

Behandeling van urineweginfecties inclusief met multiresistente kiemen

Apr. biol. Laura Heireman
Apr. Anouk van der Veen

AZ Sint-Blasius



Wanneer antibiotica?

Verdenking UWI zonder katheter

Minstens 2 lokale urinaire symptomen:

Dysurie, mictiedrang, frequente mictie, urine-incontinentie, (zichtbare) urethrale pusafscheiding

Minstens 1 lokaal symptoom

+ pijn/gevoeligheid in de nierloge (flankpijn) en/of suprapubische pijn

Minstens 1 lokaal symptoom of flankpijn of suprapubische pijn

+ minstens 1 systemische klacht: koorts, koude rillingen, duidelijk delier

Afname midstream urinestaal* na reiniging genitale regio met water (alternatief: eenmalige katheterisatie)

VOOR opstart antibiotica

*niet steeds nodig bij ongecompliceerde cystitis

Zend de urine binnen de 2 uur naar het labo

Indien dit niet mogelijk is, bewaar de urine in de koelkast (2-8°C) gedurende maximaal 24 uur

Andere symptomen zoals verandering in kleur, geur, troebele urine, macroscopische hematurie → Overweeg andere oorzaak van de klachten.

Blijf bewoner actief monitoren
Heroverweeg als nieuwe klachten ontstaan of als bestaande klachten niet verdwijnen

VERENSO 2008

IDSA CID 2010 CA-UTI Guidelines

IDSA CID 2019 Management of Asymptomatic Bacteriuria

HGR 2017 8889 – preventie UWI zorgverlening



Wanneer antibiotica?

Verdenking UWI met katheter

Heeft patiënt ≥ 1 van de volgende symptomen?
Koorts >24 uur, koude rillingen, duidelijke delier, na uitsluiten urineretentie als oorzaak
EN is er geen sprake van een ander infectiefocus?

Urineverlies naast de katheter en macroscopische hematurie indien sonde voorheen goed verdragen werd



Verwijder de katheter en neem urinestaal af na reiniging genitale regio met water

Wanneer het verwijderen van een katheter niet mogelijk is → vervang de katheter en neem een urinekweek af nadat de nieuwe katheter geplaatst is

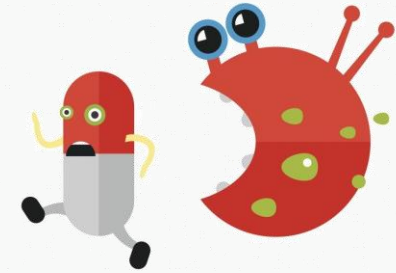
Ontsmet de prikplaats met alcohol 70% en aspireer urine met steriele naald (niet uit urinecollector)
Behoud het gesloten systeem



Zend urinestaal binnen de 2 uren naar het labo
Indien niet mogelijk: bewaar urine in de koelkast (2 - 8°C) gedurende maximaal 24u



Wanneer GEEN antibiotica?



ASYMPTOMATISCHE BACTERIURIE:

- ✓ Definitie: aanwezigheid van 1 of meer bacteriën in urine ($\geq 10^5$ colony forming units/ml) zonder symptomen
- ✓ Urine zelf is niet steriel (blaasmicrobioom) en passeert een niet-steriele omgeving (urogenitale tractus en huid)
- ✓ Gaat vaak gepaard met pyurie (bv. door irritatie urinewegen)

- » **Geen voordeel van antibiotica** (geen ↓ frequentie van symptomatische UWI / nieuwe episodes asymptomatische bacteriurie), echter wel ↑ risico op resistentie en *C. difficile* infectie
- » Uitzonderingen:
 - ✓ Zwangere vrouwen (risico op vroeggeboorte en pyelonefritis)
 - ✓ Transurethrale ingrepen (met trauma van de mucosa => risico op ernstige postoperatieve infecties)
- » Indien asymptomatisch na behandeling: **opvolgcultuur NIET nodig**



Welke antibiotica?



CYSTITIS:

- » IDSA: **resistentie** % tegen het **empirisch antibioticum moet < 20% bedragen**
 - In BE: amoxicilline, amoxiclav en trimethoprim - sulfamethoxazole niet meer in aanmerking (> 20% R)
 - Wel mogelijk: **nitrofurantoïne** (5 ♀ - 7 ♂ dagen) of **fosfomycine** eenmalig
- » BCFI: **trimethoprim** (3 ♀ - 7 ♂ dagen) verkozen boven nitrofurantoïne en fosfomycine bij ouderen (zie verder) (maar antibiogram op te volgen)
- » Fluoroquinolones (FQ) voorbehouden voor ernstigere infecties van de urinewegen
- » Richtlijnen cystitis n.v.t. op ♂ met vermoeden van geassocieerde prostatitis of risico op complicaties
 - bij mannen met cystitis 27% therapie falen met nitrofurantoïne



Welke antibiotica?



