



STICHTING WERKGROEP ANTIBIOTICABELEID

Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland X

SWAB richtlijn antimicrobiële therapie bij gecompliceerde urinewegsinfecties

Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB), juni 2006

Vorbereidingscommissie:

Dr. S.E. Geerlings (internist-infectioloog, namens de SWAB)
Prof. Dr. P. J. van den Broek (internist-infectioloog, namens de Vereniging voor Infectieziekten)
E.P. van Haarst (uroloog, namens de Nederlandse Vereniging voor Urologie)
Dr. L.-J. Vleming (internist-nefroloog, namens de Nederlandse Federatie van Nefrologen)
K.M.A. van Haaren (huisarts, namens het Nederlands Huisartsen Genootschap)
Dr. R. Janknegt (ziekenhuisapotheker, namens Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers)
Dr. G.-J. Platenkamp (medisch microbioloog, namens de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie)
Dr. J.M. Prins (internist-infectioloog, namens de SWAB)

© 2006 SWAB
Secretariaat SWAB
AMC Afd. Infectieziekten, Tropische Geneeskunde en AIDS
F4-217
Postbus 22660
1100 DD AMSTERDAM
Tel. 020 566 43 80
Fax 020 697 22 86
secretariaat@swab.nl
www.swab.nl

Achtergrond

De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) ontwikkelt richtlijnen voor het gebruik van antibiotica bij volwassenen in het ziekenhuis met als doel het antibioticabeleid te optimaliseren en zo een bijdrage te leveren aan de beheersing van kosten en resistentieontwikkeling. De richtlijnen dienen als raamwerk voor de commissies die antibioticaformulieren opstellen in ziekenhuizen. Epidemiologische gegevens over de verwekkers van een bepaalde infectie vormen een belangrijk uitgangspunt en de nadruk ligt op het principe dat antibiotica alleen voorgeschreven dienen te worden op de juiste indicatie.

De opstelling van deze richtlijn kwam tot stand volgens het zogenaamde ‘evidence based’ principe (zie tabel 1). Naast meta-analyses en richtlijnen verzameld via de Cochrane Library (www.update-software.com/ebmg) en National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov), werd relevante literatuur uit de databases Embase en Medline geraadpleegd.

Positionering richtlijn

De hier beschreven richtlijn is bedoeld voor empirische antimicrobiële therapie (en niet de diagnostiek) van de volwassen patiënt (voor deze richtlijn ≥ 12 jaar) met een gecompliceerde urineweginfectie (UWI) die in het ziekenhuis wordt gezien. Ongecompliceerde UWIs zullen voornamelijk in de huisartsenpraktijk behandeld worden. Hiervoor verwijzen wij naar de recent verschenen Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)-Standaard Urineweginfecties (tweede herziening)¹. Getracht is om zoveel mogelijk bij die standaard aan te sluiten.

Recidiverende cystitiden zijn niet per definitie een gecompliceerde UWI en zijn vaak recidieven van ongecompliceerde infecties. Zij worden daarom niet in deze richtlijn maar wel in de NHG-standaard¹ besproken. Peri-operatieve antimicrobiële profylaxe rond een urologische ingreep wordt beschreven in de SWAB-richtlijn over peri-operatieve profylaxe². Voor de niet-antimicrobiële preventie van infecties bij patiënten met een verblijfskatheter verwijzen wij naar de richtlijn van de Werkgroep Infectie Preventie (WIP).

Definities

Gecompliceerde en ongecompliceerde UWIs

Het onderscheid tussen ongecompliceerde en gecompliceerde UWIs heeft implicaties voor de therapie (antibioticakeuze en duur), omdat bij een gecompliceerde UWI de risico's op het verkrijgen van een complicatie of het falen van de therapie verhoogd zijn.

Wij hebben de volgende definitie van ongecompliceerde en gecompliceerde UWIs gehanteerd: Een ongecompliceerde UWI is een cystitis bij een niet-zwangere vrouw, die niet-immuungecompromiteerd is en geen anatomische en functionele afwijkingen aan de tractus urogenitalis heeft en waarbij er geen tekenen van weefselinvasie en systemische infectie zijn. Alle UWIs welke niet ongecompliceerd zijn worden beschouwd als gecompliceerde UWIs³. Dientengevolge wordt ook een pyelonefritis als een gecompliceerde UWI beschouwd⁴.

UWIs met als verwekkers bijzondere micro-organismen, zoals *Mycobacterium tuberculosis*, en complicaties van UWIs, zoals abces en emfysemateuze pyelonefritis, zullen niet in deze SWAB-richtlijn besproken te worden. Wij hebben besloten om een lage UWI bij vrouwen boven een bepaalde leeftijd (60 jaar en ouder) niet te beschouwen als een gecompliceerde UWI, omdat eerder onderzoek heeft duidelijk gemaakt dat er in deze groep geen verschil bestaat in bacteriologische en klinische genezing na een korte (3-6 dagen, zoals bij een ongecompliceerde UWI) of een lange (7-14 dagen, zoals bij een gecompliceerde UWI) therapieduur^{5; 6; 7}.

Empirische therapie

Empirische therapie is de gekozen starttherapie voordat de kweekuitslagen bekend zijn. Omdat het resistentiepatroon van het veroorzakende micro-organisme een goede voorspeller is van zowel microbiologisch als klinisch falen op een bepaalde antimicrobiële therapie ⁴, wordt de keuze van empirische antimicrobiële therapie van gecompliceerde UWIs bepaald door de meest recente Nederlandse resistentiegegevens. Na het bekend worden van de uitslag van de urinekweek moet de therapie worden aangepast en zo mogelijk versmald.

Koorts en volwassen patiënt

In deze richtlijn hebben wij koorts gedefinieerd als een temperatuur > 38 °C. Een volwassen patiënt is een patiënt ouder dan 12 jaar, omdat boven deze leeftijd een UWI zelden een uiting is van aangeboren afwijkingen aan de tractus urogenitalis.

Literatuur-gradering

Voor de indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht, welke geldt voor literatuur betreffende diagnostiek en interventie, en de zoekstrategie verwijzen wij naar tabel 1 en 2. De werkgroep is van mening dat deze indeling voor sommige zeldzame ziektebeelden, zoals een pyocystis (blaasempyeem), en voor bepaalde literatuur (zoals het jaarlijkse rapport over microbiële resistentie in Nederland: “de NethMap” van de SWAB) niet van toepassing is. Ondanks het ontbreken van een niveau zal aan het rapport “NethMap” wel een zeker gewicht toegekend moeten worden, omdat de resultaten 30% van de Nederlandse populatie bestrijken. Op de plaatsen waar de literatuurgradering niet toegepast kan worden is in plaats van een niveau van de literatuur een asterisk (*) geschreven.

Opbouw richtlijn

Wij hebben ervoor gekozen om naast een algemeen stuk over de antimicrobiële therapie van een UWI met systemische symptomen (pyelonefritis, urosepsis) een aantal veel voorkomende gecompliceerde UWIs apart te bespreken (zie tabel 3), namelijk UWIs bij:

- mannen
- zwangeren
- patiënten met een katheter
- patiënten met blaasontledigingsstoornissen ten gevolge van een neurologisch of obstructief probleem
- patiënten met diabetes mellitus
- patiënten met nierziekten, congenitale cystenieren en pyocystis

Voor patiënten die immuungecompromitteerd zijn door een aandoening welke niet apart wordt besproken, zoals infectie met het Humane Immunodeficiëntie Virus (HIV), na niertransplantatie, tijdens gebruik van immunosuppressiva, of bij granulocytopenie of sikkelcelanemie verwijzen wij naar het algemene deel van de richtlijn.

Algemeen (extra keywords: complicated urinary tract infections, pyelonephritis, antibacterial agents, antimicrobial therapy, treatment duration)

Diagnostiek

Bij het vermoeden op een gecompliceerde UWI dient bij voorkeur voor het begin van de behandeling urine te worden afgenomen voor kweek, zodat het veroorzakende micro-organisme met het bijbehorende resistentiepatroon richting kan geven aan de uiteindelijke antimicrobiële therapie ^{4, 3}. Het

afnemen van de urinekweek moet bij voorkeur voor start van de antimicrobiële therapie plaatsvinden, maar wanneer de patiënt geen urine kan produceren moet hier niet op gewacht worden met het toedienen van therapie ⁸. Wanneer er sprake is van een UWI met systemische symptomen (bijvoorbeeld de patiënt heeft koorts) moet er ook een bloedkweek worden afgenomen.

Verwekkers en resistentiepatroon

Hoewel er in vergelijking met de situatie van ongecompliceerde UWIs een grotere diversiteit bestaat in de veroorzakende micro-organismen, blijft *Escherichia coli* ook in het merendeel van de gevallen van gecompliceerde UWIs het veroorzakend micro-organisme. Daarnaast komen onder andere *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* en enterococcus species veel voor. Er zijn op dit moment geen exacte gegevens bekend wat de percentages van de verschillende verwekkers van ongecompliceerde en gecompliceerde UWIs in Nederland zijn.

De meest bruikbare resistentiegegevens met betrekking tot bovenstaande micro-organismen zijn afkomstig uit het rapport “NethMap” 2005 ⁹; ¹⁰. Hierin is informatie verzameld over het voorkomen van resistentie tegen antibiotica in Nederland over de periode 1998-2004. De informatie in dit systeem is gebaseerd op gegevens uit diverse surveillance systemen, die door de SWAB bijeengebracht en geanalyseerd zijn. De hieronder beschreven resistentiegegevens van de verschillende uropathogenen zijn afkomstig uit elf regionale en vier streeklaboratoria in de eerste en tweede lijn, die tezamen een adherentiegebied vertegenwoordigen dat overeenkomt met 30% van de Nederlandse bevolking.

De resistentiepercentages van *E. coli*, *K. pneumoniae* en *P. mirabilis* afkomstig van patiënten die zich in het ziekenhuis presenteerden (met uitzondering van urologie of de Intensive Care) staan vermeld in tabel 4. Tussen 1996 en 2004 was er een stijging van het resistentiepercentage voor amoxicilline, trimethoprim en ciprofloxacin. Recente resistentiecijfers van co-trimoxazol in Nederland zijn niet bekend, maar eerder onderzoek heeft laten zien dat deze vergelijkbaar zijn met het resistentiepercentage van trimethoprim ¹¹; ¹².

De resistentiepercentages bleven constant laag voor amoxicilline-clavulaanzuur, nitrofurantoïne, gentamicine en de 2^e en 3^e generatie cefalosporinen. Er werd wel een hoog percentage intermediaire gevoeligheid voor amoxicilline-clavulaanzuur gemeten, namelijk 9%. De resistentiepercentages van *E. coli* afkomstig uit de urine van ongeselecteerde huisartspatiënten met een acute UWI waren voor ieder antibioticum enkele procenten lager.

Therapie

Keuze middel Op basis van de hierboven genoemde resistentiegegevens lijken een 2^e of 3^e generatie cefalosporine, of de combinatie amoxicilline + gentamicine geschikt als empirische antimicrobiële therapie bij een gecompliceerde UWI. Gezien het hoge percentage intermediaire gevoeligheid voor amoxicilline-clavulaanzuur is de werkgroep van mening dat dit middel niet een eerste maar een tweede keus is. Ook moet met dit middel om die reden intraveneus gestart worden. De combinatie van amoxicilline-clavulaanzuur en gentamicine bij een verdenking op een gecompliceerde UWI voegt niets toe aan de bovenstaande middelen (combinaties).

Duur therapie Goede vergelijkende studies met betrekking tot de optimale behandelingsduur ontbreken. Een retrospectief onderzoek betreffende de behandelingsduur van pyelonefritis laat zien dat, onafhankelijk van het voorgeschreven middel, een behandeling korter dan 10 dagen de kans op falen vergroot ¹³. Volgens de richtlijnen van de Infectious Diseases Society of America (IDSA) zou een totale behandelingsduur van een acute pyelonefritis van 10-14 dagen adequaat zijn. Voor vrouwen met deze aandoening zou 7-14 dagen zelfs voldoende zijn ¹⁴. Wanneer ciprofloxacin wordt voorgeschreven is een behandelingsduur van 7 dagen voor vrouwen met een pyelonefritis voldoende

¹⁵, maar wanneer β -lactam antibiotica worden voorgeschreven zou een behandelingsduur van 7 dagen te kort zijn ¹⁶.

