

# Vijf verschillende beleidsopties voor de behandeling van urineweginfecties bij vrouwen

- **Klinische vraag** Wat is het effect van verschillende behandelingsstrategieën op de ernst en de duur van de klachten bij niet-zwangere vrouwen tussen 18 en 70 jaar met vermoeden van een urineweginfectie?
- **Achtergrond** Ongeveer 60% van de vrouwen met urinaire klachten heeft een urineweginfectie (UWI) volgens het klassieke Kass-criterium ( $>10^5$  cfu/ml)<sup>1-4</sup>. Zowel het gebruik van een teststrookje als een klinisch algoritme kunnen helpen om een urineweginfectie aan te tonen. De uitsluitende kracht van beide strategieën is echter laag<sup>3,4</sup>. De auteurs van deze studie willen nagaan of andere beleidsopties, vergeleken met onmiddellijke toediening van antibiotica, tot minder goede symptoomverlichting leiden.

## Duiding

S. Heytens  
T. Christiaens

## Referentie

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:c199.

## Bestudeerde populatie

- 309 niet-zwangere vrouwen van gemiddeld 42 jaar (SD 15) met een vermoeden van ongecompliceerde urineweginfectie, gerekruteerd door 62 huisartsen en verpleegkundigen in Zuid-Engeland
- exclusiecriteria: onmiddellijke antibioticatherapie noodzakelijk (zwangerschap, pyelonefritis, nausea, braken of andere ernstige systemische symptomen), ouder dan 75 jaar, psychose, dementie, terminale zorg.

## Onderzoeksopties

- open label, gerandomiseerde, gecontroleerde studie
- vijf beleidsopties:
  - ~ onmiddellijk voorschrift voor antibiotica (trimethoprim 200 mg tweemaal per dag gedurende drie dagen) (=controlegroep) (n=66)
  - ~ uitgesteld voorschrift voor antibiotica (n=62)
  - ~ voorschrift voor antibiotica volgens een klinisch algoritme (indien  $>2$  van volgende symptomen aanwezig: troebele urine, sterk ruikende urine, matig ernstige dysurie, matig ernstige nocturie) (n=69)
  - ~ voorschrift voor antibiotica afhankelijk van resultaat teststrookje (positieve nitriettest of positieve leukocytenesterase- plus positieve rode bloedcellentest) (n=58)
  - ~ voorschrift voor antibiotica afhankelijk van resultaat kweek van midstream urinestaal (n=54)
- patiënten scoorden dagelijks de ernst van hun symptomen in een dagboek (0=afwezig; 6=kan niet slechter): dysurie, frequentie overdag en 's nachts, hematurie, slecht ruikende urine, abdominale pijn, algemeen onbehagen, beperking van de dagelijkse activiteiten.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: ernst van dysurie en frequentie van dag twee tot dag vier
- secundaire uitkomstmaten: ernst van abdominale pijn, algemeen onbehagen en beperking van dagelijkse activiteiten

van dag twee tot dag vier; duur van de symptomen; gebruik van antibiotica; aantal herhaalconsulten

- intention to treat analyse
- posthoc subgroepanalyse bij vrouwen die meer dan 48 uur hadden gewacht vooraleer antibiotica te starten.

## Resultaten

- vrouwen die onmiddellijk een voorschrift voor antibiotica kregen, hadden gemiddeld 3,5 dagen matig ernstige symptomen
- geen significante verschillen in ernst en duur van de symptomen tussen de verschillende beleidsopties
- significant minder gebruik van antibiotica in de groep met teststrookje, met midstream urinekweek en met uitgesteld antibioticumvoorschrift t.o.v. de groep met onmiddellijk antibioticumvoorschrift
- vrouwen die meer dan 48 uur hadden gewacht met een antibioticum, hadden 37% langer matig ernstige symptomen maar consulteerden minder vaak opnieuw.