PYELONEFRITIS:

- » IDSA: **resistentie** % tegen het **empirisch antibioticum moet < 10% bedragen** (BE: FQ komen dus in theorie niet meer in aanmerking)
- » BCFI: **FQ** nog steeds eerste keuze, maar nauwe opvolging van cultuur en antibiogram nodig! Indien resistentie, overleg met uroloog en verwijs zo nodig door voor IV AB. Alternatief: **amoxicilline-clavulaanzuur (AMC)**
- » Fosfomycine en nitrofurantoïne penetreren onvoldoende in nier
- » Duur behandeling:
 - Ongecompliceerd: 7 dagen met FQ, 10-14 dagen met AMC ; ♂ : 14 dagen
 - 7 dagen overwegen indien klinisch stabiel en 48 uur afebriel



Overzicht antibiotica

	EMPIRISCHE KEUZE ANTIBIOTICA (in dalende voorkeur)	DUUR ANTIBIOTICA
Asymptomatisch	Geen behandeling, ook niet bij pyurie!	
Cystitis (enkele lokale symptomen)	In dalende voorkeur: <ul style="list-style-type: none"> • Nitrofurantoïne 3 x 100 mg/d PO • Fosfomycine 3 g/d PO • Indien nierfalen: trimethoprim 300 mg 1x/d PO 	5 dagen (vrouw) - 7 dagen (man) eenmalig 3 dagen (vrouw) - 7 dagen (man)
Pyelonefritis (systemische klachten)	Indien geen ziekenhuis opname vereist: <ul style="list-style-type: none"> • Levofloxacin 500mg/d of ciprofloxacin 2 x 500mg/d PO (indien <i>P. aeruginosa</i>: switch naar ciprofloxacin 2 x 750 mg/d PO) <p>! Risico voor resistentie indien reeds behandeld met fluoroquinolone in afgelopen 6 maanden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indien CI voor fluoroquinolones: amoxicilline-clavulaanzuur 3 x 875 mg/125 mg (! resistentie) <p>(bij hospitalisatie: IV behandeling temocilline 3 x 2 g of ceftriaxone 1 x 2 g)</p>	7 dagen (vrouw) - 14 dagen (man) 10-14 dagen (7 dagen indien klinisch stabiel en 48u afebriel)



Welke antibiotica bij ouderen?

CYSTITIS

- » Trimethoprim = 1^{ste} keuze bij hoogbejaarden

R/ trimethoprim 300 mg

Dt/ 3 (of 7) gelules

S/ 1 x daags

- » Afgeraden: fosfomycine (risico op accumulatie bij verminderde nierfunctie) en nitrofurantoïne (nierfunctie problemen en CI bij CrCl < 30 ml/min)

 Nevenwerkingen nitrofurantoïne (>> lange termijn en bij ouderen)

- Irreversibele polyneuropathie, pulmonaal syndroom tot irreversibele longfibrose en levertoxiciteit

PYELONEFRITIS

- » Levofloxacin 500 mg 1x/dag = 1^{ste} keuze

- » Alternatief: amoxicilline-clavulaanzuur 500 mg/125 mg 3x/dag indien CI voor fluoroquinolones (QTc-verlenging)

PROFYLAXE

- Vaginale oestrogenen (estriol) ¹⁻²
- AB: Trimethoprim 100 mg 1x/dag, 6-12 maanden ³

1. BCFI Formularium ouderenzorg > Infectieziekten > Urogenitale infecties > Cystitis en Acute pyelonefritis

2. NICE guidelines (31/10/2018)

3. Ahmed H, Farewell D, Jones HM et al. Antibiotic prophylaxis and clinical outcomes among older adults with recurrent urinary tract infection: cohort study. Age and Ageing 2019; 48: 228–234





Aandachtspunten

Geneesmiddel	Aandachtspunten
Nitrofurantoïne	<ul style="list-style-type: none">- Cl: nierinsufficiëntie (< 30 ml/min)- Fluoroquinolones: verminderen elkaars werking- Geel-bruin verkleuring urine
Fosfomycine	<ul style="list-style-type: none">- Metoclopramide: ↓ biologische beschikbaarheid fosfomycine
Trimethoprim	<ul style="list-style-type: none">- Risico op hyperK (i.c.m. ACE-inhibitoren, sartanen, K-sparende diuretica)- Risico hematologische toxiciteit (Azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexaat)- Teratogeen
Fluoroquinolones	<ul style="list-style-type: none">- QTc-verlenging- Complexatie tweewaardige kationen (cave melkproducten, antacida)- Teratogeen