Na het bekend worden van de uitslag van de urinekweek moet de therapie worden aangepast en zo mogelijk worden versmald. Indien de toestand van de patiënt dit toelaat en wanneer deze niet braakt kan orale therapie worden voorgeschreven ^{17, 18, 14}. Wanneer de patiënt geen symptomen meer heeft bestaat er geen indicatie voor follow-up kweken ⁴.

Conclusies literatuur

*	De resistentiepercentages van de verschillende uropathogenen voor amoxicilline en trimethoprim zijn hoog (respectievelijk 37 en 25%). NethMap 2005 ⁹
*	De resistentiepercentages van de verschillende uropathogenen voor amoxicilline-clavulaanzuur, een 2 ^e of 3 ^e generatie cefalosporine, gentamicine, nitrofurantoïne en de fluorochinolonen zijn laag (allen < 5%). Het percentage intermediair gevoeligheid voor amoxicilline-clavulaanzuur is relatief hoog, namelijk 9%. NethMap 2005 ⁹ B Hoogkamp Korstanje JA ¹⁰
*	Het resistentiepercentage voor fluorochinolonen van <i>E. coli</i> geïsoleerd bij patiënten op de afdeling urologie is hoog (11%). NethMap 2005 ⁹
Niveau 3	Een behandelingsduur van een pyelonefritis korter dan 10 dagen vergroot de kans op therapiefalen. B Carrie ¹³
Niveau 3	Wanneer β -lactam antibiotica worden voorgeschreven is een behandelingsduur van 7 dagen voor een pyelonefritis te kort (niveau 3). B Jernelius ¹⁶

Overige overwegingen

De werkgroep geeft er de voorkeur aan om te spreken over een UWI met systemische symptomen, omdat het niet altijd goed mogelijk is om bij eerste presentatie van een patiënt onderscheid te maken tussen een pyelonefritis of urosepsis. Bovendien heeft dit onderscheid ook geen consequenties voor de keus van de empirische antimicrobiële therapie.

Bij de behandeling van een gecompliceerde UWI moeten de antimicrobiële middelen hoge concentraties in urine, nierweefsel en prostaat geven. Nitrofurantoïne en fosfomycine zijn niet geregistreerd voor de behandeling van een gecompliceerde UWI. Gezien de hoge resistentiecijfers voor trimethoprim en co-trimoxazol lijken dit geen geschikte middelen voor empirische antimicrobiële therapie. Er zijn geen goede vergelijkende studies die een voorkeur voor een 2^e of 3^e generatie cefalosporine, de combinatie amoxicilline + gentamicine of amoxicilline-clavulaanzuur als empirische antimicrobiële therapie rechtvaardigen. Omdat er slechts een kleine kans op kruisovergevoeligheid bestaat is de werkgroep van mening dat er bij overgevoeligheid voor penicilline-derivaten (alleen huiduitslag maar geen systemische anafylactische reactie) toch een behandeling met een 2^e of 3^e generatie cefalosporine voorgeschreven kan worden ¹⁹. Indien er anafylaxie voor β -lactam antibiotica bestaat wordt een fluorochinolon geadviseerd. Resultaten van Nederlands onderzoek hebben laten zien dat er een correlatie bestaat tussen de stijging van het resistentiepercentage voor fluorochinolonen en

het gebruik van deze middelen ²⁰. Daarom moeten zij, met uitzondering van bovenstaande omstandigheden, alleen worden voorgeschreven op indicatie, dus na het bekend worden van het resistentiepatroon van het veroorzakend micro-organisme of wanneer de gehele therapie oraal wordt gegeven. Gezien het hoge resistentiecijfer bij patiënten op de afdeling urologie zijn de fluorochinolonen bij deze groep niet automatisch geschikt als empirische antimicrobiële therapie. Over het algemeen is intraveneuze therapie duurder dan orale therapie, zeker wanneer de patiënt bij het overgaan op orale therapie ook uit het ziekenhuis kan worden ontslagen.

<i>Aanbeveling</i>	Bij het vermoeden op een gecompliceerde UWI dient urine te worden afgenomen voor kweek, bij voorkeur voor het begin van de behandeling; wanneer er sprake is van een UWI met systemische symptomen (bijvoorbeeld de patiënt heeft koorts) ook een bloedkweek.
<i>Aanbeveling</i>	Wij adviseren bij een patiënt met een gecompliceerde UWI empirisch te starten met een 2 ^e of 3 ^e generatie cefalosporine (start intraveneus) of de combinatie amoxicilline + gentamicine (of een ander aminoglycoside). Amoxicilline-clavulaanzuur (start intraveneus) is een tweede keus. Langdurig behandelen met gentamicine wordt afgeraden. Bij overgevoeligheid voor penicilline-derivaten met alleen een rash adviseren wij een 2 ^e of 3 ^e generatie cefalosporine (start intraveneus). Een fluorochinolon wordt alleen geadviseerd indien er anafylaxie voor β -lactam antibiotica bestaat of als de gehele therapie oraal wordt gegeven.
<i>Aanbeveling</i>	Na het bekend worden van de uitslag van de urinekweek moet de therapie worden aangepast en zo mogelijk versmald. Indien de toestand van de patiënt dit toelaat en wanneer deze niet braakt kan orale therapie worden voorgeschreven.
<i>Aanbeveling</i>	De behandelingsduur moet ten minste 10 dagen zijn.

Mannen (extra keywords: men, male)

Het is gebruikelijk om een UWI bij mannen te beschouwen als een gecompliceerde UWI, omdat er vaak sprake is van een urologische abnormaliteit ⁶; ²¹. Tevens is er ook vaak sprake is van een prostatitis-*vesiculitis* ²²; ²³; ²⁴.

Echter met name bij jonge mannen met een blanco voorgeschiedenis zonder mictieklachten is het minder waarschijnlijk dat er structurele of functionele afwijkingen aanwezig zijn, zodat de – zeldzame – UWIs bij deze groep eigenlijk als ongecompliceerd zouden kunnen worden beschouwd ²⁵; ²⁶; ⁶; ²⁷.

Er bestaan verschillende vormen van prostatitis, die vaak géén bacteriële etiologie hebben en klinisch moeilijk te onderscheiden zijn. In de traditionele classificatie van een prostatitis wordt er onderscheid gemaakt tussen acute en chronische bacteriële prostatitis, non-bacteriële prostatitis en prostatodynie ²². Recent is deze indeling gedeeltelijk gewijzigd, waarbij de laatste 2 groepen worden aangeduid als Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome (CP/CPPS), onderverdeeld in type a en b ²⁸. Het onderscheid berust naast het symptomencomplex ook op de klassieke 4-glazen proef van Meares-

Stamey²⁹. Daarbij wordt de urine, met tussentijdse prostaatmassage om prostaatvocht te exprimeren, in fracties opgevangen en geanalyseerd om de bron van de infectie te lokaliseren. Dit is een bewerkelijk onderzoek, waarvan de resultaten lastig te interpreteren zijn. Bij asymptomatische mannen kunnen namelijk ook in de prostaatportie bacteriën of leukocyten worden gevonden, terwijl niet alle gekweekte bacteriën als uropathogeen worden beschouwd en de interpretatie van leukocyten in het preparaat niet eenduidig is^{30, 31, 32}. Deze test blijkt vooral in studies te worden gebruikt, terwijl zij in de urologische praktijk weinig verricht wordt³³. De resultaten van een recente studie laten zien dat bij een groot percentage *E. coli*, geïsoleerd uit de urine van mannen met een UWI en koorts > 38 °C, combinaties van virulentiefactoren werden gevonden die geassocieerd zijn met het ziektebeeld prostatitis. Tevens werd bij 80% van deze mannen een verhoogd Prostaat Specifiek Antigeen (PSA) gemeten. Opvallend genoeg had slechts 10% van de mannen een pijnlijke prostaat bij rectaal toucher³⁴. Het lijkt er dus op dat een normaal rectaal toucher een bacteriële prostatitis niet kan uitsluiten. Een prostatitis stelt de behandelend arts dus voor diagnostische en daarmee therapeutische dilemma's. Toekomstige studies zullen hierin helderheid moeten verschaffen³⁵.

Symptomen vormen daarom nog steeds een belangrijk criterium in de diagnose. Een acute prostatitis is een acuut ziektebeeld met systemische verschijnselen als bij een parenchymateuze infectie. Het onderscheid met een pyelonefritis berust vooral op de lokale symptomen. Een chronische bacteriële prostatitis wordt herkend door recidiverende (lage) UWIs, met zelden systemische symptomatologie. De non-bacteriële prostatitis en prostatodynie kenmerken zich vooral door langdurige en/of recidiverende urogenitale pijnklachten, waarbij het verschil zou berusten op het al of niet aantonen van leukocyten in het na prostaatmassage verkregen exprimaat. Zoals hiervoor opgemerkt zijn de diagnostische criteria hierin echter niet eenduidig. Wij zullen hier alleen de therapie van acute en chronische *bacteriële* prostatitis bespreken.

Wat de urinekweek betreft wordt er n.a.v. één studie geadviseerd om bij mannen 10³ kolonievormende eenheden (kve)/ml in plaats van 10⁵ kve/ml als afkappunt voor een positieve urinekweek te hanteren³⁶.

Verwekkers en resistentiepatroon

Wanneer de man met een UWI afkomstig is van de afdeling urologie moet men zich realiseren dat het resistentiepercentage van *E. coli* voor ciprofloxacin in 2004 reeds 11% was⁹.

Therapie

Aangezien een UWI bij mannen zeldzaam is, zijn er nagenoeg geen gecontroleerde studies naar de behandeling gedaan.

Keuze middel

Over het algemeen wordt het afgeraden om met nitrofurantoïne te behandelen, omdat dit middel onvoldoende weefselpenetratie geeft^{6, 37}. Uit dierstudies blijkt dat penicillinen en cefalosporinen slecht penetreren in de prostaat. Fluorochinolonen en in mindere mate trimethoprim hebben bepaalde eigenschappen (vetoplosbaar, lage eiwitbinding), die ertoe leiden dat zij een hoge penetratie in de prostaat geven³⁸. Tijdens een acute ontsteking is er echter ook voor andere antibiotica een betere penetratie in de prostaat en dientengevolge kan een acute bacteriële prostatitis empirisch wel behandeld worden met β -lactam antibiotica, eventueel gecombineerd met gentamicine^{38, 39}. Wanneer er orale therapie wordt voorgeschreven zijn de chinolonen de eerste keus, met co-trimoxazol als alternatief³⁹.

Voor mannen met een chronische bacteriële prostatitis wordt een chinolon als eerste keus aanbevolen³⁹, omdat deze middelen effectiever zouden zijn dan co-trimoxazol³⁸. In een open gerandomiseerde trial was behandeling met norfloxacin effectiever dan met co-trimoxazol⁴⁰.

Duur therapie

Aangezien de kans op een complicerende factor aanwezig is wordt geadviseerd om een acute bacteriële prostatitis lang te behandelen, met een duur variërend tussen de 7²² en 28 dagen^{38,39}. Bovendien zou deze langere behandelingsduur van een lage UWI de kans op een persisterend focus in de prostaat verkleinen⁶.

Voor de behandeling van een chronische bacteriële prostatitis wordt over het algemeen een duur van minstens 4 weken geadviseerd^{39, 38}. De therapieduur was in bovenstaande trial ook 4-6 weken⁴⁰. Aangezien dit geen acuut ziektebeeld is kan de uitslag van de kweek (urine, eventueel na prostaatmassage, semen) worden afgewacht voordat er gestart wordt met therapie.

