een goede diagnostische test kan zijn om een cystitis aan te tonen en uit te sluiten, ongeacht de voorafkans. We dienen hierbij wel op te merken dat men in deze onderzoeken de drempel van 10^5 bacteriën/ml hanteerde voor de diagnose cystitis, terwijl er ook sprake kan zijn van cystitis bij lagere grenswaarden^{2,16}.

Er bestaat geen nomenclatuurnummer voor de dipslide, en ambulante laboratoria werken met andere substraten dan deze gebruikt in de studie van Winkens et al. De kost van een dipslide voor de huisarts bedraagt ongeveer 3 euro per dipslide (richtprijs 2016). Met dipslides gebeuren er daarentegen geen bewaar- of transportfouten die gepaard kunnen gaan met vals-positieven, hertesten of nodeloze behandelingen. De auteurs stellen de dipslide voor als alternatief voor een urinecultuur omwille van zijn bewezen diagnostische eigenschappen in de huisartsenpraktijk en praktische voordelen.

Urineanalyse

In ideale omstandigheden heeft het onderzoek op het urinesediment goede eigenschappen. In vergelijking met een urinecultuur heeft sedimentbeoordeling, bij hanteren van de grenswaarde van 20 bacteriën per gezichtsveld, een sensitiviteit van 89% en een specificiteit van 95%^{17,18}. Deze waarden werden opgetekend in ideale omstandigheden, op verse urine en zonder transporttijd en door zeer geoefende beoordelaars. Dit zijn allemaal factoren die een rol spelen in de beoordeling van een urinesediment afgenomen in de huisartsenpraktijk, dat pas na enige tijd wordt onderzocht na transport naar een ambulant labo. Recenter onderzoek in de huisartsenpraktijk relativeert deze waarden sterk, met een sensitiviteit en specificiteit die afnemen tot respectievelijk 47% en 81%¹⁹. Gelijkaardige waarden worden ook teruggevonden in een review van Delanghe et al.²⁰. De plaats van urinesedimentonderzoek met wisselende voorafkans en in aan- of afwezigheid van bepaalde klachten, is onduidelijk. Daarenboven gebeurden al deze onderzoeken d.m.v. beoordeling van de urine door een geoefende gebruiker met gebruik van een microscoop en de Fuchs-Rosenthaltelkamer, niet door een geautomatiseerd toestel. Fluorescentieflowcytometrie (UFC), de geautomatiseerde urineanalyse die klinisch-biologische diensten nu vaak gebruiken, heeft kenmerken die inferieur zijn aan de klassieke urinesedimentbeoordeling²⁰. De sensitiviteit en specificiteit van UFC voor de diagnose van een urinewegsinfectie is respectievelijk 55% en 90% in vergelijking met een urinekweek. Deze waarden zijn vergelijkbaar met die van de nitrietest, maar dan wel met tijdverlies door interpretatie in het labo. Het

is dus vooralsnog onduidelijk wat de toegevoegde waarde is van een urineanalyse in de besliskunde bij vermoeden van cystitis in de huisartsenpraktijk. Daarom wordt urineanalyse na een negatieve nitriettest niet aanbevolen in de verdere diagnostiek.

Telkamer

In de vorige versies van de richtlijn werd, op basis van enkele oudere studies met beperkte interobserver-variatie ²¹, de beoordeling van ongecentrifugeerde urine met behulp van een telkamer aanbevolen. Deze techniek werd tot heden niet verder onderzocht in de huisartsenpraktijk, waardoor deze conclusies niet kunnen worden bevestigd. Daarenboven tonen twee implementatiestudies ^{22,23} dat het gebruik van de microscoop in de huisartsenpraktijk voor de diagnose van cystitis eerder beperkt is en stoot op verschillende barrières: hoge leercurve en tijdrovend. Het nomenclatuurnummer voor microscopisch onderzoek van urinesediment met of zonder eenvoudige kleuring (Riziv 122511) werd in 2006 geschrapt en vervangen door het nomenclatuurnummer 114111 (microscopisch onderzoek van urine met een telkamer van Fuchs-Rosenthal) (bron: www.riziv.fgov.be). Vooral omwille van de gebrekkige onderbouwing van deze techniek en de barrières om ze te toe te passen, werd de vorige aanbeveling afgezwakt.

Urinecultuur of urinekweek

Urinecultuur of urinekweek is de gouden standaard om de diagnose van cystitis te stellen. De drempel van 10^5 CFU/ml als gouden standaard voor de diagnose van een urineweginfectie is goed bekend onder het Kass-criterium ²⁴. Deze drempelwaarde was bedoeld om een onderscheid te maken tussen significante bacteriurie en contaminatie bij urologische gehospitaliseerde patiënten. Deze populatie komt niet overeen met patiënten in de huisartsenpraktijk. Er zijn aanwijzingen dat vrouwen die met een cystitis in een vroeg stadium op raadpleging komen, op dat ogenblik een lagere hoeveelheid aan CFU per ml hebben, maar alsnog evolueren naar cystitis. Giesen ² vond dat bij verschillende drempelwaarden van 10^2 , 10^3 en 10^5 CFU/ml de positief en negatief voorspellende waarde voor anamnestiche klachten en dipstickonderzoeken weinig varieerde. Bij recent observationeel onderzoek bij vrouwen met klachten die een cystitis doen vermoeden werd daarentegen een beduidend hoger percentage urinestalen als positief geprotocolleerd bij verlagen van de afkapwaarde (63,7% bij $\geq 10^5$ CFU/ml en 79,3% bij $\geq 10^3$ CFU/ml) ¹⁶. Hooton et al. toonden in recent onderzoek aan dat er bij symptomatische vrouwen voor *E. coli* grote overeenkomst is tussen de hoeveelheid bacteriën in een midstreamurinestaal en een gekatheteriseerd urinestaal ²⁵. De Europese Federatie voor Urineanalyse (EFU) stelt in haar richtlijn dat bij symptomatische vrouwen voor *E. coli* en *S. saprophyticus* positief kan worden gerapporteerd vanaf een waarde van 10^3 CFU/ml en voor andere uropathogenen vanaf 10^4 CFU/ml. ²⁶. In overeenstemming met de klassieke gouden standaard, gebruiken een aantal laboratoria in België nog de drempel van 10^5 CFU/ml voor het bepalen van de antibioticaresistentie. Desgewenst kan de huisarts het labo vragen om ook onder de drempel van 10^5 CFU/ml een antibioticumresistentiebepaling uit te voeren op de aanwezige bacteriële groei.

Referenties

1. Christiaens T, Callewaert L, De Sutter A, Van Royen P. WVVH-Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Cystitis bij de vrouw. Huisarts Nu 2000;(29):282–97.
2. Giesen LG, Cousins G, Dimitrov BD, et al. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. BMC Fam Pract 2010;11(1):78.

3. Hooton T, Roberts P, Cox M, Stapleton A. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med* 2013;369:1883-91.
4. Verstrecken I, Verhaegen J. Identificatie van urinaire pathogenen aan de hand van chromogene media. Critically Appraised Topic (CAT). KU Leuven, 2008.
5. Van Pinxteren B, Knottnerus BJ, Geerlings SE, et al. NHG-standaard Urineweginfecties (derde herziening). *Huisarts Wet* 2013;56(6):270-80.
6. Knottnerus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, ter Riet G, Toward A Simple Diagnostic Index for Acute Uncomplicated Urinary Tract Infections. *Ann Fam Med* 2013;11(5):442-51.
7. Little P, Turner S, Rumsby K, et al. Dipsticks and diagnostic algorithms in urinary tract infection: development and validation, randomised trial, economic analysis, observational cohort and qualitative study. *Health Technol Assess [Internet]*. 2009 Mar [cited 2015 Jan 12];13(19). Available from: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-13/issue-19>
8. Little P, Turner S, Rumsby K, et al. Developing clinical rules to predict urinary tract infection in primary care settings: sensitivity and specificity of near patient tests (dipsticks) and clinical scores. *Br J Gen Pract* 2006;56(529):606-12.
9. Devillé WL, Yzermans JC, van Duijn NP, et al. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol* 2004;4:4.
10. Hurlbut TA, Littenberg B. The diagnostic accuracy of rapid dipstick tests to predict urinary tract infection. *Am J Clin Pathol* 1991;96(5):582-8.
11. Winkens R, Nelissen-Arets H, Stobberingh E. Validity of the urine dipslide under daily practice conditions. *Fam Pract* 2003;20(4):410-2.
12. Arneil GC, McAllister TA, Kay P. Detection of bacteriuria. *Lancet* 1970;1(7642):364-5.
13. Ellner PD, Papachristos T. Detection of bacteriuria by dip-slide. Routine use in a large general hospital. *Am J Clin Pathol* 1975;63(4):516-21.
14. Naylor GR, Guttman D. The dip-slide: a modified dip-inoculum transport medium for the laboratory diagnosis of infections of the urinary tract. *J Hyg (Lond)* 1967;65(3):367-71.
15. Jackaman FR, Darrell JH, Shackman R. The dip-slide in urology. *Br Med J* 1973;1(5847):207-8.
16. Heytens et al. Uropathogen distribution and antimicrobial susceptibility in uncomplicated cystitis in a high antibiotics prescribing country: a 20 year surveillance. not published data. Submitted May 2016 JAC.
17. Stamm WE. Quantitative urine cultures revisited. *Eur J Clin Microbiol* 1984;3(4):279-81.
18. Fünfstück RC, Kunin M (ed). *Urinary Tract Infections: Detection, Prevention, and Management*. Infection 1998;26(3):183.
19. Winkens RA, Leffers P, Trienekens TA, Stobberingh EE. The validity of urine examination for urinary tract infections in daily practice. *Fam Pract* 1995;12(3):290-3.
20. Delanghe JR, Kouri TT, Huber AR, et al. The role of automated urine particle flow cytometry in clinical practice. *Clin Chim Acta* 2000;301(1-2):1-18.
21. Baerhaim A, Albreksten G, Eriksen AG, et al. Quantification of pyuria by two methods correlation and interobserver agreement. *Scand J Prim Health Care* 1989;7:83-6.
22. Dewit A, Aertgeerts S, Bongaerts A, Buntinx F. De relevantie van microscopie in de huisartspraktijk. ICHO, 2012.
23. Beinsberger H, Aertgeerts S, Schraepen A, Buntinx F. De relevantie van microscopie in de huisartspraktijk. ICHO, 2012.
24. Kass EH. Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract: With observations on the use of methionine as a urinary antiseptic. *AMA Arch Intern Med* 1957;100(5):709-14.
25. Hooton T, Roberts P, Cox M, Stapleton A. Voided Midstream Urine Culture and Acute Cystitis in Premenopausal Women. *N Engl J Med* 2013;369(20):1883-91. doi:10.1056/NEJMoa1302186.
26. Aspevall O, Hallander H, Gant V, Kouri T. European guidelines for urinalysis: a collaborative document produced by European clinical microbiologists and clinical chemists under ECLM in Collaboration with ESCMID. *Clinical Microbiology and Infection* 2001;7(4):173-8.