## Besluit van de auteurs

Met alle beleidsopties werd een gelijke symptoomcontrole bereikt. Het routinematige opsturen van midstream urine voor kweek biedt geen voordeel. Antibioticatherapie met een uitgesteld antibioticumvoorschrift bij een negatief resultaat van het teststrookje als back-up of een uitgesteld empirisch antibioticumvoorschrift, kan het antibioticagebruik doen dalen.

**Financiering:** Health Technology Programme of UK NHS Research and Development. De sponsor was niet betrokken bij de uitvoering van de studie. De firma Bayer leverde de teststrookjes.

**Belangenconflicten:** één van de auteurs kreeg van Bayer vergoedingen voor 'consultancy' en werkt momenteel onbezoldigd samen met deze firma.

1. Christiaens T, Heytens S, Verschraegen C, et al. Which bacteria are found in Belgian women with uncomplicated urinary tract infections in primary care, and what is their susceptibility pattern anno 95-96? *Acta Clinica Belgica* 1998;53:184-8.
2. 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 10 years interval. *J. Antimicrob Chemother* 2008;62:364-8.
3. 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 (dipstick) and clinical scores. *Br J Gen Pract* 2006;529:606-12.

4. Little P, Turner S, Rumsby K, et al. Dipstick and diagnostic algorithms in urinary tract infection: development and validation, randomised trial, economic analysis, observational cohort and qualitative study. *Health Technol Assess* 2009;13:1-96.
5. Christiaens T, Callewaert L, De Sutter A, Van Royen P. Cystitis bij de vrouw. Aanbeveling voor goede praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2000;29:282-97.
6. Christiaens T, Callewaert L. Cystitis bij de vrouw. Aanbevelingen voor een goed gebruik van antibiotica. BAPCOC, 2001.
7. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, et al. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002;287:2701-10.

## Methodologische beschouwingen

De auteurs gebruikten een correcte randomisatieprocedure. De basiskenmerken van de patiënten (zoals ernst van de urinaire klachten, voorgeschiedenis van cystitis) waren vergelijkbaar in de verschillende groepen. De groepen verschilden wel in de door artsen gerapporteerde staalfnames voor urinekweek en teststrookjes. Correctie voor deze verschillen in aanpak wijzigde de resultaten niet. Het was de bedoeling van de onderzoekers om met een power van 80% een verschil van 0,5 op de totale symptoomscore aan te tonen. De klinische relevantie van dit verschil was gebaseerd op consensus. De steekproefgrootte die hiervoor nodig was (n=260 patiënten) werd ruim gehaald (n=277 patiënten). Voor de subgroepanalyse waarschuwden de auteurs zelf voor een **type I-fout** (het aangenomen verschil tussen de twee strategieën komt niet overeen met de werkelijkheid). De diagnostische accuraatheid van het klinisch algoritme werd onderzocht in een vroegere studie van dezelfde auteur<sup>3</sup>. De keuze voor trimethoprim 200 mg tweemaal per dag gedurende drie dagen is conform aan de bestaande richtlijnen<sup>5,6</sup>.

## Interpretatie van de resultaten

Uit de resultaten bleek dat de onderzochte beleidsstrategieën dezelfde symptoomcontrole gaven als onmiddellijke antibioticatherapie. Het uitgesteld antibioticumvoorschrift en het gebruik van een teststrookje met een uitgesteld antibioticumvoorschrift als back-up (in het geval van negatief teststrookje) leidde tot een gedaald gebruik van antibiotica. Het routinematig opsturen van een midstream urinestaal voor kweek bood geen voordeel tegenover de andere beleidsopties. In de subgroep van vrouwen die langer dan 48 uur wachtten alvorens antibiotica in te nemen, zag men een slechtere symptoomcontrole. Dit gold vooral voor de groep die moest wachten op de uitslag van de kweek, maar niet voor de groep die gewoon gevraagd was om 48 uur te wachten met inname van antibiotica (uitgesteld antibioticumvoorschrift). Mogelijk is dat het gevolg van een type I-fout in de subgroepanalyse (zie hoger), maar het kan ook veroorzaakt zijn door de negatieve perceptie van passief te moeten wachten op het resultaat van de urinekweek vooraleer met een therapie te kunnen beginnen.