Conclusies literatuur

Niveau 3	Een urinekweek met tenminste 10 ³ kve/ml moet bij een man als positief worden beschouwd. B Lipsky ³⁶
Niveau 3	Een UWI bij een man gaat vaak gepaard met een prostatitis. B Johnson ³⁴ C Smith ²⁴ ; Ulleryd ²³
Niveau 4	Een acute prostatitis kan empirisch beter niet behandeld worden met nitrofurantoïne, eventueel wel met fluorochinolonen of met β -lactam antibiotica al dan niet gecombineerd met gentamicine. D Lipsky ³⁸ ; Guidelines Association for Genitourinary Medicine ³⁹ ; Charalabopoulos ³⁷
Niveau 4	De duur van de behandeling van een acute prostatitis moet tussen de 7-28 dagen zijn. D Broek van den ²² ; Guidelines Association for Genitourinary Medicine ³⁹ ; Lipsky ³⁸
Niveau 3	Bij mannen met een chronische bacteriële prostatitis wordt de keuze van het middel bepaald op geleide van uitslag van de kweek, waarbij een fluorochinolon als eerste en co-trimoxazol als tweede keus behandeling geadviseerd wordt. B Sabbaj ⁴⁰ D Lipsky ³⁸ ; Guidelines Association for Genitourinary Medicine ³⁹
Niveau 4	De duur van de behandeling van een chronische prostatitis moet minstens 28 dagen zijn. D Lipsky ³⁸ ; Guidelines Association for Genitourinary Medicine ³⁹

Overige overwegingen

De werkgroep is tot de conclusie gekomen dat er bij mannen met een UWI een indeling gemaakt kan worden in 3 groepen patiënten. De therapie is voor iedere groep verschillend.

1. Jonge mannen met een UWI zonder systemische symptomen (koorts, ziek zijn), waarbij anamnese, voorgeschiedenis en lichamelijk onderzoek geen oorzakelijk factor suggereren. De UWIs bij deze groep kunnen worden beschouwd als een ongecompliceerde UWI en kunnen dientengevolge met

nitrofurantoïne gedurende 7 dagen (conform NHG-standaard) behandeld worden. Aangezien deze SWAB-richtlijn geschreven is voor patiënten die gezien worden in het ziekenhuis is de werkgroep van mening dat deze zeldzame groep patiënten hier niet verder besproken hoeft te worden.

2. Mannen met een UWI en systemische symptomen, of waarbij anamnese, voorgeschiedenis en lichamelijk onderzoek een oorzakelijke factor suggereren. Deze UWIs moeten als gecompliceerde UWIs worden beschouwd. De systemische symptomen wijzen op weefselinvasie van de prostaat (acute bacteriële prostatitis) of de nier (pyelonefritis). De empirische therapie is dan zoals geformuleerd in het Algemene deel van deze richtlijn.

3. Mannen met klachten passend bij een chronische bacteriële prostatitis. Het lijkt het beste om eerst de resultaten van de kweek af te wachten.

<i>Aanbeveling</i>	Een urinekweek met tenminste 10^3 kve/ml moet bij een man als positief worden beschouwd.
<i>Aanbeveling</i>	Mannen met een UWI moeten worden beschouwd als hebbende een gecompliceerde UWI. Voor de behandeling verwijzen wij naar het bovenstaande deel Algemeen.
<i>Aanbeveling</i>	Mannen met klachten passend bij een chronische bacteriële prostatitis moeten minstens 28 dagen behandeld worden. Met starten en de keuze van het middel van de behandeling moet worden gewacht tot de uitslag van de kweek bekend is, waarbij behandeling met een fluorochinolon als eerste en co-trimoxazol als tweede keus wordt geadviseerd.

Zwangerschap (extra keywords: pregnancy, asymptomatic bacteriuria and pregnancy)

In de zwangerschap is er een verhoogde kans op een ernstiger beloop van een UWI met gevolgen voor de moeder, zoals pyelonefritis, sepsis en adult respiratory distress syndrome (ARDS) of voor het kind, zoals groeivertraging en vroeggeboorte^{41, 42}.

Wij hebben ervoor gekozen om ook de asymptomatische bacteriurie (ASB) bij deze groep patiënten hier te noemen. De conclusies van twee Cochrane reviews betreffende ASB in de zwangerschap maken duidelijk dat:

1. Antibiotica effectief zijn om ASB in de zwangerschap te behandelen en de incidentie van pyelonefritis (odds ratio (OR) 0.24, 95% confidence interval (CI) 0.19-0.32) en pre- en dysmaturiteit (OR 0.60, 95% CI 0.45-0.80) te verlagen⁴³.
2. Het niet duidelijk is of een langere behandeling (4-7 dagen) effectiever is in de behandeling van ASB dan een éénmalige dosering⁴⁴.

Verwekkers en resistentie

Wanneer er een groep B streptokok (GBS) in de urine gekweekt wordt is dit een teken van maternale kolonisatie met GBS. Gemiddeld zal ongeveer 50% van alle kinderen geboren uit draagsters van GBS via verticale transmissie gekoloniseerd raken, waarvan 1 tot 2% een ernstige infectie ontwikkelt, vooral pneumonie en sepsis.

Sinds de jaren tachtig is in meerdere studies aangetoond dat intraveneuze antibiotische behandeling van de moeder tijdens de bevalling het aantal neonatale infecties met GBS reduceert (Odds Ratio 0.17, 95%-Confidence Interval (CI) 0.07 tot 0.39)^{45, 46}.

Therapie

Keuze middel

Gezien de afwezigheid van beschreven teratogene effecten en de al eerder genoemde resistentiecijfers zijn de β -lactam antibiotica goede middelen om een UWI in de zwangerschap mee te behandelen. Bij een cystitis komt ook nitrofurantoïne in aanmerking^{47, 48, 49}.

Duur therapie

Op grond van de literatuur wordt geadviseerd om net als bij niet-zwangere vrouwen een cystitis gedurende 3-7 dagen te behandelen, waarbij geadviseerd wordt om met β -lactam antibiotica tenminste 5 dagen te behandelen^{41,50}.

De algemene aanbeveling om iedere zwangere vrouw met een pyelonefritis op te nemen⁵¹ moet enigszins genuanceerd worden. Er zijn geen studies waarin de effectiviteit van orale antibiotica is onderzocht. In twee vergelijkende studies werden alle vrouwen tenminste 24 uur ter observatie opgenomen en was bij een streng geselecteerde groep vrouwen (zwangerschap in het 1^e of eerste helft 2^e trimester, geen koorts boven 38 °C of tekenen van sepsis, geen onderliggende ziekten) de klinische verbetering net zo goed binnen als buiten het ziekenhuis^{52,53}.

De algemene aanbeveling om na de behandeling de urine te controleren lijkt gebaseerd op het gegeven dat ongeveer 1/3 van de vrouwen met een behandelde UWI later in de zwangerschap weer bacteriurie krijgt^{3, 52, 54, 55, 6}.

Conclusies literatuur

<i>Niveau 1</i>	Behandeling van ASB in de zwangerschap verlaagt de incidentie van pyelonefritis en pre- en dysmaturiteit, maar de optimale duur van de behandeling is onduidelijk. A1 Smaill ⁴³ ; Villar ⁴⁴
<i>Niveau 1</i>	Een groep B streptokok (GBS) in de urine is een teken van maternale kolonisatie met dit micro-organisme. Intraveneuze antibiotische behandeling tijdens de bevalling reduceert het aantal neonatale infecties met GBS. A1 Smaill ⁴⁵ A2 Schrag ⁴⁶
<i>Niveau 3</i>	De β -lactam antibiotica en nitrofurantoïne (niet rond de bevalling) zijn geschikte middelen bij de behandeling van cystitis in de zwangerschap. De β -lactam antibiotica zijn geschikte middelen bij de behandeling van pyelonefritis in de zwangerschap. B Ben David ⁴⁷ C Berkovitch ⁴⁸ D Christensen ⁴⁹

Niveau 1	De optimale duur van de behandeling van cystitis in de zwangerschap is niet bekend, maar een duur van tenminste 5 dagen is voldoende. A1 Vazquez ⁴¹ B Krcmery ⁵⁰
Niveau 2	Over het algemeen wordt geadviseerd om een zwangere vrouw met een pyelonefritis tenminste 24 uur op te nemen, te starten met intraveneuze antibiotica en minimaal 10 dagen te behandelen. A2 Carrie ¹³ B Sanchez ¹⁸ ; Wing ^{52, 53}
*	Ongeveer 1/3 van de vrouwen met een behandelde UWI krijgt later in de zwangerschap weer bacteriurie. D Rubenstein ³ ; Naber ⁶ ; Millar ⁵⁴ ; Wing ⁵² ; Gilstrap ⁵⁵

Overige overwegingen

Over het onderwerp “Urineweginfectie in de zwangerschap” is in februari 2004 een richtlijn verschenen van de Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)⁵¹. Samengevat is het advies in die richtlijn om zwangere vrouwen niet op asymptomatische bacteriurie (ASB) te screenen, maar wanneer ASB toch wordt vastgesteld (bijvoorbeeld bij weeën of onderbuiksklachten) vrouwen daar wel voor te behandelen alsof zij een cystitis hebben. De werkgroep is van mening dat voorzichtigheid is geboden in de interpretatie van de correlatie tussen ASB en pre- en dysmaturiteit. Deze verlaging van de incidentie van pre- en dysmaturiteit is waarschijnlijk voor een deel het gevolg van de verlaging van de incidentie van pyelonefritis. De studies dateren uit de jaren 60 en 70 en zijn van matige kwaliteit. In de studies die corrigeren voor sociaal economische status is de relatie tussen pre- en dysmaturiteit en ASB minder duidelijk. De definities van pre- en dysmaturiteit zijn in de studies niet altijd helder waarbij het ontbreken van echografische verificatie de termijnen onzeker maakt. In tegenstelling tot de praktijk in vele andere Westerse landen wordt op dit moment screening van zwangere vrouwen op ASB in Nederland nog niet aanbevolen. Ook wordt er niet altijd bij weeën en onderbuiksklachten een urinekweek ingezet. Mede omdat ook de resultaten van een kosten-effectiviteits onderzoek laten zien dat het goedkoper is om te screenen⁵⁶ blijft het de vraag of dit juist is. De werkgroep is echter van mening, dat deze SWAB-richtlijn niet de plaats is om screening van ASB bij zwangere vrouwen in Nederland wel of niet aan te bevelen. Nader onderzoek naar de gevolgen van ASB in de zwangerschap bij de in Nederland woonachtige vrouwen lijkt wel aangewezen.

Wat de GBS betreft wordt in de NVOG-Richtlijn Preventie van perinatale groep-B-streptokokkenziekte uit 1998 geen screening aanbevolen, maar een voorkeur uitgesproken voor een strategie gebaseerd op herkenning van risicofactoren. Aanbevolen wordt bij ernstige maternale GBS-kolonisatie (en dus bij GBS in de urine) de gynaecoloog te consulteren en in alle gevallen antibiotische profylaxe tijdens de baring te geven.

Het advies in de NVOG-richtlijn is om bij een cystitis gedurende 7 dagen te behandelen met amoxicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, of nitrofurantoïne (niet rond de bevalling) en een week na het voltooien van de behandeling de urine te controleren middels sediment of kweek. Gezien het hoge resistentiepercentage van de uropathogenen voor amoxicilline menen wij dat dit middel niet geschikt is om empirisch mee te behandelen.

Bij een pyelonefritis wordt in de NVOG-richtlijn geadviseerd de patiënt op te laten nemen en te behandelen met intraveneuze antibiotica. Wanneer de koorts niet binnen 72 uur gedaald is moet er

nadere diagnostiek naar dit therapiefalen worden ingezet. Na een koortsvrije periode van 24-48 uur kan worden overgegaan op orale antibiotica en de totale behandelingsduur moet tenminste 10 dagen zijn. Omdat strenge inclusiecriteria (o.a. geen koorts boven 38 °C in één studie) gehanteerd werden in de studies die behandeling binnen en buiten het ziekenhuis hebben vergeleken en studies ontbreken waarin de effectiviteit van orale therapie is onderzocht, nemen wij het advies van de richtlijn van de NVOG en de NHG-standaard over om alle zwangere patiënten met een pyelonefritis op te nemen en te behandelen met intraveneuze antibiotica.

Het advies van de NVOG richtlijn en de NHG-standaard ¹ om de urine te controleren na de behandeling van een UWI en niet later in de zwangerschap, terwijl er toch vaak een recidief optreedt, geeft het risico dat bacteriurie later in de zwangerschap gemist wordt. Er zijn goede gronden om bij vrouwen die een UWI hebben doorgemaakt bij iedere controle de urine te onderzoeken.