Welke niet-medicamenteuze behandeling(en) zijn aangewezen bij een acute cystitis bij de vrouw?

Aanbeveling

- **Geen enkele niet-medicamenteuze behandeling is bewezen werkzaam.**
- **Een acute cystitis kan niet behandeld worden met veenbesproducten (Grade 1A).**

Toelichting

Hoewel algemeen aangeraden is er geen enkel bewijs dat het advies om meer te drinken helpt bij acute cystitis. Er is evenmin bewijs van werking van veenbessen ('cranberries') bij acute cystitis.

Basis voor de aanbeveling

In de NHG-Standaard (2013) ¹ wordt bij een afwachtend beleid het advies gegeven om veel te drinken. Ondanks gebrek aan bewijs wordt drinken als niet-medicamenteuze behandeling doorgaans toch aangeraden omdat het eenvoudig is en geen nadelen zou hebben. Een literatuurzoektocht leverde geen bewijs van een effect van meer drinken op de klachten.

Veenbesproducten

Er is geen bewijs van werking van veenbesproducten bij de behandeling van acute cystitis ^{2,3}.

Referenties

1. Van Pinxteren B, Knottnerus BJ, Geerlings SE, et al. NHG-Standaard Urineweginfecties (derde herziening). Huisarts Wet 2013;56(6):270-80.
2. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig JC. Cranberries for treating urinary tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 1998; Issue 4. Art. No.: CD001322. DOI: 10.1002/14651858.CD001322. Review content assessed as up-to-date: 12 July 2010
3. Vasileiou I, Katsargyris A, Teocharis S, Giaginis C. Current clinical status on the preventive effects of cranberry consumption against urinary tract infections. Nutrition Research 2013;33:595-607.

Welke medicamenteuze behandeling(en) zijn werkzaam in de behandeling van een acute cystitis bij de vrouw?

Beleid bij acute cystitis

Aanbeveling

- **Leg aan de patiënte uit dat een cystitis een zelflimiterende ziekte is die vanzelf kan overgaan. Een antimicrobieel middel zal de klachten vlugger doen verdwijnen, maar er kunnen nog klachten zijn aan het einde van de behandeling (Grade 1B).**
- **In de regel wordt gekozen voor een antimicrobiële behandeling (Grade 1A).**
- **Bij mild tot matig ernstige symptomen kan men, in overleg met de patiënte en na grondige uitleg, opteren om af te wachten, al dan niet mits het meegeven van een uitgesteld voorschrift voor een antimicrobieel middel (Grade 2B).**
- **Behandel vrouwen met diabetes en een symptomatische urineweginfectie steeds met een antimicrobieel middel.**
- **Het heeft geen zin om asymptomatische urineweginfecties te behandelen bij niet-zwangere vrouwen, ook niet bij vrouwen met diabetes.**

Toelichting

Afwachten

De keuze om af te wachten gebeurt steeds in overleg met de patiënte. De patiënte krijgt daarbij voldoende uitleg waarom geen of een uitgestelde antimicrobiële behandeling wordt overwogen. Zonder bijkomende uitleg voelen vrouwen zich niet ernstig genomen¹.

Leg uit dat cystitis een veel voorkomende zelflimiterende infectie is, en dat een afwachtend beleid bij milde tot matig ernstige symptomen van cystitis² geen groter risico op een gecompliceerde (of opstijgende) urineweginfectie met zich meebrengt. Een antimicrobiële therapie is werkzaam om de symptomen te verlichten, maar gaat gepaard met meer bijwerkingen^{3,4}.

Het is niet bekend of er bij een cystitis met ernstige symptomen een hogere kans is op pyelonefritis. Dit wordt in een studie gesuggereerd².

De arts kan volgende adviezen geven:

- Bij een cystitis met milde tot matig ernstige symptomen is het veilig om af te wachten (er is niet meer kans op pyelonefritis of 'opstijgende' infectie);
- Cystitis is een zelflimiterende ziekte;
- Pijnstillers zoals ibuprofen kunnen een effect hebben op de klachten;
- Een antimicrobieel middel zal de klachten sneller doen verdwijnen dan wanneer er niets gegeven wordt⁴. Maar ondanks de behandeling met een antibioticum heeft helft van de vrouwen na 4 dagen nog klachten⁵. Op dat moment zijn ze weliswaar verminderd in ernst⁵.

Pijnstilling

De NHG-Standaard 'urine­weginfecties' raadt bij een afwachtend beleid pijnstilling aan.

Basis voor de aanbeveling

Afwachten

Er is goed wetenschappelijk bewijs dat het niet behandelen van een cystitis geen verhoogd risico inhoudt op het ontwikkelen van een gecompliceerde urine­weginfectie bij vrouwen ^{4,6,7}. In een recente RCT, die ibuprofen vergeleek met fosfomycine, stellen Gagyor et al. dat wachten met antibiotica alleen bij ongecompliceerde cystitis met milde tot matige symptomen tot de nodige voorzichtigheid moet nopen ². De auteurs formuleren hun conclusie voorzichtig, omdat ze in de ibuprofengroep meer patiënten met pyelonefritis vonden (5 van de 241 patiënten in de ibuprofengroep tegenover 1 bij 243 patiënten in de fosfomycinegroep). Dit verschil was echter statistisch niet significant ($p=0,12$). De studie was ook niet opgezet om een verschil in ernstige bijwerkingen aan te tonen. Het is ook niet duidelijk wat de auteurs verstaan onder 'pyelonefritis'. Het kan zijn dat ze hieronder patiënten rekenen met klinische tekenen die wijzen op een hogere infectie (koorts, pijn in de nierstreek), waarbij veiligheidshalve het protocol werd doorbroken. In eerder placebogecontroleerd onderzoek vond men geen significant verschil in ernstige bijwerkingen vergeleken met het referentieproduct ^{3,4}. Deze voorzichtigheid is nochtans gerechtvaardigd wegens de aanwezige inclusiebias. Vrouwen die ernstigere symptomen hadden, werden immers niet geïncludeerd in de studie, uiterekend die vrouwen van wie men kan verwachten dat ze een groter percentage ernstige infecties hadden.

Vrouwen met diabetes

Omdat vrouwen met diabetes tot een risicogroep behoren en meer kans hebben op complicaties, dient een symptomatische urine­weginfectie steeds behandeld te worden met een antimicrobieel middel ^{8,9}.

Asymptomatische bacteriurie bij vrouwen, ook met diabetes, leidt niet tot meer complicaties. Behandeling is dus niet aangewezen ⁹⁻¹².

Ibuprofen

Een pilootstudie leverde beperkt bewijs dat pijnstilling onder vorm van ibuprofen (3 x 400 mg) even werkzaam zou zijn als ciprofloxacine (2 x 250 mg) ⁷. In een vervolgstudie uit 2015 waarbij ibuprofen (n=241) werd vergeleken met fosfomycine (n=243), vonden de auteurs dat ibuprofen geen evenwaardig effect heeft t.o.v. fosfomycine op de symptomen van een ongecompliceerde urine­weginfectie bij volwassen vrouwen. Het verschil in effect op de gemiddelde symptoomduur bedroeg slechts 1 dag. De klinische relevantie ervan moet afgewogen worden tegen de het beperken van antibiotica-inname. Dit kan met de patiënte besproken worden ¹².

Antimicrobiële behandeling

Aanbeveling

Vrouwen zonder diabetes:

- Eerste keuze: nitrofurantoïne 100 mg 3 maal per dag tijdens de maaltijd gedurende 3 à 5 dagen (**Grade 1B**).
- Tweede keuze: trimethoprim 300 mg 1 maal per dag gedurende 3 dagen (**Grade 2A**) of fosfomycine 3 g in een éénmalige toediening (**Grade 2B**).

Vrouwen met diabetes (**Grade 1C**):

- Eerste keuze: nitrofurantone 100 mg 3 maal per dag tijdens de maaltijd gedurende 7 dagen.
- Tweede keuze: trimethoprim 300 mg 1 maal per dag gedurende 7 dagen.

Toelichting

Nitrofurantoïne

Bij het voorschrijven van nitrofurantoïne, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Nitrofurantoïne is gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie, en mag niet gebruikt worden bij G6PD-deficiëntie (Glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie). Bij oudere patiënten dient chronisch gebruik van nitrofurantoïne vermeden te worden.

Trimethoprim

Trimethoprim is niet meer beschikbaar als specialiteit, maar kan magistraal voorgeschreven worden onder de volgende vorm ¹³:

R/ Gelules met 300 mg trimethoprim TMF

Dt/ 3 gelules

S/ 1 gelule daags

Fosfomycine bij vrouwen met diabetes

De plaats van fosfomycine bij vrouwen met diabetes is onduidelijk; daarom wordt het niet aanbevolen ⁶.

Basis voor de aanbeveling

Nitrofurantoïne

De keuze voor nitrofurantoïne is sterk onderbouwd, maar het niveau van bewijskracht voor deze aanbeveling ligt lager omwille van de minder eenduidige onderbouwing voor de duur van de behandeling. De NHG-Standaard beveelt een 5-daagse behandeling aan met nitrofurantoïne, en dit onder andere op basis van gegevens van de retrospectieve studie van Goetsch et al. ¹⁴ en omdat ze stellen dat nooit bewezen is dat een driedaagse kuur even doeltreffend is dan een 7-daagse kuur ^{14,15}. De RCT van Christiaens et al. ging het effect na van 3 dagen nitrofurantoïne versus placebo op de klinische verbetering en genezing. Na drie dagen bleek er geen significant verschil tussen een behandeling met nitrofurantoïne en placebo. Na 7 dagen was dit verschil wel significant ⁴. Het niet-significante verschil tussen placebo

en nitrofurantoïne na 3 dagen (54% vs 77%) kan te wijten zijn de te kleine studiegroep ('underpowered').