Bijkomend (niet) medicamenteus advies

- » Cystitis = zelflimiterend, afwachtende houding mogelijk^{1-2, 5}
- » **Pijnstillers** (paracetamol, ibuprofen)
- » Geen bewijs voor werking van veenbesproducten bij behandeling en/of preventie van (acute) cystitis^{3,5}
- » Niet-medicamenteuze behandeling niet bewezen werkzaam⁴ (veenbessen, probiotica lactobacillus, D-mannose)

1. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. JAMA. 2014;311(8):844-854. doi:10.1001/jama.2014.303
2. Knottnerus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, ter Riet G. Women with symptoms of uncomplicated urinary tract infection are often willing to delay antibiotic treatment: a prospective cohort study. BMC Fam Pract. 2013;14:71. Published 2013 May 31. doi:10.1186/1471-2296-14-71.
3. Jepson, R. G. & Williams, G. & Craig, J. C. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2012
4. S. Heytens, N. Delvaux, T. Christiaens, A. De Sutter. Domus Medica. Richtlijn Cystitis bij vrouw. Okt 2016
5. BCFI Formularium ouderenzorg > Infectieziekten > Urogenitale infecties > Cystitis en Acute pyelonefritis
6. <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/urineinfecties>
7. NICE guideline: Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing. 31 October 2018



Behandeling (PO) MDR kiemen

E. coli uit urinestalen (voornaamste uropathogeen)

- ✓ Evolutie *E. coli* MDR* (BE) 2005-2012:
 - Weinig resistentie (11%) t.o.v. **nitrofurantoïne**
 - Resistentie t.o.v. nitrofurantoïne (NIT) gedaald i.t.t. amoxicilline-clavulaanzuur (AMC)

Bruyndonckx et al. J Antimicrob Chemother 2019

- ✓ ESBL producerende *E. coli* isolaten uit urinestalen (BE, UK, Italië, Spanje and Rusland) (2019)
 - <10 % resistentie t.o.v. **nitrofurantoïne** en **fosfomycine**

Tutone et al. Int J Microbiol Agents 2022

Table 2. Antimicrobial non-susceptibility to six antibiotics of urinary MDR *E. coli* isolates from Belgian outpatients in 2005 and 2011-12

	AMP	AMC	CEF	CIP	NIT	SXT
2005						
isolates (n)	2732	2530	1686	2417	2684	2696
non-susceptibility (%)	98.3	57.4	92.0	58.0	23.3	76.8
2011-12						
isolates (n)	4270	4283	737	3868	4253	4285
non-susceptibility (%)	99.7	82.5	93.4	65.6	10.7	78.8

*MDR = resistent aan min. 3/6 bovenstaande antibiotica



Behandeling (PO) MDR kiemen

Voorbeeld: cystitis met *E. coli* (urine 89 WBC/ μ L)

URINE		
Kolonies (CFU)	>100.000	/mL
Kweek		
1: Escherichia coli	+++	
SCREENING CPE		
CPE PCR lokalisatie	Urine	
CPE type IMP1	Negatief	
CPE type KPC	Negatief	
CPE type NDM	Negatief	
CPE type OXA48	Positief	
CPE type VIM	Negatief	
amoxicilline-clavulaanzuur	R	Augmentin
ampicilline	R	Pentrexyl
piperacilline-tazobactam	R	Tazocin
temocilline	R	Negaban
cefuroxime sodium (iv)	R	Zinacef
cefuroxime axetil (po)	R	Axetine, Zinnat
cefepime	R	Maxipime
ceftriaxone	R	Rocephine
meropenem	I	Meronem
amikacine	S	Amukin
gentamicine	S	Geomycine
ciprofloxacin	S	Ciproxine
trimethoprim-sulfamethoxazol	R	Eusaprim
nitrofurantoïne	S	Furadantine, Urfadyn
fosfomycine (po)	S	Monuril

- ✓ Beide AB vnl. actief op *E. coli*, NIET actief op *Pseudomonas* en *Acinetobacter* sp.
- ✓ Nitrofurantoïne: NIET actief op *Proteus*, *Providencia*, *Serratia* en *Morganella* sp.

=> Soms enkel IV therapie mogelijk, zie ook presentatie apr. Vanessa Vanderper m.b.t. OPAT



Take home message

- » Symptom free pee: LET IT BE
- » Fluoroquinolones voorbehouden voor pyelonefritis, controleer antibiogram
- » Trend naar kortere duur behandeling
- » Bij multiresistente *E. coli*: fosfomycine en nitrofurantoïne vaak nog een optie (per oraal)