<i>Aanbeveling</i>	Amoxicilline-clavulaanzuur of nitrofurantoïne (deze niet rond de bevalling) zijn de middelen van eerste keus bij de behandeling van cystitis in de zwangerschap. De optimale duur van de behandeling van cystitis is niet bekend, maar aanbevolen wordt om tenminste 5 dagen te behandelen.
<i>Aanbeveling</i>	Een 2 ^e of 3 ^e generatie cefalosporine zijn de middelen van eerste keus en amoxicilline-clavulaanzuur is een tweede keus voor de behandeling van een pyelonefritis in de zwangerschap. De behandelingsduur moet tenminste 10 dagen zijn. Geadviseerd wordt de patiënt op te nemen en de behandeling te starten met intraveneuze antibiotica.
<i>Aanbeveling</i>	Na het voltooien van de behandeling van een (lage en hoge) UWI moet de urine gecontroleerd worden. Er zijn goede gronden om bij vrouwen die een UWI hebben doorgemaakt bij iedere controle de urine te onderzoeken.
<i>Aanbeveling</i>	Indien uit de urine van een zwangere vrouw een groep-B-streptokok (GBS) wordt geïsoleerd, bestaat er een indicatie voor antibiotische profylaxe tijdens de partus ter voorkoming van een GBS-infectie bij de neonat; aanbevolen wordt de verloskundige te informeren en een gynaecoloog te consulteren.

Katheter (extra keywords: indwelling catheter, urinary catheter, urinary catheterization, device removal, asymptomatic bacteriuria and indwelling catheter)

Bij iedere patiënt met een verblijfskatheter ontstaat bacteriurie. Over het algemeen is er hierbij geen sprake van een infectie, maar van kolonisatie. De patiënt heeft ook geen klachten van een UWI. De incidentie per dag is tussen de 3% tot 7%, en na een maand is de prevalentie van bacteriurie 100% ⁵⁷.

Patiënten (mannen en vrouwen) met een verblijfskatheter kunnen het beste onderscheiden worden in drie groepen. Patiënten, die gedurende:

1. korte tijd (< 10 dagen) een verblijfskatheter hebben (bijvoorbeeld postoperatief).
2. lange tijd (jaren) een verblijfskatheter hebben of
3. lange tijd intermitterend katheteriseren.

Micro-organismen

Bij vrouwen die na een gynaecologische operatie kortdurend een transurethrale katheter kregen werd voornamelijk *E. coli* en bij vrouwen met kortdurend een suprapubische katheter werd voornamelijk *Staphylococcus epidermidis* gekweekt ⁵⁸. In een andere studie bij patiënten die kortdurend een suprapubische katheter hadden (gemiddeld 11 dagen) werden na verwijdering van de katheter voornamelijk *E. coli* en enterokokken gekweekt ⁵⁹.

Bij een verblijfskatheter is er meestal sprake van een polymicrobiële flora. Bij patiënten met langdurig een verblijfskatheter worden naast Gramnegatieven en enterokokken tevens *Serratia*, *Providencia*, *Acinetobacter*, gisten en stafylokokken gekweekt ^{6, 60}.

Profylaxe

Groep 1: De effectiviteit van antibiotische profylaxe (van verschillende regimes wat betreft de keuze van het middel en de duur en frequentie van toediening) bij patiënten die korter dan 10 dagen een verblijfskatheter hebben is onderzocht in zes randomized controlled trials (RCT's) ⁶¹. De conclusie is dat antibiotische profylaxe de kans op bacteriurie en symptomatische UWIs vermindert. Dit wordt bevestigd door een recente trial met patiënten die post-operatief na chirurgie van het kleine bekken een suprapubische katheter kregen (gemiddelde duur 11 dagen) ⁵⁹.

Groep 2: In een cross-over trial waarin de effectiviteit van antibiotische profylaxe is onderzocht bij langdurige verblijfskatheterisatie (>10 dagen) ⁶², hadden patiënten met antibiotische profylaxe minder symptomatische UWIs dan patiënten zonder profylaxe.

Groep 3: De effectiviteit van antibiotische profylaxe bij patiënten die zichzelf intermitterend katheteriseren is onderzocht in één RCT en één cross-over trial ⁶³. Antibiotische profylaxe leidde tot vermindering van bacteriurie: een patiënt met profylaxe had zeven episoden van bacteriurie minder per jaar dan iemand zonder profylaxe. De bevindingen ten aanzien van de preventie van symptomatische UWIs zijn inconsistent. Bij de patiënten die antibiotische profylaxe gebruikten werden vaker resistente bacteriën gevonden dan bij patiënten zonder profylaxe.

De vraag of het zinvol is om na het verwijderen van een verblijfskatheter een eventueel aanwezige bacteriurie te behandelen, is onderzocht in een niet-geblindeerde RCT bij patiënten die kortdurend een verblijfskatheter hadden ⁶⁴. Van de patiënten die op het moment van verwijdering van de katheter een ASB hadden, klaarde 11% de bacteriurie spontaan binnen 48 uur en 42% binnen 14 dagen, 15% van de patiënten werd symptomatisch binnen 48 uur. In het genoemde onderzoek werd de effectiviteit van één dosis co-trimoxazol vergeleken met een tiendaagse behandeling met dit middel. Van de asymptomatische patiënten had 81% na één dosis co-trimoxazol op dag 14 geen bacteriurie meer, na 10 dagen co-trimoxazol was dit percentage 79%. Voor de patiënten met een symptomatische lage UWI werd ook geen verschil in effectiviteit gevonden: met één dosis had 79% en met 10 dagen 81% geen bacteriurie meer op dag 14. De resultaten van een ander onderzoek laten zien dat een lager percentage van de patiënten bacteriurie had (17% versus 59%) wanneer zij gelijktijdig antibiotica kregen (voor een andere indicatie) in de 48 uur voor het verwijderen van de verblijfskatheter (gedurende 3-14 dagen ingebracht) ⁶⁵. Dit is in tegenspraak met de resultaten van een dubbel-blinde pilot RCT, waarin de incidentie werd onderzocht van bacteriurie en symptomatische UWIs na het verwijderen van een katheter (kortdurend in situ) en waarbij de patiënten werden behandeld met ciprofloxacine gedurende 48 uur of placebo. Er werd geen verschil tussen beide groepen gevonden. Alle positieve urinekweken waren positief voor een micro-organisme dat resistent was voor ciprofloxacine ⁶⁶.

Therapie

Wanneer er sprake is van een symptomatische UWI is pyurie sneller genormaliseerd bij intermitterend katheteriseren dan wanneer een suprapubische- of transurethrale verblijfskatheter in situ is⁶⁷.

In een niet-geblindeerde RCT werd onderzocht of het verwisselen van de verblijfskatheter bij het behandelen van een symptomatische UWI tot betere resultaten leidde. Bij verwisselen van de katheter had 89% een negatieve urinekweek na 3 dagen, 67% na 7 dagen en 48% na 28 dagen. Bij niet verwisselen waren deze percentages respectievelijk 39%, 33% en 18%. Bij verwisselen van de katheter was 92% van de patiënten na 3 dagen klinisch genezen tegen 40% bij niet verwisselen van de katheter⁶⁸.

Keuze antibioticum

Gezien de ongevoeligheid voor β -lactam antibiotica van de meest voorkomende gekweekte micro-organismen bij patiënten die langdurig een verblijfskatheter hebben kan empirisch beter een fluorochinolon of een aminoglycoside gegeven worden⁶.

Duur van de therapie

In de diverse (niet-systematische) reviews en richtlijnen worden wisselende adviezen gegeven, variërend van 3-21 dagen^{6, 60, 69, 70, 71}.

Conclusies literatuur

Niveau 2	Bij patiënten met <u>kortdurend</u> een transurethrale verblijfskatheter wordt voornamelijk <i>E. coli</i> en bij kortdurend een suprapubische katheter wordt voornamelijk <i>E. coli</i> , enterokokken en <i>Staphylococcus epidermidis</i> gekweekt. A2 Rogers ⁵⁹ B Barents ⁵⁸
Niveau 4	Bij patiënten met <u>langdurig</u> een verblijfskatheter worden naast Gramnegatieven en enterokokken tevens <i>Serratia</i> , <i>Providencia</i> , <i>Acinetobacter</i> , gisten en <i>stafylokokken</i> gekweekt. D Naber ⁶ ; Garcia Leoni ⁶⁰
Niveau 1	Antibiotische profylaxe vermindert de kans op bacteriurie bij patiënten die <u>kortdurend</u> (< 10 dagen) een verblijfskatheter hebben. A1 Niël-Weise ⁶¹
Niveau 1	Antibiotische profylaxe vermindert de kans op bacteriurie bij patiënten die zichzelf <u>langdurig</u> intermitterend katheteriseren. A1 Niël-Weise ⁶³
Niveau 1	Antibiotische profylaxe vermindert de kans op een symptomatische UWI bij patiënten die <u>kortdurend</u> (< 10 dagen) een verblijfskatheter hebben. A1 Niël-Weise ⁶¹
Niveau 3	Antibiotische profylaxe vermindert de kans op een symptomatische UWI bij patiënten die <u>langdurig</u> (> 10 dagen) een verblijfskatheter hebben. B Rutschmann ⁶²
Niveau 2	Er zijn tegenstrijdige resultaten of het toedienen van antibiotica na het verwijderen van een (kortdurende) verblijfskatheter een snellere klaring van bacteriurie en symptomatische lage UWI geeft. B Harding ⁶⁴ ; Hustinx ⁶⁵ ; Wazait ⁶⁶

Niveau 3	Wanneer de katheter verwijderd is, is er geen verschil in de klaring van de bacteriurie na een éénmalige dosis of na 10 dagen antibiotica. B Harding ⁶⁴
Niveau 3	Het verwisselen van de verblijfskatheter bij het behandelen van een symptomatische UWI geeft in een hoger percentage patiënten een verdwijnen van de bacteriurie en een sneller herstel van symptomen. B Raz ⁶⁸
Niveau 3	Bij de behandeling van een symptomatische UWI bij patiënten die langdurig katheteriseren is de klaring van leukocyturie sneller bij intermitterend katheteriseren dan bij een suprapubische- of een transurethrale verblijfskatheter. B Joshi ⁶⁷

Overige overwegingen

In de RCTs waarop de bovenstaande conclusies zijn gebaseerd ⁶¹; ⁶³ zijn verschillende profylactische regimes onderzocht, zodat geen uitspraak mogelijk is over de gewenste wijze van antibiotische profylaxe. Bovendien is onbekend wat het effect van antibiotische profylaxe zal zijn op de ontwikkeling van resistentie. Er zijn geen goede redenen om de preventie van bacteriurie te propageren. Wij menen dat symptomatische UWIs de relevante uitkomstmaat is voor antibiotische profylaxe bij (intermitterende) katheterisatie. De gevonden verschillen zijn echter te klein om antibiotische profylaxe te adviseren. Dientengevolge hoeft er ook niet gescreend te worden op ASB bij deze groep patiënten ⁷².

De optimale therapieduur van een symptomatische UWI bij patiënten met een verblijfskatheter is onbekend. Gezien de resultaten van bovenstaande trial ⁶⁴, waarin na het verwijderen van een verblijfskatheter bij symptomatische patiënten met een lage UWI geen verschil in effectiviteit gevonden werd na behandeling met één dosis of gedurende 10 dagen co-trimoxazol menen wij dat langdurige behandeling van een symptomatische lage UWI niet zinvol is. Aan de andere kant is er wel sprake van een gecompliceerde UWI en moet er daarom langer dan bij een ongecompliceerde UWI behandeld worden. Om die reden zijn wij van mening dat wanneer de patiënt alleen lokale symptomen en geen tekenen van een systemische infectie heeft er 5 dagen behandeld moet worden. Dit geldt ook wanneer de katheter alleen gewisseld en niet definitief verwijderd kan worden. Wanneer er sprake is van een systemische infectie dient de patiënt behandeld te worden als beschreven onder het algemene deel over patiënten met een UWI met systemische symptomen, met dien verstande dat empirisch beter een fluorochinolon of een aminoglycoside en niet een β -lactam antibioticum kan worden gegeven (zie boven). Belangrijk is om te bekijken of de katheter niet verstopt of geluxeed is. Het ontstaan van de infectie is waarschijnlijk het gevolg van een (tijdelijk) disfunctioneel zijn van de katheter met een (tijdelijke) stase van urine. Ook wanneer er een goede afvoer van urine is moet de katheter verwisseld worden.