## Andere studies

Tot nu toe onderzochten de meeste studies het nut van klinische algoritmes, teststrookjes of een kweek om de diagnose van urineweginfecties te verbeteren. Een positieve nitriettest zou een UWI met voldoende zekerheid kunnen aantonen. Bij een negatieve nitriet- en LE-test wordt aangenomen dat een UWI uitgesloten is<sup>5,6</sup>. Gegevens uit de recente literatuur pleiten echter voor een relativering van de uitsluitende kracht van een negatieve nitriet- en LE-test<sup>3,4</sup>. Sommige auteurs opteren om geen testen uit te voeren omdat de voorkans door het klachtenpatroon reeds zeer hoog is<sup>7</sup>.

De auteurs van de huidige studie benaderden de problematiek vanuit een totaal ander gezichtspunt. Ze gingen ervan uit dat de uitsluitende kracht van zowel klinische algoritmes als teststrookjes momenteel niet goed is en niet meteen kan verbeterd worden. Ze wilden onderzoeken of alternatieve beleidsopties zoals een uitgesteld antibioticumvoorschrift, veilig gebruikt kunnen worden. Samen met hun RCT verscheen een observationele studie waarin werd aange- toond dat vrouwen met ernstige klachten op het moment van de consultatie, langer klachten zullen hebben (50 tot 60% langere duur) indien ze geen antibiotica krijgen<sup>8</sup>. Dat komt overeen met resultaten van een Belgische studie waaruit blijkt dat vrouwen met ernstige symptomen langer last zullen hebben<sup>9</sup>. Anderzijds is bekend dat een ongecompliceerde UWI (cfr. exclusiecriteria van de studie) een zelflimiterende ziekte is zonder ernstige complicaties<sup>10</sup>. In dat opzicht lijkt het een goede optie om bij een negatieve nitriettest een uitgesteld voorschrift voor antibiotica mee te geven en het initiatief aan de patiënt te laten.

## Voor de praktijk

Het beleid in de richtlijn cystitis is vrij gelijklopend met deze studie. Bij een positieve nitriettest behandel je meteen, bij een negatieve nitriettest laat je de keuze aan de vrouw. Bij een negatieve nitriettest en een positieve LE-test kan je in overleg met de patiënt kiezen voor een blinde behandeling, voor een tweede teststrookje of voor verder onderzoek met een dipslide<sup>5,6</sup>. Deze studie ondersteunt de mogelijkheid van een uitgesteld antibioticumvoorschrift, meteen of na een negatief teststrookje. Vrouwen met vermoeden van een UWI kunnen 48 uur wachten met de inname van een antibioticum, zonder dat ze daarom significant meer last zullen hebben.

## ● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij vrouwen met vermoeden van een urineweginfectie, een uitgesteld antibioticumvoorschrift of het starten van antibiotica op geleide van een klinisch algoritme, een teststrookje of een kweekresultaat, in vergelijking met de onmiddellijke toediening van antibiotica, geen negatieve invloed heeft op de ernst en de duur van de klachten na vier dagen. Een uitgesteld antibioticumvoorschrift, al dan niet voorafgegaan door het gebruik van een teststrookje, doet het gebruik van antibiotica dalen.

8. Little P, Merriman R, Turner S, et al. Presentation, pattern, and natural course of severe symptoms, and role of antibiotics and antibiotic resistance among patients presenting with suspected uncomplicated urinary tract infection in primary care: observational study. *BMJ* 2010;340:b5633.

9. Heytens S, Christiaens T, De Backer D, Verschraegen C. Cystitis: symptomatology in women with suspected uncomplicated urinary tract infection. *J Women's Health* (accepted).

10. Christiaens T, De Meyere Marc, Verschraegen G, et al. Randomised 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.