De SIGN-richtlijn van 2012 beveelt een 3-daagse behandeling aan ¹⁶. Een Cochrane review uit 2005 stelt dat voor alle bestudeerde antimicrobiële middelen een 3-daagse antibioticabehandeling klinisch even doeltreffend is dan een behandeling van 5 tot 10 dagen ¹⁷. In deze review waren evenwel geen studies opgenomen die een rechtstreekse vergelijking maakten met een 3-daagse kuur met nitrofurantoïne. Een recente review beveelt een 5-daagse behandeling aan ¹⁸. Er zijn geen nieuwe bijkomende studies die toelaten om 3 of 5 dagen behandeling met nitrofurantoïne aan te bevelen. Het advies van de vorige richtlijn kan voorlopig behouden blijven, evenwel met de boodschap dat een 5-daagse behandeling een verantwoord en te verdedigen alternatief is.

Wat met de verontrustende berichten over nitrofurantoïne uit Frankrijk?

Nitrofurantoïne wordt door het Franse geneesmiddelenagentschap (AFSSAPS) niet meer aangeraden als eerstekeuzepreparaat vanwege het risico op ernstige bijwerkingen. La Revue Prescrire ¹⁹ vermeldt als mogelijke bijwerkingen: gastro-intestinale problemen, perifere neuropathie, interstitiële neuropathie, leveraantasting, hematologische problemen, hypersensitiviteit (Stevens-Johnson), benigne intracraniële hypertensie en bruinverkleuring van de urine. Men schat het optreden van ernstige bijwerkingen bij een gebruiksduur van minder dan 1 maand op ongeveer 1/25 000. Slechts bij langdurig gebruik neemt het risico toe. De kans op een ernstige bijwerking bedraagt bij gebruik gedurende meer dan een maand 1/8 000 en bij meer dan 6 maanden 1/700. De dagelijkse gebruikte dosis wordt niet vermeld. De auteurs van deze richtlijn zijn van mening dat de kortdurende behandeling van 3 dagen dermate weinig risico op bijwerkingen inhoudt, dat de keuze voor dit product nog steeds verantwoord is.

Gebruik van nitrofurantoïne bij nierinsufficiëntie

De wetenschappelijke bijsluiter van nitrofurantoïne vermeldt dat dit product niet mag gebruikt worden bij een nierfunctie van minder dan 60 ml/min. De NHG-Standaard stelt evenwel dat men nitrofurantoïne mag gebruiken tot 30 ml/min., omdat zelfs dan nog een goede concentratie in de nier aanwezig is en de werkzaamheid niet in het gedrang komt ¹⁵.

Oplinger et al. stellen in hun review uit 2012 ²⁰ dat er geen bewijs is voor de strikte grens van een creatinineklaring van 60 ml/min. waaronder nitrofurantoïne niet meer mag gebruikt worden. Zij geven aan dat zolang er niet meer studiegegevens zijn, nitrofurantoïne kan gebruikt worden tot een creatinineklaring van 40 ml/min.

Gebruik van nitrofurantoïne bij ouderen

Mody et al. ²¹ stellen in een recent overzichtsartikel in de JAMA dat nitrofurantoïne kan gebruikt worden voor de behandeling van cystitis bij oudere vrouwen. In de geneesmiddelenbrief wordt nitrofurantoïne echter niet voorgesteld als eerstekeuzemiddel bij oudere patiënten die vaak een verminderde nierfunctie hebben ²².

Op basis van de recente publicatie samen met het feit dat er te weinig wetenschappelijk bewijs is om de grens van 60 ml/min. als absoluut te beschouwen, kan men nitrofurantoïne ook voor ouderen vrouwen buiten het rusthuis gebruiken in kader van een kortdurende behandeling van een ongecompliceerde cystitis.

Ernstige nierinsufficiëntie is echter een contra-indicatie. Een chronische behandeling met nitrofurantoïne bij oudere vrouwen is af te raden.

Trimethoprim

Momenteel geldt de consensus dat 20% resistentie de grenswaarde is waarboven het gebruik van trimethoprim wordt afgeraden als eerstekeuzemiddel voor de empirische behandeling van ongecompliceerde cystitis^{23, 24}. In een grote observationele studie (ARESC 2008) van Naber et al.²⁵ vond men dat in bijna alle Europese landen die in de studie betrokken waren, de resistentie groter was dan 20%. De aanbeveling om trimethoprim (TMP) te gebruiken dient volgens hen afhankelijk te zijn van de lokaal gekende resistentie tegen dit product. Verschillende studies tonen aan dat cotrimoxazole (TMP/SMX) nog steeds een zeer werkzaam middel is in de behandeling van ongecompliceerde cystitis bij vrouwen, op voorwaarde dat de resistentie onder 20% blijft^{26,27,28,29}. Dit geldt ook voor TMP dat minder bijwerkingen geeft dan TMP/SMX²⁴. Bij een resistentie tegen TMP/SMX van 10 tot 15%, is het klinische genezingspercentage gelijk aan dat van andere antimicrobiële middelen zoals nitrofurantoïne en ciprofloxacine^{26,28,29}. De Backer et al. vonden in een prospectieve observationele studie uit 2006 gevoerd in de regio Gent nog een gevoeligheid van *E. coli* voor trimethoprim van 85,5%³⁰. Een recente studie van Heytens et al. observeerde in dezelfde regio een resistentie van 23,7% voor *E. coli* tegen TMP³¹. Volgens de huidige gangbare regel in de literatuur zou men TMP dus niet meer mogen aanraden als empirisch te gebruiken antibioticum bij cystitis. Deze grenswaarde is echter zeer arbitrair bepaald, en er zijn een aantal kanttekeningen te plaatsen. Gupta et al. berekenden in 2001, op basis van modellen, dat bij een resistentie van 20% en 30% de klinische genezing respectievelijk 88% en 85% bedraagt. Het is zeer de vraag of het gaat om een klinisch relevant verschil²⁴. TMP is anderzijds zeer goedkoop en vertoont weinig bijwerkingen. De auteurs stellen dat trimethoprim nog steeds kan worden aanbevolen als empirische behandeling van een ongecompliceerde urineweginfectie, zij het als tweede keus na nitrofurantoïne.

Fosfomycine

In de literatuur wordt fosfomycine dikwijls aangeraden als een van de eerstekeuzepreparaten voor cystitis, vanwege de nog steeds lage resistentie tegen dit product en het gebruiksgemak. De resistentiecijfers voor *E. coli* zijn inderdaad goed en gelijkaardig aan die voor nitrofurantoïne³¹. In de BAPCOC-richtlijn van 2012 wordt fosfomycine echter niet als eerste keuze naar voor geschoven omwille van de gebrekkige en tegenstrijdige informatie over dit product.

In een meta-analyse van Falagas et al. uit 2010³² wordt gesteld dat fosfomycine even werkzaam is als andere antibiotica voor de behandeling van urineweginfecties. Er bestond evenwel een grote heterogeniteit tussen de geïncludeerde studies op vlak van soort gebruikte antibiotica, behandelduur, klinische setting en patiëntenpopulatie. In de meeste studies lag de focus op de 'microbiologische uitkomst' in plaats van op een hardere klinische uitkomst. Het ging ook grotendeels over oudere studies gepubliceerd tussen 1987 en 1999. Een groot deel van de studies had geen dubbelblinde opzet. Randomisatie werd inadequaat gerapporteerd, waardoor selectiebias niet uitgesloten is. Deze tekortkomingen maken de conclusies van deze meta-analyse minder overtuigend³³.

Er is een gebrek aan recente klinische effectstudies i.v.m. fosfomycine voor ongecompliceerde cystitis.

In de eerste lijn wordt tot 10% van de urineweginfecties veroorzaakt door *S. saprophyticus*^{30,31}. Of deze kiem gevoelig is aan fosfomycine is een discussiepunt. Hoewel een aantal auteurs beweert dat fosfomycine een activiteit vertoont tegenover *S. saprophyticus*^{34,35}, worden de minimale inhibitorische concentraties (MIC) slechts in 1 artikel gerapporteerd voor de 21 gevonden *S. saprophyticus*-isolaten (tussen 32 en 1024 mg/L)³⁶. Een recente studie bevestigt deze hoge waarden (veel hoger dan die voor *E. coli*)³¹. Daarom wordt *S. saprophyticus* doorgaans als resistent beschouwd voor fosfomycine. Anderzijds is aangetoond dat bereikte piekconcentraties in de urine ruim boven MIC-waarden liggen. In de literatuur is echter weinig bekend over de farmacodynamische en farmacokinetische mechanismen t.h.v. de lage-urinewegen. De gevoeligheid van *S. saprophyticus* aan fosfomycine mag dus niet alleen afgeleid worden uit de experimenteel bepaalde MIC-waarden. Klinisch zouden de hoge MIC wel eens van weinig betekenis kunnen zijn.

Er is bovendien ook weinig bekend over de mogelijke bijwerkingen van fosfomycine. De wetenschappelijke bijsluiter³⁷ vermeldt als ongewenste effecten maag-darmklachten zoals diarree en misselijkheid, huidreacties (rash en pruritus), hoofdpijn, asthenie, vertigo en vaginitis. Overgevoeligheidsreacties inclusief anafylaxie worden zelden waargenomen.

Omwille van bovenstaande bedenkingen, wordt fosfomycine pas als tweede keuze empirisch middel aangeraden, na nitrofurantoin.

Fosfomycine bij ouderen

In de geneesmiddelenbrief²² wordt gesteld dat er weinig of geen gegevens zijn m.b.t. de doeltreffendheid van fosfomycine in de behandeling van cystitis bij ouderen. Bij daling van de nierfunctie vermindert de urinaire excretie aanzienlijk. Infecties met *Clostridium* worden vermeld. In Nederland spreekt het Farmacotherapeutisch Kompas zelfs van 80 ml/min. als ondergrens voor het gebruik van fosfomycine³⁸.

Fosfomycine bij vrouwen met diabetes

Er zijn geen gegevens bekend over de behandeling met eenmalige toediening van fosfomycine bij risicogroepen.