Bij de behandeling van een symptomatische UWI bij patiënten die langdurig katheteriseren is de klaring van leukocyturie sneller bij intermitterend katheteriseren dan bij een suprapubische- of een transurethrale verblijfskatheter. De werkgroep acht de resultaten van één studie echter niet voldoende om alle patiënten met een symptomatische UWI te adviseren om intermitterend te gaan katheteriseren, omdat deze aanbeveling grote consequenties voor de patiënt heeft.

<i>Aanbeveling</i>	Antibiotische profylaxe bij patiënten met kortdurend of langdurig een verblijfskatheter, of bij patiënten die zichzelf intermitterend katheteriseren wordt afgeraden.
<i>Aanbeveling</i>	Wij adviseren om op het moment van verwijderen van de verblijfskatheter een patiënt met bacteriurie geen antibiotische behandeling te geven.
<i>Aanbeveling</i>	Wanneer de patiënt met een katheter alleen lokale symptomen en geen tekenen van een systemische infectie heeft, lijkt orale therapie goed mogelijk en een behandeling van 5 dagen voldoende, waarbij geadviseerd wordt op de kweekuitslagen te wachten. Wanneer de patiënt al gedurende lange tijd een verblijfskatheter heeft of intermitterend katheteriseert moet in een empirisch regime ook een fluorochinolon of een aminoglycoside gegeven worden.
<i>Aanbeveling</i>	Wanneer de patiënt met een katheter wel tekenen van een systemische infectie heeft, verwijzen wij voor de behandeling naar het bovenstaande algemene deel behandeling UWI met systemische symptomen. Wanneer de patiënt al gedurende lange tijd een verblijfskatheter heeft of intermitterend katheteriseert moet in een empirisch regime niet alleen een β -lactam antibioticum, maar ook een fluorochinolon of een aminoglycoside gegeven worden.
<i>Aanbeveling</i>	Als onderdeel van de behandeling moet de katheter verwisseld worden.

Patiënten met blaasontledigingsstoornissen ten gevolge van een neurologisch of een obstructief probleem (extra keywords: bladder dysfunction, neurlogy, neurologic disorders, spinal cord lesions, spinal cord injury, multiple sclerosis, urinary obstruction, renal/kidney stones)

Deze groepen zijn samengevoegd, omdat zowel blaasontledigingsstoornissen als obstructie van de tractus urogenitalis leiden tot stase van de urine en daardoor tot een grotere kans op het krijgen van een infectie. Het algemene advies is om de obstructie te verwijderen, dus de richtlijn geldt voor patiënten bij wie dit (nog) niet mogelijk is. Experts menen dat profylaxe niet geïndiceerd is, met uitzondering van patiënten met ureterale reflux en/of recidiverende UWIs ⁷³, of in het geval van stenen ⁶.

Verwekkers en resistentiepatroon

In de acute fase van de neurogene blaas worden met name Gramnegatieven gevonden ⁷⁴. In geval van een UWI bij een patiënt met een dwarslaesie worden als verwekkers vooral Gramnegatieven en enterokokken gekweekt. Bij urinestenen vaker *Proteus*, *Pseudomonas*, en andere urease producerende bacteriën ⁶.

Therapie

Er wordt geadviseerd om indien mogelijk de urologische afwijkingen te behandelen en verder antibiotica en ondersteunende therapie te geven ⁶. Het behandelen van ASB is niet zinvol (zie stuk over katheter).

Duur van de therapie

Zie stuk katheter. Bij aanwezigheid van stenen wordt, als de steen niet verwijderd kan worden, langdurige therapie aanbevolen ⁶. In het enige prospectieve, gerandomiseerde onderzoek bij patiënten (51 mannen en 9 vrouwen) met een dwarslaesie zonder langdurige verblijfskatheter (83% met intermitterende katheterisatie), met een lage UWI, werd 3 en 14 dagen ciprofloxacin vergeleken. De algehele klinische genezing was bij het eind van de therapie en na zes weken voor beide armen gelijk, maar het percentage klinische en microbiologische relapses na zes weken was significant hoger in de 3-daagse groep ⁷⁵.

Conclusies literatuur

Niveau 3	Bij de behandeling van een lage UWI bij mannelijke patiënten met een dwarslaesie is een behandeling van drie dagen waarschijnlijk te kort, maar de optimale therapieduur is onbekend. A2 Dow ⁷⁵
----------	---

Overige overwegingen en Aanbevelingen

Omdat patiënten met blaasontledigingsstoornissen ten gevolge van een neurologisch of een obstructief probleem bijna altijd een verblijfskatheter hebben of intermitterend katheteriseren en wanneer zij dit niet doen ook vergelijkbaar zijn met de groep patiënten die langdurig een verblijfskatheter hebben, verwijzen wij voor deze groep naar het onderdeel katheter.

Diabetes mellitus (extra keywords: diabetes mellitus)

Patiënten met diabetes mellitus (DM) hebben een hogere prevalentie van UWIs dan patiënten zonder DM ^{76, 77}. Bovendien treden er vaker complicaties op van UWIs bij deze groep patiënten ^{78, 79, 80, 81}. Om deze reden beschouwen wij een UWI bij vrouwen met DM als een gecompliceerde UWI. ASB bij patiënten met DM leidt niet tot een snellere achteruitgang van de nierfunctie of andere complicaties en hoeft daarom niet behandeld te worden ^{82, 83, 72}.

Verwekkers en resistentiepatroon

UWIs bij patiënten met DM hebben dezelfde verwekkers als gevonden worden bij andere gecompliceerde UWIs. Micro-organismen anders dan *E. coli* worden regelmatig gevonden ^{79, 3}. Nederlandse resistentiegegevens van *E. coli* afkomstig uit de urine van patiënten met en zonder DM laten zien dat er geen verschil in resistentie bestaat tussen deze twee groepen patiënten ⁸⁴.

Therapie

Keuze middel Omdat de resistentiepercentages vergelijkbaar zijn kunnen eerder genoemde argumenten (zie algemeen) ook voor de therapiekeus van deze groep patiënten gebruikt worden. Het mogelijke hypoglycemisch effect van co-trimoxazol is naast het hoge resistentiepercentage een andere reden om dit middel niet voor te schrijven ⁸⁵.

Duur therapie Er hebben geen gerandomiseerde trials naar de duur van therapie bij deze groep patiënten plaats gevonden. In het algemeen wordt geadviseerd om vrouwen met DM gedurende een periode van 7-14 dagen te behandelen ^{80, 86}.

Eerder onderzoek heeft aangetoond dat vrouwen met DM en een UWI vaker falen na antibiotische therapie ⁸⁷. Dit is in tegenspraak met een retrospectieve analyse van gegevens van 16.703 Nederlandse vrouwen, welke liet zien dat vrouwen die ook medicatie tegen DM gebruikten niet vaker binnen een

maand terugkwamen voor een tweede antibioticakuur voor een cystitis dan vrouwen zonder DM ⁸⁸. Een vergelijkbare Canadese studie met vrouwen met pyelonefritis toonde ook geen invloed van het hebben van DM op therapiefalen aan ¹³.

De resultaten van de verschillende studies spreken elkaar dus tegen: in één studie was de kans op therapiefalen vergroot bij vrouwen met DM ⁸⁷, in twee andere studies maakte het niet uit of de patiënt wel of niet medicatie voor DM gebruikte ⁸⁸, ¹³.

Conclusies literatuur

Niveau 2	Patiënten met DM hebben vaker UWIs en complicaties van UWIs dan patiënten zonder DM. B Boyko ⁷⁷ ; Carton ⁷⁸ ; Horcajda ⁷⁹ ; Shah ⁷⁶
Niveau 3	Het is onduidelijk of de kans op therapiefalen na de behandeling van een UWI groter is bij vrouwen met DM vergeleken bij vrouwen zonder DM. B Lawrenson ⁸⁷ ; Goettsch ⁸⁸ ; Carrie ¹³

Overige overwegingen

Vrouwen met DM en een cystitis kunnen worden behandeld met dezelfde middelen als vrouwen zonder DM met een cystitis. Gezien de bovenstaande resistentiecijfers lijken nitrofurantoïne of amoxicilline-clavulaanzuur een goede keus. Gezien de tegenstrijdige resultaten van bovenstaande studies ^{87,88} is het niet duidelijk wat de minimale therapieduur moet zijn. Aangezien wij van mening zijn dat een cystitis bij een vrouw met DM wel als een gecompliceerde UWI beschouwd moet worden hebben wij besloten om conform de NHG-standaard¹ een langere therapieduur te adviseren dan bij vrouwen zonder DM.

Aanbeveling	Een cystitis bij patiënten met DM moet worden beschouwd als een gecompliceerde UWI.
Aanbeveling	Geadviseerd wordt om vrouwen met DM en een cystitis te behandelen met nitrofurantoïne of amoxicilline-clavulaanzuur gedurende 7 dagen.
Aanbeveling	Voor de behandeling van een pyelonefritis bij een vrouw met DM verwijzen wij naar het bovenstaande deel Algemeen.

Nierziekten, congenitale cystenieren en pyocystis (extra keyword: renal dialysis, hemodialysis, polycystic kidney disease, renal insufficiency)

UWIs bij dialysepatiënten zijn per definitie gecompliceerde UWIs, omdat de immuniteit van patiënten met uraemie verminderd is ⁸⁹.

De meeste zaken, die in het algemene deel van deze richtlijn besproken worden, zijn derhalve ook op deze categorie patiënten van toepassing.

ASB doet zich vaak voor bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie. In een tweetal punt prevalentie onderzoeken was de incidentie onder hemodialyse (HD)- en peritoneaal dialyse (PD)-patiënten

respectievelijk 25% en 28% ^{90, 91}. Symptomatische UWIs komen ook vaker voor onder patiënten met nierinsufficiëntie. In een prospectief cohortonderzoek naar het voorkomen van nosocomiale infecties was het relatieve risico op een UWI 6.2 (95% CI 3.8-9.5) bij vergelijking van HD-patiënten met niet HD-patiënten ⁹². De cumulatieve incidentie van symptomatische UWIs in cohortstudies met wisselende follow-up is ongeveer 10% ⁹³. In een andere studie komt dit neer op een incidentie van 2.3 episodes/1000 patiëntenmaanden ⁹⁴. Naast de voor UWIs gebruikelijke risicofactoren zoals vrouwelijk geslacht en instrumentatie van de urinewegen zijn er specifieke risicofactoren aanwijsbaar, zoals congenitale cystennieren als basislijden, het gebruik van immunosuppressiva, diabetes en lagere urinevolumina ^{94, 95, 91}. Daarnaast is er een relatie aangetoond tussen de kans op een UWI en de ernst van chronische nierinsufficiëntie ⁹⁵. Bacteriëmie bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie is in 6-20% van de gevallen afkomstig van een UWI ^{94, 96}. Over de behandelingsuitkomsten en complicaties van UWIs en urosepsis bij patiënten met nierinsufficiëntie zijn, met uitzondering van patiënten met congenitale cystennieren, geen gegevens bekend. Een bijzondere plaats verdient de diagnostiek en behandeling van UWIs bij patiënten met congenitale cystennieren en van pyocystis.

Verwekkers en resistentie

Het microbiële spectrum van UWIs bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie, pyocystis of een geïnfecteerde cyste is vergelijkbaar met die van de algemene populatie van patiënten met een gecompliceerde UWI, waarbij *E coli*, enterokokken, Proteus, Klebsiella en Pseudomonas species prevaleren ^{92, 93, 97, 98}.

Therapie

De behandeling van UWIs bij terminale nierinsufficiëntie is in het algemeen gelijk aan de behandeling van patiënten met een normale nierfunctie met die uitzondering, dat de farmacokinetiek van verschillende antibiotica beïnvloed wordt door veranderingen van eiwitbinding en/of renale eliminatie ⁶.