Beleid bij vrouwen met diabetes

De NHG-Standaard 'urineweginfecties'¹⁵ stelt dat er geen recente studies voorhanden zijn m.b.t. de duur van de behandeling, en vermeldt een onderzoek van Schneeberger uit 2008³⁹. Deze studie bij Nederlandse apotheken kwam tot de vaststelling dat het aantal recidieven bij pre- en postmenopauzale vrouwen met diabetes met een 5-daagse behandeling hoger lag dan bij vrouwen zonder diabetes. Daarom houdt de Standaard de behandelduur op 7 dagen. Njomnang Soh et al.⁷ geven in een overzichtsartikel dezelfde aanbeveling.

Geerlings⁹ zegt, op basis van de studie van Meiland uit 2004⁴⁰, dat er niet meer resistentie is tegen de courante antimicrobiële middelen bij diabetespatiënten vergeleken met niet-diabetici, en dat daarom dezelfde middelen in beide groepen kunnen gebruikt worden. Wel waarschuwt ze voor hypoglykemie bij gebruik van cotrimoxazole bij diabetespatiënten. Het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI)⁴¹ en het TMF-formularium¹³ maken hiervan

geen melding, voor trimethoprim noch voor cotrimoxazole. Grigoryan et al. oordelen in een review uit 2014 dat vrouwen met diabetes op dezelfde manier mogen behandeld worden als vrouwen zonder diabetes, en geven hier een Grade 1C aan ¹⁸. Zij baseren zich eveneens op de studie van Schneeberger uit 2008 ³⁹.

Algemene opmerking over het beleid bij ouderen buiten het rusthuis

In de recente literatuur over de behandeling van urineweginfecties bij thuisverblijvende ouderen is er consensus om, bij keuze voor een antimicrobiële therapie, zoveel mogelijk een smalspectrummiddel te gebruiken ^{16,42,43,44}.

Referenties

1. Leydon GM, Turner S, Smith H, Little P. Women's view about management and cause of urinary tract infection: qualitative interview study. *BMJ* 2010;340:c279.doi: 10.1136/bmj.c279.c279
2. Gagyor I, Bleidorn J, Kochen M, et al. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015;23;351:h6544.
3. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J infect* 2009;58:91-102.
4. Christiaens T, De Meyere M, Verschraegen G, et al. Randomized controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract* 2002;52:729-34.
5. Heytens S, De Sutter A, De Backer D, et al. Cystitis: Symptomatology in Women with Suspected Uncomplicated Urinary Tract Infection. *J W Health* 2011;20(7):1117-21.
6. Little P, Moore MV, Turner S, et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *BMJ* 2010b;340:c199.
7. Bleidorn J, Gagyor I, Kochen MM, et al. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? - Results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med* 2010;8:30.
8. Njomnang Soh P, Vidal F, Huyghe E, et al. Urinary and genital infections in patients with diabetes: how to diagnose and how to treat. *Review. Diabetes Metab* 2015;http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2015.07.002.
9. Geerlings S. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: epidemiology, pathogenesis and treatment. *Intern J Antimicrob Agents* 2008;31S:S54-S7.
10. Meiland R, Geerlings SE, Stolk RP, et al. Asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus: effect on renal function after 6 years follow-up. *Arch Intern Med* 2006;166:2222-7.
11. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M. antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 2002;347:1576-83.
12. Geerlings SE, Meiland R, Hoepelman AI. Treatment of asymptomatic bacteriuria in diabetic women. *N Engl J Med* 2003;348: 957-8.
13. Therapeutisch Magistraal Formularium. FAGG, uitgave 2011.
14. Goettsch WG, Janknegt R, Herings RM. Increased treatment failure after 3-days' courses of nitrofurantoin and trimethoprim for urinary tract infections in women: a population-based retrospective cohort study using the PHARMO database. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:184-9.
15. Van Pinxteren B, Knottnerus BJ, Geerlings SE, et al. NHG-standaard Urineweginfecties (derde herziening). *Huisarts Wet* 2013;56(6):270-80.
16. SIGN 88. Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. A national clinical guideline. Updated July 2012. www.sign.ac.uk
17. Milo G, Katchman E, Paul M, et al. Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;issue 2:Art. No.: CD004682. DOI: 10.1002/14651858.CD004682.pub2.
18. Grigoryan L, Trautner B, Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting. *JAMA* 2014;312(16):1677-84. doi:10.1001/jama.201.12842
19. LRP. Nitrofurantoin et infections urinaires: pas en usage prolongé, rarement en curative. *Rev Prescrire* 2012;32(345):511-2 – AMM modifiée en 2014.
20. Oplinger M, Andrews C. Nitrofurantoin contraindication in patients with creatinine clearance below 60 ml/min: Looking for the evidence. *Ann Pharmacother* 2013;47:106-11.
21. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women. A clinical review. *JAMA* 2014;311(8):844-54.
22. Chevalier P. Urineweginfecties bij ouderen. *Geneesmiddelenbrief* nr. 4, November 2014.
23. Gupta K, Hooton T, Stamm W. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med* 2001;135:41-50.
24. Gupta K, Hooton T, Naber K, et al. International Clinical Practice Guideline 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. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(5):e103-e20.

25. Naber K, Schito G, Botto H, et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008;54:1164-78.
26. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern med* 2007;167:2207-12.
27. Arredondo-Garcia JL, Figueroa-Damian R, Rosas A, et al. Comparison of short-term treatment regimen of ciprofloxacin versus long-term treatment regimens of trimethoprim/ sulfamethoxazole or norfloxacin for uncomplicated lower urinary tract infections: a randomized, multicentre, open-label, prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:840-3.
28. Kavatha D, Giamarellou H, Alexiou Z, et al. Cefpodoxime-proxetil versus trimetoprim-sulfamethoxazole for short-term therapy of uncomplicated acute cystitis in women. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:897-900.
29. Irvani A, Klimberg I, Briefer C, et al. A trial comparing low-dose, shortcourse ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole of nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 1999;43(Suppl A):67-75.
30. De Backer D, Christiaens T, Heytens S, et al. Evolution of bacterial susceptibility pattern of *Escherichia coli* in uncomplicated urinary tract infections in a country with high antibiotic consumption: a comparison of two surveys with a 10 year interval. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(2):364-8.
31. Heytens et al. Uropathogen distribution and antimicrobial susceptibility in uncomplicated cystitis in Belgium, high antibiotics prescribing country: a 20 year surveillance. Not published data. Submitted May 2016 EJCMIID.
32. Falagas M, Vouloumanou E, Togias A, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1862-77.
33. Chevalier P. Fosfomycine voor de behandeling van cystitis? *Minerva* 2011;10(3):28-9.
34. Keating G. Fosfomycine trometamol: a review of its use as a single-dose oral treatment for patients with acute lower urinary tract infections and pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Drugs* 2013;73:1951-66.
35. Raz R. Fosfomycin: an old – new antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:4-7.
36. Minassian M, Lewis D, Chattopadhyay D, et al. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Intern J Antimicrob Agents* 1998;10:39-47.
37. Samenvatting van de productkenmerken (SKP). FAGG. Goedkeuring van de tekst: 10/2014.
38. Farmacotherapeutisch Kompas. <http://www.farmacotherapeutischkompas.nl>
39. Schneeberger C, Stolk RP, Devries JH, et al. Differences in the pattern of antibiotic prescription profile and recurrence rate for possible urinary tract infections in women with and without diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:1380-5.
40. Meiland R, Geerlings SE, De Neeling AJ, Hoepelman AI. Diabetes mellitus in itself is not a risk factor for antibiotic resistance in *Escherichia coli* isolated from patients with bacteriuria. *Diabet Med* 2004;21:1032-4.
41. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. BCFI. database <http://www.bcfi.be/>
42. Beveridge L, Davey P, Phillips G, McMurdo M. Optimal management of urinary tract infections in older people. *Clin Interv Aging* 2011;6:173-80.
43. Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, et al. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. *CMAJ* 2004;170:469-73.
44. Lutters M, Vogt-Ferrier NB. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; Issue 3. Art No: CD001535.DOI: 10.1002/14651858.CD001535.pub2.

Welke preventieve behandelingen zijn aangewezen bij recidiverende cystitis bij de vrouw?

Niet-antimicrobiële behandeling van recidiverende cystitis

Aanbeveling

Men spreekt van recidiverende urineweginfectie bij drie of meer episoden van symptomatische urineweginfecties gedurende de laatste 12 maand of 2 episoden in de laatste 6 maand (GPP)

Om recidieven te voorkomen is het aanbevolen om (Grade 1C):

- veel te drinken,
- de blaas helemaal leeg te plassen,
- bij aandrang de mictie niet uit te stellen,
- het gebruik van condoms of pessaria met spermadodende glijmiddelen te vermijden,
- de blaas te ledigen na coïtus.

Overweeg bij postmenopauzale vrouwen vaginaal toegediende oestrogenen als profylactische behandeling (Grade 2A).

Worden niet aanbevolen als profylactische behandeling:

- veenbessen (cranberries), onder gelijk welke vorm (Grade 1A),
- Methenamine (Grade 1B),
- Oraal toegediende oestrogenen (Grade 1C),
- Fenazopyridine (Grade 1C),
- Beredruif (Grade 1C).

Toelichting

Adviezen

In verband met het advies om de blaas te ledigen onmiddellijk na de coïtus, kan men echter opwerpen dat dit de kwaliteit van een goede seksuele beleving mogelijk kan hinderen.

Veenbesproducten

Uit deze boodschap volgt dat patiënten die nu behandeld worden met een veenbesproduct moeten ingelicht worden, en indien gewenst een alternatieve behandeling voorgesteld krijgen.

Methenamine

Naast de controverser over het effect, zijn er bijwerkingen beschreven zoals nausea, obstipatie, rash, keelpijn en blaasprickeling. Methenamine is in België uitsluitend verkrijgbaar in combinatie met actieve kool.

Vaginaal toegediende oestrogenen

Bijwerkingen van vaginale oestrogenen zijn pijnlijke borsten, vaginale bloedingen of spotting, verhoogde vaginale afscheiding, vaginale irritatie, branderigheid en jeuk¹.

Fenazopyridine

Er is geen bewijs van werking. Fenazopyridine kleurt de urine oranje, hetgeen het aflezen van urineteststrookjes bemoeilijkt. Fenazopyridine kan aanleiding geven tot leverstoornissen, hemolytische anemie, methemoglobinemie, nefrolithiasis en kristallurie. Het product is gecontra-indiceerd bij nierinsufficiëntie en ernstige hepatitis ².