Patiënten met congenitale cystennieren

In het bovenstaande werd reeds uiteengezet dat congenitale cystennieren een risicofactor vormen voor het optreden van UWIs bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Lage UWIs treden bij 50-75% van de patiënten met congenitale cystennieren op ⁹⁹. De incidentie van hoge UWIs varieert van 32% in een retrospectief cohortonderzoek tot 56% in een autopsiestudie ^{100, 101}. De pathogenese van hoge UWIs bij congenitale cystennieren is er overwegend één van opstijgende infectie, alhoewel er gevallen van haematogene cyste-infecties beschreven zijn ^{99, 102}. Hoge UWIs bij congenitale cystennieren worden nogal eens gecompliceerd door perinephrische abscessen, sepsis, of zelfs overlijden ^{94, 93, 103, 104}. Zo ondergaat bv. 3-4% van de patiënten met congenitale cystennieren een operatie wegens een gecompliceerde UWI en vormt een infectie een indicatie tot operatie in 15% van de geopereerde patiënten met congenitale cystennieren ¹⁰⁴. Anderszins lijkt de prognose van UWIs bij patiënten met congenitale cystennieren wel te verbeteren. Zo rapporteerde een studie uit 1983 een infectiefrequentie van 26%, gecompliceerd door nefrectomie in 45% en door overlijden in 7%. Deze getallen waren in een studie uit 1996 verbeterd naar respectievelijk 16%, 12% en 0% ⁹⁹. Deze verbetering is waarschijnlijk het gevolg van een meer adequate behandeling van lagere UWIs en het gebruik van ander klassen antibiotica, zoals fluorochinolonen (zie later). Een hoge UWI bij patiënten met congenitale cystennieren presenteert zich nogal eens atypisch met bijvoorbeeld eenzijdige flankpijn zonder urinewegverschijnselen, of met koorts en bacteriëmie zonder lokaliserende verschijnselen, of door bacteriurie. De galliumscan wordt meestal als de betrouwbaarste diagnostische modaliteit

aangeprezen, maar dit onderzoek wordt in ieder geval gefrustreerd door de opname van isotopen in het over de nieren projecterende darmpakket. In een kleine case serie wordt de echogeleide punctie als beste onderzoek aangemerkt ⁹⁹; ¹⁰⁵. Concluderend moet men stellen dat er geen voldoende betrouwbaar diagnostisch onderzoek is. Mede vanwege de vaak onduidelijke klinische presentatie gaat het er bij patiënten met congenitale cystennieren om dat de clinicus altijd bedacht is op het bestaan van een cyste-infectie.

Therapie

De overwegingen, die ten grondslag liggen aan de behandeling van hoge UWIs of cyste-infecties bij patiënten met cystennieren worden goed uiteengezet in een review ⁹⁹. De effectiviteit van een antibioticum bij een cyste-infectie is afhankelijk van een adequate werkzaamheid van het antibioticum in de cyste. Dit is afhankelijk van zowel de eigenschappen van het antibioticum als van de cyste. Het verdient aanbeveling om bij behandeling van een cyste-infectie te opteren voor antibiotica met goede activiteit tegen Gram negatieve micro-organismen en een voldoende werkzaamheid in de cyste. Opties zijn een continu infuus met β -lactam antibiotica gecombineerd met een aminoglycoside, de fluorochinolonen of eventueel co-trimoxazol. Er zijn geen gegevens over de optimale therapieduur bij patiënten met congenitale cystennieren.

Patiënten met een pyocystis

Een pyocystis is een vesicaal empyeem, dat op kan treden in “low flow state” blazen. Deze entiteit is goed beschreven bij neurologische patiënten, die vanwege blaasontledigingsstoornissen een urinedeviatie hebben ondergaan, waarbij de blaas in situ is gebleven. Bij deze categorie patiënten treedt deze complicatie bij 19-30% van de patiënten op ¹⁰⁶; ¹⁰⁷. Ook bij patiënten zonder urinedeviatie, maar met oligo-anurie door terminale nierinsufficiëntie kan deze aandoening optreden ¹⁰³; ¹⁰⁸. Pathogenetisch wordt gedacht aan een secundaire infectie van secreta in de blaas, waarbij de micro-organismen via de urethra de blaas bereiken. De aandoening wordt dan ook vaker gezien bij vrouwen en bij begeleidende uitstroombemmering. Klinisch presenteert deze aandoening zich vaak atypisch met koorts, opgezette en/of pijnlijke buik, danwel met vooral suprapubische pijn. Spontane purulente uitvloed uit de urethra ontbreekt meestal en kan zelfs gemist worden bij katheterisatie, indien men een minikatheter gebruikt, aangezien de blaasinhoud bij deze patiënten vaak nogal visceus is. Het belangrijkste klinische probleem bij deze patiënten is gelegen in het feit dat een UWI als oorzaak van klachten en/of verschijnselen bij anurische patiënten nogal eens op voorhand verworpen wordt. Voor het stellen van de diagnose is het verkrijgen van blaasinhoud via katheterisatie een voorwaarde.

Therapie

De behandeling van een pyocystis verschilt wezenlijk van de behandeling van een UWI bij patiënten met normale urine-output en bestaat uit herhaald katheteriseren of het gebruik van een verblijfskatheter met blaasinstillaties van antibiotica, of fysiologisch zout, alsmede het gebruik van systemische antibiotica teneinde een begeleidende bacteriaemie te behandelen. Bij resistente, of persistente gevallen dient men suprapubische blaasdrainage, of zelfs cystectomie te overwegen ¹⁰⁸; ⁹⁷. Er zijn geen gegevens over de optimale therapieduur bij patiënten met een pyocystis.

Conclusies literatuur

*	ASB en UWIs komen vaak voor bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij congenitale cystenieren en leiden vaak tot complicaties. B D'Agata ⁹² C Chaudhry ⁹⁰ , Orlowska ⁹¹ , Rault ⁹³ , Keane ⁹⁴ , Higgings ⁹⁵ , Nsouli ⁹⁶ , Delaney ¹⁰⁰
*	Het microbiële spectrum van UWIs bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie, congenitale cystenieren of een pyocystis is vergelijkbaar met die van de algemene populatie van patiënten met een gecompliceerde UWI, waarbij <i>E coli</i> , enterokokken, Proteus, Klebsiella en Pseudomonas species prevaleren. B D'Agata ⁹² C Rault ⁹³
Niveau 4	De behandeling van UWIs bij terminale nierinsufficiëntie is in het algemeen gelijk aan de behandeling van patiënten met een normale nierfunctie met die uitzondering, dat de farmacokinetiek van verschillende antibiotica beïnvloed wordt door veranderingen van eiwitbinding en/of renale eliminatie. D Naber ⁶
Niveau 4	De behandeling van een patiënt met een UWI en congenitale cystenieren en een hoge verdenking op een cyste-infectie moet gebeuren met antibiotica met goede activiteit tegen Gram negatieve micro-organismen en een voldoende werkzaamheid in de cyste. Opties zijn een continu infuus met β -lactam antibiotica gecombineerd met een aminoglycoside, de fluorochinolonen of eventueel co-trimoxazol. D Gibson ⁹⁹
Niveau 4	De behandeling van een pyocystis verschilt wezenlijk van de behandeling van een UWI bij patiënten met normale urine-output en bestaat uit herhaald katheteriseren of het gebruik van een verblijfskatheter met blaasinstillaties van antibiotica, of fysiologisch zout, met als ondersteuning systemisch antibiotica. D Bibb ¹⁰⁸ ; Remer ⁹⁷

Overige overwegingen

Nierziekten

Voor dosisaanpassingen van de diverse antibiotica in de context van nierinsufficiëntie wordt verwezen naar het binnenkort te verschijnen nationale antibioticaboekje van de SWAB.

Congenitale cystenieren

Wanneer een patiënt met congenitale cystenieren een UWI krijgt hoeft er niet altijd sprake te zijn van een cyste-infectie. Het is echter niet duidelijk na literatuuronderzoek of een patiënt met congenitale cystenieren met een UWI

1. primair behandeld zou kunnen worden als een gecompliceerde UWI (hiervoor verwijzen wij naar het algemene deel van deze richtlijn). Persisteren van koorts en/of lokale verschijnselen moet dan verdenking geven op een cyste-infectie en aanleiding zijn tot verandering naar een ander antibioticus regime, met een fluorochinolon of een β -lactam antibioticum gecombineerd met een aminoglycoside waarbij een continu infuus met een β -lactam antibioticum overwogen kan worden, omdat hierbij de

concentratie in de cyste gelijk wordt aan de concentratie in het omliggende weefsel. Bij het ondanks adequate antibiotica persisteren van infectieverschijnselen zou men chirurgische en/of radiologische interventie moeten overwegen. Of

2. dat er bij iedere patiënt met congenitale cystenieren, die een UWI krijgt er sprake is van een geïnfecteerde cyste en de behandelingsduur verlengd moeten worden naar een duur van 4-6 weken. Omdat de literatuur hierover ontbreekt en er in de werkgroep ook geen consensus bestond worden er hierover ook geen aanbevelingen gedaan.

Pyocystis

Aangezien de verwekkers van een pyocystis vergelijkbaar zijn met die van andere gecompliceerde UWIs verwijzen wij voor de empirische antibioticakeuze naar het algemene deel van deze richtlijn. De duur van behandeling van een pyocystis is niet bekend. Aangezien drainage en/of spoelen met lokale antibiotica en/of fysiologisch zout een belangrijk onderdeel en systemische antibiotica meer een ondersteunend deel van de behandeling is, lijkt het redelijk om wanneer de klinische symptomen dit toelaten in principe gedurende 10 dagen te behandelen, net als bij andere gecompliceerde UWIs.

<i>Aanbeveling</i>	De behandeling van UWIs bij terminale nierinsufficiëntie is gelijk aan de behandeling van patiënten met een normale nierfunctie. Voor dosisaanpassingen van de diverse antibiotica in de context van nierinsufficiëntie wordt verwezen naar het binnenkort te verschijnen nationale antibioticaboekje van de SWAB.
<i>Aanbeveling</i>	Wanneer er een sterk vermoeden is op een geïnfecteerde cyste wordt een empirische antibioticakeuze met een fluorochinolon of een β -lactam antibioticum gecombineerd met een aminoglycoside geadviseerd, waarbij een continu infuus met een β -lactam antibioticum overwogen kan worden. De therapieduur zal 4-6 weken moeten zijn.
<i>Aanbeveling</i>	De behandeling van een pyocystis bestaat uit herhaald katheteriseren of het gebruik van een verblijfskatheter met blaasinstillaties van antibiotica, of fysiologisch zout en als ondersteuning systemische antibiotica (op geleide van de kweek) gedurende minimaal 10 dagen.

Tabel 1

Literatuurgradering CBO

Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende interventie

- A1 systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
- A2 gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang en consistentie
- B gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek)
- C niet-vergelijkend onderzoek
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Voor artikelen betreffende diagnostiek:

- A1 onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
- A2 onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de ‘gouden standaard’ moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij meerdere, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie
- B vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
- C niet-vergelijkend onderzoek
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Niveau van bewijs van de conclusies

- 1 tenminste 1 systematische review (A1) of 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
- 2 tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
- 3 tenminste 1 onderzoek van niveau A2, B of C
- 4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

CBO. Richtlijnontwikkeling binnen het kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Handleiding voor werkgroepleden. Utrecht: CBO, 2000.

Tabel 2

Zoekstrategie

De titels en relevante abstracts zijn bekeken van alle Engelse en Nederlands geschreven artikelen vanaf 1980. Bij het onderwerp “Chronische nierinsufficiëntie en dialyse” is er nog verder teruggezocht. Limitations die zijn ingevoerd waren: human, adults. Er is gezocht in: Cochrane Library, Pubmed, Sumsearch, Embase. De keywords waren urinary tract infection en treatment en per onderwerp staan de overige keywords achter de titel genoemd, waarmee per keyword opnieuw een zoekstrategie is uitgevoerd. Na de eerste search zijn er vervolgens geschikte referenties uit de gevonden (review) artikelen opgezocht.