Beredruif (Arctostaphylos uva-ursi)

Er is geen bewijs van werking. De bijwerkingen zijn gastro-intestinale stoornissen en hepatotoxiciteit. Nierinsufficiëntie is een contra-indicatie ².

Basis voor de aanbeveling

Adviezen

Er is onvoldoende en inconsistent wetenschappelijk bewijs dat adviezen om meer te drinken, frequent te plassen of plassen onmiddellijk na de coïtus, het aantal recidieven doet verminderen. In een overzichtsartikel geeft Hooton aan dat er onvoldoende gegevens zijn die deze adviezen onderbouwen, maar dat ze geen risico inhouden op ongewenste effecten en ze mogelijk toch kunnen helpen ³. Het advies om meer te drinken en voldoende te plassen, wordt in de NHG-Standaard 'Urinerweginfecties' ⁴ onderbouwd door een retrospectief onderzoek van Mazzola uit 2003 ⁴. Een overzichtsartikel uit 2011 van Wagenlehner et al. ⁵ stelt dat er geen gerandomiseerde studies bestaan over het preventieve effect van meer te drinken. De NHG-Standaard 'Urinerweginfecties' ⁴ besluit op basis van verschillende studies dat de coïtus en het gebruik van condooms, vooral in combinatie met spermadodende middelen, het risico op recidiverende cystitis verhogen. Hooton geeft aan dat het gebruik van condooms en een diafragma in combinatie met spermadodende middelen een sterke risicofactor is omdat spermiciden een verandering teweegbrengen in de vaginale flora en zo een urinerweginfectie in de hand kunnen werken ³.

In verband met het advies om te plassen direct na de coïtus vermeldt de NHG-Standaard 'Urinerweginfecties' ⁴ twee oudere studies die een effect suggereren op het aantal recidieven. Het ging evenwel om twee patiëntcontroleonderzoeken ^{6,7}. Dezelfde NHG-Standaard 'Urinerweginfecties' ⁴ vermeldt ook dat het prospectief observationeel onderzoek van Hooton geen verband kon aantonen tussen recidiverende urinerweginfecties en uitstel van mictie na coïtus ³.

Methenamine

Er is onvoldoende bewijs van effect. Een Cochrane review uit 2012 ⁸ concludeert dat methenamine, in kader van een kortdurende profylactische behandeling (1 week), mogelijk doeltreffend kan zijn om urinerweginfecties te voorkomen. Dat is een enigszins bizarre bevinding omdat het dan eerder gaat om een acute behandeling. De auteurs van de Cochrane review geven zelf aan dat er een grote heterogeniteit was tussen de verschillende studies en dat men de gegevens met de grootste voorzichtigheid moet interpreteren vanwege de te kleine steekproeven en de slechte methodologische kwaliteit van de afzonderlijke studies. Het BCFI stelt dat dit product zonder wetenschappelijke argumenten wordt voorgesteld ². Nosseir zegt in een review van 2012 dat er onvoldoende gegevens zijn om het gebruik van

methenamine te verdedigen ⁹. Naast de controverse over het effect, worden er bijwerkingen beschreven zoals nausea, obstipatie, rash, keelpijn en blaasprickeling.

Vaginale oestrogenen

Er is wetenschappelijk bewijs voor de werking van vaginaal toegediende oestrogenen bij postmenopauzale vrouwen. Er is echter geen bewijs van werking van vaginaal toegediende oestrogenen bij premenopauzale vrouwen met recidiverende urineweginfecties. Een Cochrane review uit 2008 ¹ stelt dat een behandeling met vaginale oestrogenen bij postmenopauzale vrouwen met recidiverende urineweginfecties het aantal urineweginfecties reduceert. Deze conclusie is gebaseerd op slechts twee kleine studies die vaginale oestrogenen vergelijken met placebo. Recentere overzichtsartikels en richtlijnen verwijzen naar de in de Cochrane van 2008 opgenomen studies van Raz (1993) en Eriksen (1999) ^{5,10,11,12,13,14,15}

Orale oestrogenen

Er is geen bewijs van werking van orale oestrogenen, zowel bij pre- als postmenopauzale vrouwen ¹.

Veenbesproducten

In een Cochrane review uit 2012 werden in totaal 24 studies opgenomen met in totaal 4 473 patiënten ¹⁶. Tien ervan werden al geïnccludeerd in de review van 2008. Toen leek er bewijs te zijn dat veenbes het aantal symptomatische episoden zou doen dalen over een periode van 12 maanden, vooral bij vrouwen met recidiverende urineweginfecties. Hoewel enkele kleine studies een beperkt voordeel aantoonde, specifiek voor vrouwen met een recidiverende urineweginfectie, was er geen statistisch significant verschil na inclusie van de resultaten van een veel grotere studie.

Een recente RCT ¹⁷ vond geen significant verschil tussen een behandeling met veenbessensap en placebo bij 213 vrouwen met recidiverende urineweginfecties. Het preventieve effect van veenbessensap bij recidiverende urineweginfecties blijft volgens de auteurs controversieel. Een andere RCT uit 2012 ¹⁸ bij 176 premenopauzale vrouwen kon geen significant effect vinden van veenbessensap tegenover placebo.

Omwille van het bewezen gebrek aan werkzaamheid besluiten we om veenbesproducten niet aan te bevelen en aan vrouwen die reeds behandeld worden met veenbesproducten desgewenst andere behandelingen voor te stellen. Een van de alternatieve behandelingen kan antimicrobiële profylaxe zijn, wat mogelijk een nadelig effect heeft, zoals meer bijwerkingen en een stijging van de resistentie. Bij vrouwen die tot nog toe menen een goed effect van de veenbesproducten te ondervinden, kan men overwegen om deze toch verder te laten nemen. In alle andere gevallen kunnen we geen onwerkzame therapie aanbevelen, enkel en alleen om de potentiële bijwerkingen en andere problemen van een antimicrobiële profylaxe te vermijden.

Antimicrobiële behandeling bij recidiverende infecties

Aanbeveling

- Indien men besluit tot een antimicrobiële profylaxe, kan in overleg met de patiënt gekozen worden voor een van onderstaande schema's:
 - Zelfbehandeling bij iedere cystitis die als dusdanig herkend wordt:
 - nitrofurantoïne 100 mg 3 x per dag, bij de maaltijd gedurende 3 à 5 dagen of trimethoprim 300 mg 1 maal daags 3 dagen of fosfomycine 3 g 1 x toegediend (**Grade 1B**);
 - bij vrouwen met diabetes wordt een behandelduur van 7 dagen aangeraden (**Grade 1C**).
 - Postcoïtale profylaxe:
 - kan aangeraden worden wanneer de patiënte een verband ervaart tussen coïtus en typische herkenbare cystitisklachten (**GPP**);
 - nitrofurantoïne 50 of 100 mg binnen de 2 uur na iedere coïtus (**Grade 1B**).
 - Continue antimicrobiële profylaxe:
 - nitrofurantoïne 50 of 100 mg per dag in te nemen 's avonds voor het slapengaan, na de laatste plas (**Grade 1A**);
 - Continue nitrofurantoïne mag niet gebruikt worden bij nierinsufficiëntie (**GPP**);
 - Deze behandeling wordt niet aangeraden bij geïstitutionaliseerde ouderen (**GPP**).
- Een antimicrobiële profylaxe duurt minstens 6 maanden, waarna een herevaluatie gebeurt (**GPP**).
- Een profylactische behandeling heeft tot doel het aantal symptomatische episoden te verminderen. Asymptomatische bacteriurie wordt niet behandeld, ook niet bij ouderen (**GPP**).

Toelichting

Er is geen verband tussen een asymptomatische bacteriurie, ook niet bij ouderen, en een verhoogde morbiditeit of mortaliteit, en vereist dus geen behandeling ¹⁹.

Zelfbehandeling

Zijn de symptomen binnen de 48 uur niet verbeterd, dan moet de vrouw de arts consulteren. Dat is niet altijd een bewijs van gebrek aan werkzaamheid van de behandeling; de mediane duur van de symptomen bedraagt immers 4 dagen ²⁰. Maar algemeen wordt aanvaard dat er minstens een evaluatie door een arts nodig is, waarna de ingestelde therapie eventueel mag worden verdergezet.

De behandeling van een acute infectie bij recidiverende infecties verschilt niet van een eenmalige episode. Bij optreden van een recidief kiest men uit de aanbevolen middelen eerst een ander middel ⁽⁴⁾.

Er zijn geen gegevens voorhanden m.b.t. de behandeling van cystitis bij recidiverende urineweginfecties bij vrouwen met diabetes. Er zijn echter geen redenen om aan te nemen dat de behandeling anders zou moeten gebeuren dan bij een ongecompliceerde cystitis. Daarom is de aanbeveling die voor ongecompliceerde urineweginfecties geldt, ook van toepassing voor cystitis bij vrouwen met diabetes en recidiverende urineweginfecties.

Postcoïtale profylaxe

Er zijn geen argumenten om te twijfelen aan de werkzaamheid van het middel bij inname net vóór de coïtus. Of in dit schema ook trimethoprim of fosfomycine kan worden gebruikt, is niet bekend. Cotrimoxazole is wel onderzocht in studies naar postcoïtale profylaxe en blijkt werkzaam.

Continue antimicrobiële behandeling

Men dient voorzichtig te zijn bij nierinsufficiëntie. Nitrofurantoïne is gecontra-indiceerd in geval van ernstige nierinsufficiëntie en mag niet gebruikt worden in geval van G6PD-deficiëntie (Glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie). Chronische behandeling van rusthuisbewoners met nitrofurantoïne wordt afgeraden. Voorzichtigheid is geboden bij profylactisch gebruik van nitrofurantoïne bij oudere patiënten buiten het rusthuis. De meest frequente bijwerkingen zijn gastro-intestinale problemen, huiduitslag, vaginale irritatie, en ook orale candidase.

Basis voor de aanbeveling

Antimicrobiële behandeling

Asymptomatische bacteriurie bij ouderen verdwijnt meestal vanzelf en gaat niet gepaard met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit ^{19,21}. Antimicrobiële behandeling van asymptomatische bacteriurie vermindert het aantal mogelijke symptomatische episoden niet en is geassocieerd met meer medicamenteuze bijwerkingen en herinfectie met meer resistente kiemen ^{22, 23}.

Zelfbehandeling

Omdat vrouwen met recidiverende infecties een recidief goed blijken te herkennen, oordeelt de Nederlandse Standaard zelfbehandeling als een geschikt alternatief voor continue en postcoïtale profylaxe. De Standaard adviseert om de standaardbehandeling van een ongecompliceerde urineweginfectie te volgen ⁴. Eells et al. melden in een vergelijkende studie dat zelfbehandeling het meest kosteneffectief is. Deze aanpak vermindert het aantal recidieven uiteraard niet ¹⁰. Merkwaardig echter is dat vrouwen deze aanpak maar matig lijken te waarderen. Bovendien werd zelfbehandeling bij postmenopauzale vrouwen tot op heden nog niet onderzocht ¹⁹.

Postcoïtale profylaxe

In de Cochrane review van 2008 werd slechts 1 RCT geïncludeerd die postcoïtale profylaxe vergeleek met continue profylaxe met ciprofloxacine; men vond geen significant verschil in aantal recidieven ²⁴. Nosseir et al. menen dat postcoïtale profylaxe overwogen moet worden bij vrouwen met cystitissymptomen binnen de 48 uur na coïtus, omdat bewezen is dat deze aanpak even doeltreffend is als continue profylaxe ⁹. Naast nitrofurantoïne vermelden zij ook trimethoprim als mogelijke keuze voor postcoïtale profylaxe. In een recent artikel uit 2014 raden Mody et al. aan om deze behandeloptie ook voor te stellen aan postmenopauzale vrouwen als zij een verband ervaren tussen recidiverende opstoten en seksuele betrekkingen. Ze baseren zich op het feit dat er een bewezen effect is bij premenopauzale vrouwen ¹⁹.

Continue antimicrobiële behandeling

In een Cochrane review uit 2008 stellen Albert et al. dat een antimicrobiële profylaxe gedurende 6 tot 12 maanden, in vergelijking met placebo, het aantal microbiologische en klinische recidieven vermindert bij vrouwen met recidiverende urineweginfecties²⁴. Voor klinische recidieven bedroeg het relatief risico (RR) 0,15 (0,08-0,28) en de 'Numbers Needed to Treat' (NNT) 1,85. Er werden meer bijwerkingen gemeld bij gebruik van antibiotica. Het RR op bijwerkingen bij een antibiotische profylaxe bedroeg 1,78 (1,06-3,00). In een recente review uit 2014 stellen Eells et al. dat continue antibiotische profylaxe het aantal urineweginfecties doet dalen van 4 naar 0,4 per jaar¹⁰.

Gebruik van nitrofurantoïne bij nierinsufficiëntie

De wetenschappelijke bijsluiter van nitrofurantoïne vermeldt dat dit product niet mag gebruikt worden bij een nierfunctie van minder dan 60 ml/min. De NHG-Standaard stelt evenwel dat men nitrofurantoïne mag gebruiken tot 30 ml/min., omdat zelfs dan nog een goede concentratie in de nier aanwezig is en de werkzaamheid niet in het gedrang komt⁴.

Oplinger et al. stellen in hun review uit 2012²⁵ dat er geen bewijs is voor de strikte grens van een creatinineklaring van 60 ml/min. waaronder nitrofurantoïne niet meer mag gebruikt worden. Zij geven aan dat zolang er niet meer studiegegevens zijn, nitrofurantoïne kan gebruikt worden tot een creatinineklaring van 40 ml/min.

Profylactisch gebruik van nitrofurantoïne bij ouderen

Mody et al. stellen in een recent overzichtsartikel in de JAMA dat nitrofurantoïne kan gebruikt worden voor de profylactische behandeling bij oudere vrouwen met recidiverende urineweginfecties. Volgens hen worden weinig bijwerkingen gezien bij een dagelijkse behandeling met 50 mg nitrofurantoïne en geeft langdurig gebruik geen aanleiding tot meer resistentie van de fecale flora¹⁹. Nicole et al. raden als eerste keuze nitrofurantoïne 50 of 100 mg (of TMP/SMX) aan dagelijks net voor het slapengaan^{22,23}.

De geneesmiddelenbrief van november 2014 raadt TMP aan als profylactische behandeling²¹. Nitrofurantoïne houdt bij langdurig gebruik wel een hoger risico in op ongewenste effecten. Onderbouwing hiervoor is een alarmerend artikel in La Revue Prescrire dat stelt dat nitrofurantoïne te veel bijwerkingen heeft om het nog langer als eerstekeuzemiddel aan te bevelen²⁶. De geneesmiddelenbrief wijst er terecht op dat profylactische behandelingen met antibiotica in rusthuizen in België (en een aantal andere Europese landen) zeer vaak worden voorgeschreven van. Zij raden aan om de voordelen van dergelijke behandeling bij rusthuisbewoners goed af te wegen tegen de nadelen ervan^{19,24}. Omdat de geneesmiddelenbrief vooral waarschuwt voor het gebruik van nitrofurantoïne bij ouderen in het rusthuis en omdat er te weinig wetenschappelijk bewijs is om de grens van 60 ml/min. als absoluut te beschouwen, kan men nitrofurantoïne ook voor oudere vrouwen buiten het rusthuis gebruiken. Ernstige nierinsufficiëntie is echter een contra-indicatie. Sommige auteurs stellen voor om fosfomycine te gebruiken in een schema van 3 g om de 10 dagen. Er zijn nochtans te weinig gegevens voorhanden in de literatuur om dergelijk therapieschema aan te bevelen.

Referenties

1. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; Issue 2: Art. No.: CD005131. DOI: 10.1002/14651858.CD005131.pub2.
2. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. BCfi. database <http://www.bcfi.be/>
3. Hooton Thomas. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med* 2012;366:1028-37.
4. Van Pinxteren B, Knottnerus BJ, Geerlings SE, et al. NHG-Standaard Urineweginfecties (derde herziening) *Huisarts Wet* 2013;56(6):270-80.
5. Wagenlehner F, Vahlensieck W, Bauer H, et al. Primary and secondary prevention of urinary tract infections. *Urologe A* 2011;50:1248-56.
6. Strom BL, Collins M, West SL, et al. Sexual activity, contraceptive use, and other risk factors for symptomatic and asymptomatic bacteriuria. *Ann Intern Med* 1987;107:816.
7. Adatto K, Doebele KG, Galland L, Granowetter L. Behavioral factors and urinary tract infection. *JAMA* 1979;241(23):2525-6.
8. Lee BS, Bhuta T, Simpson JM, Graig JC. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; Issue 10: Art no: CD003265.
9. Nosseir SB, Lind LR, and Winkler HA. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: a review. *J Womens Health* 2012;21(3):347-54. doi:10.1089/jwh.2011.3056.
10. Eells S, Bharadwa K, McKinnel J, Miller L. Recurrent urinary tract infections among women: comparative effectiveness of 5 prevention and management strategies using a Markov Chain Monte Carlo Model. *Clinical Infectious Diseases* 2014;58(2):147-60.
11. Beerepoot M, Geerlings S, van Haast E, et al. Non-antibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urology* 2013;190:1981-9.
12. Cardozo L, Lose G, McClish D, Versdi E, de Koning Gans H. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunction* 2001;12(1):15-20.
13. Koski M, Chermansky C. Does estrogen have a real effect on voiding dysfunction in women? *Curr Urol Rep* 2011;12:345-50.
14. Raz R, Colodner R, Rohana Y, Battino S, Rottensterich E, Wasser I, et al. Effectiveness of estriol-containing vaginal pessaries and nitrofurantoin macrocrystal therapy in the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2003;36:1362-8.
15. Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1072-9
16. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; Issue 10: Art. No.: CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub5.
17. Takahashi S, Hamasuna R, Yasuda M, et al. A randomized clinical trial to evaluate the preventive effect of cranberry juice (UR65) for patients with recurrent urinary tract infection. *J Infect Chemother* 2013;19(1):112-7. Doi: 10.1007/s10156-012-0467-7. Epub 2012 Sep 8.
18. Stapleton A, Dziura J, Hooton T, et al. Recurrent urinary tract infection and urinary *Escherichia coli* in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2012;87(2):143-50. Doi:10.1016/j.mayocp.2011.10.006.
19. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: A clinical review. *JAMA* 2014; 311(8):844-54.
20. Heytens S, De Sutter A, De Backer D, et al. Cystitis: Symptomatology in Women with Suspected Uncomplicated Urinary Tract Infection. *J Womens Health* 2011;20(7).DOI: 10.1089/jwh.2010.2302
21. Geneesmiddelenbrief. November 2014 nr 4. Jaargang 21.
22. Nicole L. Urinary tract infections in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2009;25:423-36.
23. Nicole LE, Bradley S, Colgan R et al. Infectious disease society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643-54.
24. Albert X, Huertas I, Pereiro I, et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; Issue 3: Art. No.: CD001209. Assessed as up to date: 22 March 2007.
25. Oplinger M, Andrews C. Nitrofurantoin contraindication in patients with creatinine clearance below 60 ml/min: Looking for the evidence. *Ann Pharmacother* 2013;47:106-11.
26. LRP. Nitrofurantoïne et infections urinaires: pas en usage prolongé, rarement en curative. *Rev Prescrire* 2012;32(345):511-2 – AMM modifiée en 2014.

Welke follow-up bij vrouwen met een acute cystitis?

Aanbeveling

- **Bij een afwachtend beleid:**
 - Indien bij een afwachtend beleid er na 2 dagen onvoldoende beterschap is, kan de patiënte, als ze dat wil, alsnog zelf een behandeling starten (**GPP**).
- **Na de behandeling:**
 - Indien de klachten na de antibioticakuur verdwenen zijn, is bij acute cystitis geen controle van de urine nodig (**Grade 1C**);
 - Indien de patiënt opnieuw op raadpleging komt wegens aanhoudende klachten, kan men een ander eerstekeuzemiddel empirisch opstarten. Herevalueer of er geen argumenten zijn voor een soa of een gecompliceerd verloop (**Grade 1C**);
 - Vraag steeds een urinekweek aan bij (herhaaldelijk) falen van een empirische behandeling (**GPP**).
- **Hematurie:**
 - Hematurie die gepaard gaat met andere cystitisklachten kan passen bij een urineweginfectie. Indien geen diagnose van urineweginfectie kan worden gesteld, in geval van persisterende hematurie na behandeling of bij recidiverende of persisterende urineweginfecties met hematurie, is een verwijzing voor specialistisch advies aangewezen (**GPP**).
- **Acute pyelonefritis:**
 - Een acute pyelonefritis is een klinisch syndroom gekenmerkt door koorts (>38°), rillingen, flankpijn, algemene malaise (en eventueel braken). Dat kan, maar niet noodzakelijk, gepaard gaan met een episode van dysurie en frequent plassen.