Tabel 3

Samenvatting aanbevelingen richtlijn voor de verschillende groepen patiënten. Empirische therapie is de gekozen therapie voordat de kweekuitslagen bekend zijn. Na het bekend worden van de kweekuitslag moet de therapie worden aangepast en zo mogelijk versmald. Intraveneus wordt afgekort met iv.

Ziektecategorie	Empirische therapie	Opmerkingen
Algemeen	Amoxicilline + gentamicine iv, of 2° of 3° generatie cefalosporine iv. Tweede keus: amoxicilline-clavulaanzuur iv. Duur tenminste 10 dagen.	Bij overgevoeligheid penicilline-derivaten met alleen rash: 2° of 3° generatie cefalosporine iv. Langdurig behandelen met gentamicine wordt afgeraden. Fluorochinolonen alleen indien anafylaxie voor β -lactam antibiotica bestaat of als de gehele therapie oraal wordt gegeven.
Mannen met een UWI	Amoxicilline + gentamicine iv, of 2° of 3° generatie cefalosporine iv. Tweede keus: amoxicilline-clavulaanzuur iv. Duur tenminste 10 dagen.	Bij overgevoeligheid penicilline-derivaten met alleen rash: 2° of 3° generatie cefalosporine iv. Langdurig behandelen met gentamicine wordt afgeraden. Fluorochinolonen alleen indien anafylaxie voor β -lactam antibiotica bestaat of als de gehele therapie oraal wordt gegeven.
Chronische bacteriële prostatitis	Keuze behandeling wordt bepaald door uitslag kweek. Een fluorochinolon als eerste en co-trimoxazol als tweede keus. Duur tenminste 28 dagen.	
Zwangeren met cystitis	Amoxicilline-clavulaanzuur of nitrofurantoïne (niet rond de bevalling). Duur tenminste 5 dagen.	Wanneer een groep-B-streptokok gekweekt wordt indicatie voor antibiotische profylaxe rond de baring, waarvoor consult gynaecoloog. Na voltooien behandeling urine controleren.
Zwangeren met pyelonefritis	Een 2° of 3° generatie cefalosporine iv. Tweede keus: amoxicilline-clavulaanzuur iv. Duur tenminste 10 dagen.	Aan begin behandeling patiënte opnemen. Wanneer een groep-B-streptokok gekweekt wordt indicatie voor antibiotische profylaxe rond de baring, waarvoor consult gynaecoloog. Na voltooien behandeling urine controleren.
UWI zonder systemische symptomen bij katheter ≤ 10 dagen	Keuze middel op geleide van kweekuitslag. Orale therapie is ook mogelijk. Duur 5 dagen.	Bij overgevoeligheid penicilline-derivaten met alleen rash: 2° of 3° generatie cefalosporine iv. Langdurig behandelen met gentamicine wordt afgeraden. Fluorochinolonen alleen indien anafylaxie voor β -lactam antibiotica bestaat of als de gehele therapie oraal wordt gegeven. Als onderdeel behandeling katheter verwisselen.

UWI zonder systemische symptomen bij (intermitterend) katheter >10 dagen	Keuze middel op geleide van kweekuitslag. In een empirisch regime niet alleen met een β -lactam antibioticum behandelen, maar ook met een fluorochinolon of gentamicine iv. Duur 5 dagen.	Als onderdeel behandeling katheter verwisselen.
UWI met systemische symptomen bij katheter $\leq$ 10 dagen	Amoxicilline + gentamicine iv, of 2 ^e of 3 ^e generatie cefalosporine iv. Tweede keus: amoxicilline-clavulaanzuur iv. Duur tenminste 10 dagen.	Bij overgevoeligheid penicilline-derivaten met alleen rash: 2 ^e of 3 ^e generatie cefalosporine iv. Langdurig behandelen met gentamicine wordt afgeraden. Fluorochinolonen alleen indien anafylaxie voor β -lactam antibiotica bestaat of als de gehele therapie oraal wordt gegeven. Als onderdeel behandeling katheter verwisselen.
UWI met systemische symptomen bij (intermitterend) katheter >10 dagen	In het empirische regime niet alleen met een β -lactam antibioticum behandelen, maar ook met een fluorochinolon of gentamicine iv. Duur tenminste 10 dagen.	Als onderdeel behandeling katheter verwisselen.
Cystitis bij vrouw met DM	Amoxicilline-clavulaanzuur of nitrofurantoïne. Duur 7 dagen.	
Pyelonefritis bij vrouw met DM	Amoxicilline + gentamicine iv, of 2 ^e of 3 ^e generatie cefalosporine iv. Tweede keus: amoxicilline-clavulaanzuur iv. Duur tenminste 10 dagen.	Bij overgevoeligheid penicilline-derivaten met alleen rash: 2 ^e of 3 ^e generatie cefalosporine iv. Langdurig behandelen met gentamicine wordt afgeraden. Fluorochinolonen alleen indien anafylaxie voor β -lactam antibiotica bestaat of als de gehele therapie oraal wordt gegeven.
UWI bij patiënten met congenitale cystenieren met vermoeden geïnfecteerde cyste.	Een fluorochinolon of een β -lactam antibioticum met aminoglycoside. Duur tenminste 4-6 weken.	Een continu infuus met een β -lactam antibioticum kan overwogen worden.
Patiënten met pyocystis	Systemisch antibiotica op geleide van de kweek. Duur tenminste 10 dagen.	Tevens herhaald katheteriseren of verblijfskatheter met blaasinstillaties van antibiotica, of fysiologisch zout.

Tabel 4

Resistentiepercentages van *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* en *Proteus mirabilis* afkomstig van patiënten die zich in het ziekenhuis op een ongeselecteerde afdeling (niet urologie, niet Intensive Care) presenteerden⁹; ¹⁰. Eventuele merknamen zijn tussen haakjes achter de generieke namen van de middelen vermeld. Verdere uitleg zie tekst.

¹ Isolaten afkomstig van de afdeling urologie in 2003.

² Isolaten afkomstig van de afdeling Intensive Care in 2002.

<u>Escherichia coli</u>		
Antibioticum	Resistentiepercentages 1996	Resistentiepercentages 2004
amoxicilline (Clamoxyl)	29%	37%
trimethoprim (Monotrim)	18%	25%
ciprofloxacin (Ciproxin)	0%	5%
ciprofloxacin ¹ (Ciproxin)	7% (jaar 2000)	11%
amoxicilline-clavulaanzuur (Augmentin)	4%	4%
amoxicilline-clavulaanzuur (Augmentin) Intermediair gevoelig		9%
nitrofurantoïne (Furabid, Furadantine)	4%	2%
gentamicine	4%	4%
cefuroxim (Zinacef, Cefofix)		3% (n=500) ¹ , 5% (n=128) ²
ceftazidim (Fortum)		1% (n=500) ¹ , 0% (n=128) ²
<u>Klebsiella pneumoniae</u>		
Antibioticum	Resistentiepercentages 1996	Resistentiepercentages 2004
trimethoprim (Monotrim)	11%	16%
ciprofloxacin (Ciproxin)	0%	<3%
amoxicilline-clavulaanzuur (Augmentin)	5%	4%
gentamicine		<3%
ceftazidim (Fortum)		<3%

<u>Proteus mirabilis</u>		
Antibioticum	Resistentiepercentages 1996	Resistentiepercentages 2004
amoxicilline (Clamoxyl)	14%	24%
trimethoprim (Monotrim)	24%	>50%
ciprofloxacin (Ciproxin)		<3%
amoxicilline-clavulaanzuur (Augmentin)		5%
gentamicine		<3%
ceftazidim (Fortum)		0%

Dankwoord

De werkgroep bedankt Bart van Pinxteren, huisarts en voorzitter van de werkgroep NHG-Standaard Urineweginfecties (tweede herziening) voor het kritisch doorlezen van en commentaar geven op deze SWAB-richtlijn.

Financiering en Potentiële belangenconflicten

De totstandkoming van deze richtlijn werd gefinancierd door subsidie van het Ministerie van VWS aan de SWAB. De leden van de voorbereidingscommissie hebben gemeld geen belangenconflicten te hebben.

Toepasbaarheid

De richtlijn is opgesteld en goedgekeurd door vertegenwoordigers van de in de inleiding en methoden genoemde beroepsverenigingen, en verwoordt de geldende professionele standaard in juni 2006. De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid van de richtlijn in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, afwijking van de richtlijn wenselijk is.

Referenties

1. Haaren van K, Visser HS, Vliet van S, Timmermans AE, Yadava R, Geerlings SE, Riet ter G, Pinxteren van B. Standaard Urineweginfecties (tweede herziening). Huisarts en Wetenschap 2005;48:341-352.
2. van Kasteren ME, Gyssens IC, Kullberg BJ, Bruining HA, Stobberingh EE, Goris RJ. Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland. V. SWAB richtlijnen voor perioperatieve antibiotische profylaxe. Ned Tijdschr Geneesk 2000; 144:2049-2055.
3. Rubenstein JN, Schaeffer AJ. Managing complicated urinary tract infections: the urologic view. Infect Dis Clin North Am 2003; 17:333-351.
4. Hooton TM. The current management strategies for community-acquired urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 2003; 17:303-332.
5. Lutters M, Vogt N. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. Cochrane Database Syst Rev 2002;CD001535.
6. Naber KG, Bergman B, Bishop MC et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). Eur Urol 2001; 40:576-588.
7. Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, Morin M, Grenier-Gosselin L, Rochette L. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. CMAJ 2004; 170:469-473.
8. Hood HM, Allman RM, Burgess PA, Farmer R, Xu W. Effects of timely antibiotic administration and culture acquisition on the treatment of urinary tract infection. Am J Med Qual 1998; 13:195-202.
9. Neeling de AJ, Verbrugh HA. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands. Nethmap 2005.
10. Hoogkamp-Korstanje JA, Roelofs-Willemse J. Antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria from Intensive Care Units and Urology Services. A nationwide study in The Netherlands 1995-2000. Int J Antimicrob Agents 2003; 21:547-556.
11. Stobberingh EE, Houben AW. Antibiotic resistance and antibiotic utilization in urinary tract infections in 11 family practices in Maastricht. Ned Tijdschr Geneesk 1988; 132:1793-1797.
12. Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. JAMA 1999; 281:736-738.
13. Carrie AG, Metge CJ, Collins DM, Harding GK, Zhanel GG. Use of administrative healthcare claims to examine the effectiveness of trimethoprim-sulfamethoxazole versus fluoroquinolones in the treatment of community-acquired acute pyelonephritis in women. J Antimicrob Chemother 2004; 53:512-517.
14. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis 1999; 29:745-758.

15. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA* 2000; 283:1583-1590.
16. Jernelius H, Zbornik J, Bauer CA. One or three weeks' treatment of acute pyelonephritis? A double-blind comparison, using a fixed combination of pivampicillin plus pivmecillinam. *Acta Med Scand* 1988; 223:469-477.
17. Mombelli G, Pezzoli R, Pinoja-Lutz G, Monotti R, Marone C, Franciulli M. Oral vs intravenous ciprofloxacin in the initial empirical management of severe pyelonephritis or complicated urinary tract infections: a prospective randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 1999; 159:53-58.
18. Sanchez M, Collvinent B, Miro O et al. Short-term effectiveness of ceftriaxone single dose in the initial treatment of acute uncomplicated pyelonephritis in women. A randomised controlled trial. *Emerg Med J* 2002; 19:19-22.
19. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. *N Engl J Med* 2006; 354:601-609.
20. Goettsch W, van Pelt W, Nagelkerke N et al. Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:223-228.
21. Corrado ML, Grad C, Sabbaj J. Norfloxacin in the treatment of urinary tract infections in men with and without identifiable urologic complications. *Am J Med* 1987; 82:70-74.
22. Broek van den P.J, et al. CBO Herziening consensus urineweginfecties. CBO 1999.
23. Ulleryd P, Zackrisson B, Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Sandberg T. Prostatic involvement in men with febrile urinary tract infection as measured by serum prostate-specific antigen and transrectal ultrasonography. *BJU Int* 1999; 84:470-474.
24. Smith JW, Jones SR, Reed WP, Tice AD, Deupree RH, Kaijser B. Recurrent urinary tract infections in men. Characteristics and response to therapy. *Ann Intern Med* 1979; 91:544-548.
25. Krieger JN, Ross SO, Simonsen JM. Urinary tract infections in healthy university men. *J Urol* 1993; 149:1046-1048.
26. Smith JW, Segal M. Urinary tract infection in men--an internist's viewpoint. *Infection* 1994; 22 Suppl 1:S31-S34.
27. Ulleryd P, Zackrisson B, Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Sandberg T. Selective urological evaluation in men with febrile urinary tract infection. *BJU Int* 2001; 88:15-20.
28. Krieger JN. Prostatitis revisited: new definitions, new approaches. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17:395-409.
29. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 1968; 5:492-518.
30. Schaeffer AJ, Knauss JS, Landis JR et al. Leukocyte and bacterial counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis: the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study. *J Urol* 2002; 168:1048-1053.