Toelichting

Wanneer moet een patiënt de arts raadplegen bij een afwachtend beleid?

Er is geen consensus over het juiste moment waarop de patiënte een antimicrobiële behandeling dient te starten. In een onderzoek van Little werd aan patiënten gevraagd minstens 48 uur te wachten vooraleer het antibioticum te nemen. Een uitgesteld antibioticumvoorschrift is te verantwoorden omdat cystitis een zelflimiterende ziekte is, zonder vrees voor een gecompliceerd beloop ¹.

Controle na behandeling

Macroscopische hematurie kan deel uitmaken van de klachten van een cystitis. Dit kan tot ongerustheid leiden bij artsen en patiënten. De NICE-richtlijn uit 2011 ² geeft het advies om bij patiënten met symptomen die een urineweginfectie suggereren en macroscopische hematurie eerst de infectie te diagnosticeren en te behandelen, alvorens verwijzing te overwegen. Is er geen infectie, dan dient de patiënt dringend verwezen te worden. Vrouwen vanaf 40 jaar met klachten van recidiverende of persisterende urineweginfectie én hematurie moeten dringend verwezen worden.

Pijnloze macroscopische hematurie moet men, ongeacht de leeftijd, altijd verder onderzoeken.

Pyelonefritis

Voor de behandeling van pyelonefritis verwijzen we naar de BAPCOC-richtlijn van 2012 ³. Meer dan de helft van patiënten met pyelonefritis heeft bestaande comorbiditeit, zoals afwijkingen aan de urinewegen, maligniteit, hartfalen, CVA, nierfalen, diabetes mellitus, COPD of immuundeficiëntie ⁴.

Basis voor de aanbeveling

Herevaluatie

Er zijn quasi geen literatuurgegevens voorhanden over het beleid bij falen van een antimicrobiële behandeling bij een acute cystitis.

De NHG-Standaard raadt aan om een alternatief middel toe te dienen als de klachten niet duidelijk afgenomen zijn na 3 tot 5 dagen. Een kweek met resistentiebepaling is volgens deze richtlijn pas nodig als de klachten ook na een tweede kuur aanhouden. De behandeling wordt dan aangepast volgens het gevonden resistentiepatroon ⁴. De SIGN-richtlijn stelt dat bij falen van een behandeling met TMP of nitrofurantoïne een urinecultuur moet gebeuren met het oog op het aanpassen van de behandeling.⁵

De grote vraag is wanneer men kan besluiten dat een behandeling niet werkzaam is. McNulty et al. stellen dat patiënten opnieuw op raadpleging moeten komen als er na 4 dagen geen verbetering is. Omdat bij 50% van de patiënten die in de eerste week opnieuw op consultatie komen een resistente kiem wordt gevonden, adviseren zij om een alternatieve behandeling te starten en een urinecultuur met resistentiebepaling te verrichten ⁶.

Uit een observationeel onderzoek uit 2006 ⁷ bij vrouwen met een acute cystitis die allen een antimicrobieel middel kregen, bleek de mediane duur tot verdwijnen van de symptomen 4 dagen. Uiteindelijk verdwenen de symptomen bij alle vrouwen uit de studie binnen de 10 dagen, zonder verandering van antimicrobieel middel. Bij 25% van de vrouwen was nog dysurie aanwezig op dag 5 en bij 15% op dag 7. De andere gerapporteerde klachten verdwenen sneller. Deze gegevens bemoeilijken het bepalen van een tijdstip waarop men een gekozen therapie als niet werkzaam kan beschouwen en men een alternatief middel moet voorschrijven. De beslissing zal afhangen van de klinische inschatting van de arts op het moment dat de patiënt opnieuw op raadpleging komt.

Risicofactoren

Patiënten die tot een risicogroep behoren, hebben een verhoogd risico op een gecompliceerd beloop. Hiertoe rekenen we zwangere vrouwen, kinderen jonger dan 12 jaar, patiënten met een nierafwijking, met neurologische blaasstoornissen, met een verblijfskatheter, met diabetes mellitus of met een verminderde weerstand. Naast deze risicogroepen beschrijven Venmans et al. (2007) ook onafhankelijke risicofactoren op een gecompliceerd beloop. De NHG-Standaard geeft per onafhankelijke risicofactor de Odds Ratio (OR): leeftijd boven de 60 jaar (OR 1,7), chronisch gebruik van antibiotica (OR 5,5), meer dan zesmaal een huisartsbezoek in het afgelopen jaar (OR 3,6), ziekenhuisopname in het afgelopen jaar (OR 1,4), nierziekte (OR 4,9) en urine-incontinentie (OR 3,8) ⁴.

Referenties

1. Little P, Moore MV, Turner S, et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *BMJ* 2010b;340:c199.
2. NICE guideline 27: Referral guidelines for suspected cancer. 2005. Update April 2011.
3. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de praktijk. Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee. BAPCOC. Editie 2012.
4. Van Pinxteren B, Knottnerus BJ, Geerlings SE, et al. NHG-standaard Urineweginfecties (derde herziening) Huisarts Wet 2013;56(6):270-80.
5. SIGN 88. Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. A national clinical guideline. Updated July 2012. www.sign.ac.uk
6. McNulty A, Richards J, Livermore D, et al. Clinical relevance of laboratory-reported antibiotic resistance in acute uncomplicated urinary tract infections in primary care. *J Antimicrob Chem* 2006;58:1000-8.
7. Heytens S, De Sutter A, De Backer D, et al. Cystitis: Symptomatology in Women with Suspected Uncomplicated Urinary Tract Infection. *J Women's Health* 2011;20(7).. DOI: 10.1089/jwh.2010.2302

Informatie voor en betrokkenheid van de patiënt

Hulpmiddelen voor de huisarts

Zie *appendix 1* voor een hulpmiddel in het gebruik van de diaposlide.

Elementen voor de evaluatie

Om te beoordelen of de aanbevelingen in deze richtlijn worden gevolgd, kunnen we een aantal kwaliteitsindicatoren naar voor schuiven. Deze indicatoren werden overgenomen uit de SIGN-richtlijn "Management of suspected urinary tract infections in adults". National Institute for Health and Care Excellence (NICE) baseert zich op de SIGN-richtlijn om zeven verschillende kwaliteitsindicatoren te formuleren. Gezien de SIGN-richtlijn meer dan alleen ongecompliceerde urineweginfecties bij vrouwen behandelt, hebben we enkel die kwaliteitsindicatoren overgenomen die gebruikt kunnen worden bij de evaluatie van het gebruik van deze richtlijn. Aanvullend werd een kwaliteitsindicator geformuleerd op basis van Europese gegevens over het gebruik van antimicrobiële middelen. Deze kwaliteitsindicator werd niet opgenomen in de lijst van indicatoren door NICE.

Kwaliteitsindicator 1

Volwassen vrouwen met een urineweginfectie die niet reageert op een empirische antimicrobiële behandeling krijgen een urinecultuur.

Rationale

Het falen van een empirische antimicrobiële behandeling van cystitis kan wijzen op resistentie van de oorzakelijke kiem. Een urinecultuur is dan aangewezen om de verdere antimicrobiële behandeling te leiden. De richtlijn beveelt aan om bij (herhaaldelijk) falen van een empirische behandeling een urinecultuur uit te voeren. Deze indicator kan worden gemeten door het aantal volwassen vrouwen die meer dan twee antimicrobiële middelen voorgeschreven kregen voor cystitisklachten te vergelijken met dezelfde groep bij wie een urinecultuur gebeurde.

Kwaliteitsindicator 2

Volwassen vrouwen met een urineweginfectie krijgen nitrofurantoïne als eerste empirische behandeling.

Rationale

België scoort slecht als het gaat over het aandeel fluorochinolonen binnen de voorgeschreven antimicrobiële middelen. De huidige cijfers laten niet toe om te differentiëren tussen de verschillende indicaties waarvoor ze worden voorgeschreven, maar we kunnen aannemen dat ook voor ongecompliceerde urineweginfecties het aandeel fluorochinolonen te hoog ligt. Deze indicator kan worden gemeten door het aantal volwassen vrouwen met een diagnose van cystitis te vergelijken met dezelfde populatie die nitrofurantoïne als eerste behandeling kreeg.

Randvoorwaarden

Microbiologische laboratoria zouden het Kass-criterium moeten verlaten en gebruikmaken van het in deze richtlijn voorgestelde protocol voor de rapportage van een positieve of negatieve kweek.

Er worden nog steeds te veel chinolonen voorgeschreven voor een ongecompliceerde urineweginfectie. Een chinolone zou alleen gebruikt mogen worden bij een gecompliceerde urineweginfectie of bij een urineweginfectie bij risicogroepen.

Researchagenda

- Verder onderzoek is nodig m.b.t. de diagnostiek van urineweginfecties bij de vrouw en specifiek bij postmenopauzale vrouwen en geïnstitutionaliseerde ouderen. Bij ouderen stijgt de prevalentie van asymptomatische bacteriurie, zodat een urinekweek geen gouden standaard meer kan zijn van een urineweginfectie bij oudere vrouwen.
- Onderzoek is nodig naar het effect van antimicrobiële middelen bij symptomatische vrouwen met een negatieve kweek. Vermoedelijk hebben zij wel degelijk een infectie, maar met een kiem die niet werd gedetecteerd door de routineprotocols van het labo (moeilijk kweekbare kiemen) of een kiem die niet beschouwd wordt als een typische uropathogeen (chlamydia) of een onbekende kiem (*Aerococcus urinae*).

Economische beschouwingen

Voorafgaand aan de ontwikkeling van deze richtlijn werd geen economische studie besteld. Bij de formulering van de kernboodschappen en de aanbevelingen gebeurde steeds een afweging van de verschillende opties met een economische beschouwing. Waar van toepassing werd gezocht naar aanbevelingen in de door het Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE) gepubliceerde Health Technology Assessment-rapporten (HTA's).

Op vlak van diagnostiek bevelen we aan om bij twijfel of onvoldoende aantonende kracht van een dipstick verder onderzoek te overwegen, bij voorkeur met een dipslideonderzoek. Deze aanbeveling wijkt enigszins af van de gangbare praktijk en betekent voor de huisarts mogelijk een meerkost. Er bestaat niet langer een nomenclatuurnummer voor een dipslideonderzoek en ambulante laboratoria stellen ze niet langer courant ter beschikking. De keuze om dit onderzoek aan te bevelen, was ondanks de mogelijk negatieve economische balans voor de huisarts gebeurde vooral uit praktische overwegingen. Een dipslide verkleint immer de kans op fouten in het transport en de bewaring.

Voor het antimicrobiële beleid wordt nitrofurantoïne als eerstekeuzemiddel aanbevolen. Rekening houdend met het grote aandeel fluorochinolonen dat in België wordt voorgeschreven, vooral dan het aandeel fluorochinolonen van de

derde generatie, is deze aanbeveling economisch gunstig. Niet alleen is het antibioticum een goedkoper alternatief, het heeft ook een beter profiel qua resistentievorming. Hoewel hier geen echte kosten-batenverhouding werd berekend, kan men verwachten dat voor deze aanbevelingen wellicht een gunstige verhouding kan worden opgetekend.

Totstandkoming

Auteurs en belangenvermenging

De auteurs van deze richtlijn zijn drs. Heytens Stefan, Delvaux Nicolas, De Sutter An en Christiaens Thierry.

Stefan Heytens is onderzoeker aan de Vakgroep huisartsgeneeskunde en eerstelijnsgezondheidszorg aan de UGent en is huisarts in Destelbergen. Hij heeft in het verleden verschillende studies gepubliceerd over urineweginfecties. Behoudens een intellectuele belangenvermenging in het onderzoeksdomein, heeft hij geen andere belangenvermenging opgegeven.

Nicolas Delvaux is onderzoeker aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde aan de KU Leuven, projectverantwoordelijke beslissingsondersteuning bij EBMPPracticeNet en huisarts in Lissewege. Hij was in het verleden auteur van meerdere Domus Medica-richtlijnen en publiceerde rond methodologie van richtlijnontwikkeling. Behoudens een intellectuele belangenvermenging in het onderzoeksdomein, heeft hij geen andere belangenvermenging opgegeven.

Thierry Christiaens is diensthoofd Klinische Farmacologie aan de UGent, werkzaam bij het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) en huisarts in Gent. Hij heeft in het verleden verschillende studies gepubliceerd over urineweginfecties. Behoudens een intellectuele belangenvermenging in het onderzoeksdomein, heeft hij geen andere belangenvermenging opgegeven.

An De Sutter is hoofddocent aan de Vakgroep huisartsgeneeskunde en eerstelijnsgezondheidszorg aan de UGent, werkzaam bij BAPCOC en huisarts in Gent. Zij was in het verleden al meermaals coauteur van richtlijnen rond het antimicrobiële beleid bij diverse aandoeningen en heeft diverse publicaties in dit gebied. Behoudens intellectuele belangenvermenging in het onderzoeksdomein, heeft zij geen andere belangenvermenging opgegeven.

Deze richtlijn werd ontwikkeld in opdracht van de Werkgroep Richtlijnen Eerste Lijn met financiering via het Kaderakkoord voor kwaliteit van zorg van het Riziv. Behoudens methodologisch advies hebben de leden van de Werkgroep geen invloed gehad op de inhoud van de richtlijn. Het Riziv had evenmin invloed op de totstandkoming van deze richtlijn.

Methodologie en literatuuronderzoek

Dit document is een herziening van de richtlijn uit 2001 (met opvolgrapporten in 2003 en 2006). De gehanteerde methodologie wordt hier summier samengevat. Meer uitgebreide informatie is opt te vragen bij de Werkgroep Richtlijnen Eerste Lijn.

Deze richtlijn werd ontwikkeld overeenkomstig het stramien voor richtlijnontwikkeling dat in 2007 met de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, de Société

Scientifique de Médecine Générale (SSMG), Domus Medica en het Centre for Evidence Based Medicine (CEBAM) werd vastgelegd. Er werd gebruikgemaakt van het ADAPTE framework zoals uitgeschreven in het handboek "Updating richtlijnen eerste lijn". Het ADAPTE framework omvat een aantal specifieke stappen:

- het zoeken naar richtlijnen en het beoordelen van de methodologische kwaliteit ervan;
- nagaan of de inhoud (kernboodschappen) overeenstemt met de gestelde klinische vragen;
- nagaan of de wetenschappelijke onderbouwing en de kernboodschappen op methodologisch en klinisch vlak consistent zijn;
- nagaan of de kernboodschappen in de Belgische setting aanvaardbaar en toepasbaar zijn;
- het selectief adapteren van de relevante kernboodschappen.

De andere stappen (bepalen van de klinische vragen, updaten van de literatuur, toetsen bij experts, eindgebruikers en patiënten, implementatie) verlopen volgens de ontwikkelingsprocedure van de *de novo* richtlijnen.

Klinische vragen

De auteursgroep formuleerde acht klinische vragen gebaseerd op een inschatting van de vragen die artsen zich stellen tijdens de consultatie, ingegeven door de persoonlijke ervaring van de artsen die als auteur betrokken waren. Bij het formuleren en prioriteren van de klinische vragen werden geen patiënten betrokken.

Literatuuronderzoek en beoordeling van de literatuur

Men kan het volledige literatuuronderzoek opvragen bij de auteurs. De databanken van het Guidelines International Network (GIN) en de National Guideline Clearinghouse (NGC) werden doorzocht met zoektermen voor urineweginfecties. Deze termen omvatten MESH-termen en vrijeteksttermen. Hiermee werden drie recente richtlijnen geselecteerd: de NHG-Standaard Urineweginfecties uit 2013, de herziene SIGN-richtlijn uit 2009 en de IDSA-richtlijn. Daarnaast zochten de auteurs aanvullend naar recentere literatuur via de Trip Database, de Cochrane Database en Pubmed. De selectie van relevante artikels gebeurde op basis van titel en abstract. De volledige lijst met geselecteerde artikels kan worden opgevraagd.

Alle gevonden literatuur werd beoordeeld conform de methoden beschreven in het ADAPTE framework. De methodologische beoordeling van deze richtlijnen gebeurde met het AGREE II-instrument, door twee auteurs afzonderlijk. Op basis van hun methodologische kwaliteit, recente publicatiedatum (of update) en relevantie voor de Belgische huisarts behielden de auteurs enkel de SIGN-richtlijn en de NHG-Standaard.

Voor elke klinische vraag werden alle kernboodschappen of aanbevelingen uit de geselecteerde richtlijnen geïnventariseerd en gewaardeerd. Zowel de kernboodschappen, de consistentie tussen de kernboodschappen en de beschrijving van de wetenschappelijke onderbouwing, alsook de samenvatting van de wetenschappelijke onderbouwing per klinische vraag werden geëvalueerd. Deze evaluatie, in combinatie met een vergelijking met de meest recente literatuur, resulteerde in nieuwe samenvattingen van de wetenschappelijke onderbouwing (evidentietabellen) op basis waarvan nieuwe aanbevelingen werden geformuleerd.

Alle aanbevelingen met de onderliggende onderbouwing werden vervolgens besproken op meerdere vergaderingen met de hele auteursgroep. Tijdens deze vergaderingen bespraken de auteurs voor elke aanbeveling volgende aspecten: kwaliteit van de onderliggende onderbouwing, belang van de uitkomstmaat, impact op voorkeuren of waarden van de beoogde gebruikers en patiënten, financiële implicaties en toepasbaarheid in de Belgische huisartsenpraktijk. Aan de hand van deze discussies, samen met de evidentietabellen werd voor elke aanbeveling een graad van aanbeveling (GRADE) toegekend.

Graden van aanbeveling (GRADE)

Deze richtlijn gebruikt GRADE om de kwaliteit van de onderliggende evidentie alsook de sterkte of zwakte van de aanbeveling aan te geven.

Wanneer de voordelen van een kernboodschap 'aanbeveling of 'recommendation') de nadelen of risico's duidelijk overtreffen, spreken we van een 'sterke' aanbeveling en wordt het cijfer 1 toegekend. Wanneer er daarentegen een (twijfelachtig) evenwicht is tussen voor- en nadelen of risico's van de kernboodschap, spreken we van een 'zwakke' aanbeveling en wordt het cijfer 2 toegekend.

Afhankelijk van de kwaliteit van de onderliggende studies, krijgt de aanbeveling ook nog een letter A, B of C. Bij wijze van voorbeeld:

- 1A betekent dat de voordelen de nadelen duidelijk overtreffen en dat de kernboodschap is onderbouwd met goede RCT 's of overtuigende observationele studies.
- 2C betekent dat er onzekerheid is over de voor- en nadelen en dat de kernboodschap 'slechts' onderbouwd is met gewone observationele studies of gevalsonderzoek.

Tabel: Grade naar Van Royen et al, 2008²⁰

Graden van aanbeveling		Voordelen versus nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
1A	Sterke aanbeveling, hoog niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden
1B	Sterke aanbeveling, matig niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's met beperkingen of sterke evidentie van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden

²⁰ Van Royen P. Grade – Een systeem om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling aan te geven. Huisarts Nu 2008;37(9):505-9.

1C	Sterke aanbeveling, laag of zeer laag niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	Observationele studies of casestudies	Sterke aanbeveling, maar dit kan nog veranderen als er sterkere evidentie beschikbaar komt
2A	Zwakke aanbeveling, hoog niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden
2B	Zwakke aanbeveling, matig niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's met beperkingen of sterke evidentie van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden
2C	Zwakke aanbeveling, laag of zeer laag niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	Observationele studies of casestudies	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn

Wanneer een kernboodschap gebaseerd is op consensus of een expertenopinie, wordt een GPP (good practice point) gegeven.

Expertronde

De volledige richtlijn werd besproken samen met verschillende experts op 28 september 2015: Dr. Veronique Verhoeven (Universiteit Antwerpen, huisarts), dr. Gilles Henrard (Université de Liege, huisarts), dr. Veronique Saegeman (UZ Leuven, klinisch bioloog). Alle experts declareerden geen belangenconflicten te hebben. Expert zijn van deze richtlijn betekent echter niet dat elke expert elke boodschap in deze richtlijn onderschrijft.

Validatie

De tekst werd ter validatie voorgelegd aan CEBAM en op basis van hun opmerkingen werd een finale versie van de richtlijn opgesteld.

Updating

Een herziening van deze richtlijn is voorzien na 5 jaar of vroeger, indien nieuwe informatie tot een vroegere herziening noopt.