31. Nickel JC, Alexander RB, Schaeffer AJ, Landis JR, Knauss JS, Probert KJ. Leukocytes and bacteria in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome compared to asymptomatic controls. *J Urol* 2003; 170:818-822.
32. Muller CH, Berger RE, Mohr LE, Krieger JN. Comparison of microscopic methods for detecting inflammation in expressed prostatic secretions. *J Urol* 2001; 166:2518-2524.
33. McNaughton CM, Fowler FJ, Jr., Elliott DB, Albertsen PC, Barry MJ. Diagnosing and treating chronic prostatitis: do urologists use the four-glass test? *Urology* 2000; 55:403-407.
34. Johnson JR, Scheutz F, Ulleryd P, Kuskowski MA, O'bryan TT, Sandberg T. Host-pathogen relationships among *Escherichia coli* isolates recovered from men with febrile urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2005; 40:813-822.
35. Krieger JN. The problem with prostatitis. What do we know? What do we need to know? *J Urol* 2004; 172:432-433.
36. Lipsky BA, Ireton RC, Fihn SD, Hackett R, Berger RE. Diagnosis of bacteriuria in men: specimen collection and culture interpretation. *J Infect Dis* 1987; 155:847-854.
37. Charalabopoulos K, Karachalios G, Baltogiannis D, Charalabopoulos A, Giannakopoulos X, Sofikitis N. Penetration of antimicrobial agents into the prostate. *Chemotherapy* 2003; 49:269-279.
38. Lipsky BA. Prostatitis and urinary tract infection in men: what's new; what's true? *Am J Med* 1999; 106:327-334.
39. Association for Genitourinary Medicine MSftSoVD. 2002 national guideline for the management of prostatitis. www.guideline.gov 2002.
40. Sabbaj J, Hoagland VL, Cook T. Norfloxacin versus co-trimoxazole in the treatment of recurring urinary tract infections in men. *Scand J Infect Dis Suppl* 1986; 48:48-53.
41. Vazquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD002256.
42. Patterson TF, Andriole VT. Detection, significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy. Update in the managed health care era. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:593-608.
43. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD000490.
44. Villar J, Lydon-Rochelle MT, Gulmezoglu AM, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000491.
45. F Smaill. Intrapartum antibiotics for Group B streptococcal colonisation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1996; DOI: 10.1002/14651858.CD000115 (1).
46. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 2002; 347:233-239.
47. Ben David S, Einarson T, Ben David Y, Nulman I, Pastuszak A, Koren G. The safety of nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy: meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol* 1995; 9:503-507.

48. Berkovitch M, Diav-Citrin O, Greenberg R et al. First-trimester exposure to amoxicillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58:298-302.
49. Christensen B. Which antibiotics are appropriate for treating bacteriuria in pregnancy? *J Antimicrob Chemother* 2000; 46 Suppl 1:29-34.
50. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17:279-282.
51. Nederlandse vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Urineweginfectie in de zwangerschap. www.nvog.nl 2004; Richtlijn 53.
52. Wing DA. Pyelonephritis in pregnancy: treatment options for optimal outcomes. *Drugs* 2001; 61:2087-2096.
53. Wing DA, Hendershott CM, DeBuque L, Millar LK. Outpatient treatment of acute pyelonephritis in pregnancy after 24 weeks. *Obstet Gynecol* 1999; 94:683-688.
54. Millar LK, Cox SM. Urinary tract infections complicating pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:13-26.
55. Gilstrap LC, III, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28:581-591.
56. Rouse DJ, Andrews WW, Goldenberg RL, Owen J. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria of pregnancy to prevent pyelonephritis: a cost-effectiveness and cost-benefit analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 86:119-123.
57. Warren JW, Tenney JH, Hoopes JM, Muncie HL, Anthony WC. A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling urethral catheters. *J Infect Dis* 1982; 146:719-723.
58. Barents JW, Dankert J, Ilic P, Laanbroek HJ, de Vries H. The indwelling catheter in gynecology and the development of bacteriuria; a comparative study of patients with the transurethral and the suprapubic catheter. *Ned Tijdschr Geneesk* 1978; 122:1321-1327.
59. Rogers RG, Kammerer-Doak D, Olsen A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the effect of nitrofurantoin monohydrate macrocrystals on the development of urinary tract infections after surgery for pelvic organ prolapse and/or stress urinary incontinence with suprapubic catheterization. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:182-187.
60. Garcia Leoni ME, Esclarin DR. Management of urinary tract infection in patients with spinal cord injuries. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:780-785.
61. Niël-Weise BS vd Broek PJ. Urinary catheter policies for short-term management of voiding in hospitalised adults. *Protocol Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD004203. DOI: 10.1002/14651858.CD004203(2).
62. Rutschmann OT, Zwahlen A. Use of norfloxacin for prevention of symptomatic urinary tract infection in chronically catheterized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14:441-444.

63. Niël-Weise BS vdBP. Urinary catheter policies for long-term bladder drainage. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005;(1):Art. No. CD004201. DOI: 10.1002/14651858.CD004201.pub2.
64. Harding GK, Nicolle LE, Ronald AR et al. How long should catheter-acquired urinary tract infection in women be treated? A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1991; 114:713-719.
65. Hustinx WN, Mintjes-de Groot AJ, Verkooyen RP, Verbrugh HA. Impact of concurrent antimicrobial therapy on catheter-associated urinary tract infection. *J Hosp Infect* 1991; 18:45-56.
66. Wazait HD, Patel HR, Van Der Meulen JH et al. A pilot randomized double-blind placebo-controlled trial on the use of antibiotics on urinary catheter removal to reduce the rate of urinary tract infection: the pitfalls of ciprofloxacin. *BJU Int* 2004; 94:1048-1050.
67. Joshi A, Darouiche RO. Regression of pyuria during the treatment of symptomatic urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 1996; 34:742-744.
68. Raz R, Schiller D, Nicolle LE. Chronic indwelling catheter replacement before antimicrobial therapy for symptomatic urinary tract infection. *J Urol* 2000; 164:1254-1258.
69. Biering-Sorensen F, Bagi P, Hoiby N. Urinary tract infections in patients with spinal cord lesions: treatment and prevention. *Drugs* 2001; 61:1275-1287.
70. Reid G, Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in spinal cord patients and the elderly. *Urol Clin North Am* 1999; 26:789-795.
71. Saint S, Chenoweth CE. Biofilms and catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17:411-432.
72. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40:643-654.
73. Nicolle LE. A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. *Drugs* 1997; 53:583-592.
74. Matsumoto T, Takahashi K, Manabe N, Iwatsubo E, Kawakami Y. Urinary tract infection in neurogenic bladder. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17:293-297.
75. Dow G, Rao P, Harding G et al. A prospective, randomized trial of 3 or 14 days of ciprofloxacin treatment for acute urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *Clin Infect Dis* 2004; 39:658-664.
76. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:510-513.
77. Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, Chen CL, Normand EH, Yarbro P. Diabetes and the risk of acute urinary tract infection among postmenopausal women. *Diabetes Care* 2002; 25:1778-1783.
78. Carton JA, Maradona JA, Nuno FJ, Fernandez-Alvarez R, Perez-Gonzalez F, Asensi V. Diabetes mellitus and bacteraemia: a comparative study between diabetic and non-diabetic patients. *Eur J Med* 1992; 1:281-287.

79. Horcajada JP, Moreno I, Velasco M et al. Community-acquired febrile urinary tract infection in diabetics could deserve a different management: a case-control study. *J Intern Med* 2003; 254:280-286.
80. Meiland R, Geerlings SE, Hoepelman AI. Management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *Drugs* 2002; 62:1859-1868.
81. MacLean AB. Urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17:273-276.
82. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ et al. Consequences of asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2001; 161:1421-1427.
83. Meiland R, Geerlings SE, Stolk RP, Netten PM, Schneeberger PM, Hoepelman IM. Asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus: effect on renal function after 6 years follow-up. *ICAAC New Orleans* . 2005.

Ref Type: Abstract

84. 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; 21:1032-1034.
85. Poretsky L, Moses AC. Hypoglycemia associated with trimethoprim/sulfamethoxazole therapy. *Diabetes Care* 1984; 7:508-509.
86. Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes. *Am J Med* 2002; 113 Suppl 1A:80S-84S.
87. Lawrenson RA, Logie JW. Antibiotic failure in the treatment of urinary tract infections in young women. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:895-901.
88. 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; 58:184-189.
89. Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J, Jungers P, Chatenoud L. Immune system dysregulation in uremia. *Semin Nephrol* 1994; 14:253-260.
90. Chaudhry A, Stone WJ, Breyer JA. Occurrence of pyuria and bacteriuria in asymptomatic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:180-183.
91. Orłowska A, Majdan M, Koziol-Montewka M, Grzebalska A, Swatowski A. Asymptomatic bacteriuria in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska [Med]* 2002; 57:285-289.
92. D'Agata EM, Mount DB, Thayer V, Schaffner W. Hospital-acquired infections among chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:1083-1088.
93. Rault R. Symptomatic urinary tract infections in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron* 1984; 37:82-84.
94. Keane WF, Shapiro FL, Raij L. Incidence and type of infections occurring in 445 chronic hemodialysis patients. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1977; 23:41-47.
95. Higgins RM. Infections in a renal unit. *Q J Med* 1989; 70:41-51.

96. Nsouli KA, Lazarus M, Schoenbaum SC, Gottlieb MN, Lowrie EG, Shocair M. Bacteremic infection in hemodialysis. *Arch Intern Med* 1979; 139:1255-1258.
97. Remer EE, Peacock WFIV. Pyocystis: two case reports of patients in renal failure. *J Emerg Med* 2000; 19:131-133.
98. Sklar AH, Caruana RJ, Lammers JE, Strauser GD. Renal infections in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1987; 10:81-88.
99. Gibson P, Watson ML. Cyst infection in polycystic kidney disease: a clinical challenge. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2455-2457.
100. Delaney VB, Adler S, Bruns FJ, Licinia M, Segel DP, Fraley DS. Autosomal dominant polycystic kidney disease: presentation, complications, and prognosis. *Am J Kidney Dis* 1985; 5:104-111.
101. McNamara JJ. Pyelonephritis in polycystic disease of the kidney. *Am J Surg* 1965; 109:178-181.
102. Schwab SJ, Bander SJ, Klahr S. Renal infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Med* 1987; 82:714-718.
103. Anderson GA, Degroot D, Lawson RK. Polycystic renal disease. *Urology* 1993; 42:358-364.
104. Waters WB, Herselman H, Klein LA. Management of infected polycystic kidneys. *J Urol* 1979; 122:383-385.
105. Frishman E, Orron DE, Heiman Z, Kessler A, Kaver I, Graif M. Infected renal cysts: sonographic diagnosis and management. *J Ultrasound Med* 1994; 13:7-10.
106. Singh G, Wilkinson JM, Thomas DG. Supravesical diversion for incontinence: a long-term follow-up. *Br J Urol* 1997; 79:348-353.
107. Eigner EB, Freiha FS. The fate of the remaining bladder following supravesical diversion. *J Urol* 1990; 144:31-33.
108. Bibb JL, Servilla KS, Gibel LJ et al. Pyocystis in patients on chronic dialysis. A potentially misdiagnosed syndrome. *Int Urol Nephrol* 2002; 34:415-418.