

Consensusvergadering

24 oktober 2001

Juryrapport Volledige (lange) tekst

Doelmatig gebruik van antibiotica bij acute enteritis en bij acute urogenitale infecties in de ambulante praktijk

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Promotor:

De Heer F. VANDENBROUCKE, Minister van Sociale Zaken

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Secretaris: H. BEYERS

Leden: P. BAEYENS, M. BAUVAL, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, C. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DETIEGE, A. DUFOUR, M. DUYCK, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, R. REGA, J.-Y. REGINSTER, H. SCHAUTTEET, G. SCHRAEPEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, L. VAN BORTEL, O. VAN DE VLOED, R. VANSTECHELMAN, G. VERPOOTEN, J. VOISEY, I. WIDERA.

Organisatiecomité

Voorzitter: G. VERPOOTEN

Deskundigen: M. DE MEYERE et L. VERBIST

Leden: H. BEYERS, A. DE SWAEF, P. DIELEMAN, D. PESTIAUX, F. SUMKAY, O. VAN DE VLOED, J. VOISEY

Bibliografiegroep

Projekt Farmaka, Gent.

Praktische voorbereiding:

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid voor de Farmaceutische Verstrekkingen, dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Consensusvergadering

24 oktober 2001

Doelmatig gebruik van antibiotica bij acute enteritis en bij acute urogenitale infecties in de ambulante praktijk

Juryrapport Volledige (lange) tekst

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door Projekt Farmaka), de teksten van de deskundigen en eventuele bijkomende exemplaren van het juryrapport kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (fax 02/739 77 11, e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be). Het juryrapport kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be : "Zorgverleners – Geneesheren – Farmanet-gegevens - Consensusvergaderingen").

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers artsen

Peter Dieleman (huisarts – Ondervoorzitter)
Karel Everaert (specialist)
Marie-Françoise Gandibleux (specialist)
Dominique Pestiaux (huisarts – Voorzitter)
Nicole Van Nieuwenhuysse (huisarts)
Marc Van Outryve (specialist)

Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen

Raf Mertens
Christine Petit

Vertegenwoordigers apothekers

Marc Lontie
Paul Perdieus

Vertegenwoordiger publiek

Maurice Vanbellinghen (redacteur Test Gezondheid)

Vertegenwoordigers verpleegkundigen

Ronny Pieters

Redactionele coördinatie en vertaling

Peter Dieleman
Dominique Pestiaux
Maurice Vanbellinghen

Secretaris tijdens de juryvergaderingen van 24 en 25 oktober 2001

André De Swaef

HOOFDSTUK I

Inleiding

Deze zesde consensusconferentie, georganiseerd op initiatief van het *Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen*, sluit nauw aan bij de vierde consensusconferentie, gewijd aan antibiotica bij aandoeningen van de luchtwegen. In de tussenliggende periode, tijdens het Europees voorzitterschap door België, vond in Brussel een internationaal congres plaats op initiatief van de *Commissie voor de coördinatie van het antibioticabeleid*. Dit congres had het over de problematiek van het antibioticagebruik, en bevestigde nog maar eens, en zeer nadrukkelijk, de noodzaak tot gedrags- en attitudeverandering bij het voorschrijven van geneesmiddelen via een op maat uitgewerkte vorming en nascholing.

Dawes, huisarts en directeur van het 'Centre for Evidence Based Medicine' in Oxford stelt dat er op dit moment meer dan 20 kilo aan richtlijnen beschikbaar is. Op de site van het Canadese Collège des Médecins de Famille zijn een 2000 GPC's (Guides de Pratique Clinique) te vinden, met telkens hyperlinks naar andere medische internetsites. Het is voorwaar een hele klus om hierin een juiste keuze te maken, om de waarde van de beschikbare informatie te beoordelen, en om op gepaste wijze de richtlijn in het arts-patiënt-contact te integreren.

De flessenhals ligt heden ten dage niet meer in het opzoeken en verzamelen van wetenschappelijk waardevolle gegevens of in het opmaken van richtlijnen onder de vorm van guidelines/aanbevelingen of consensusconferenties. Bereikbaarheid van de wetenschappelijke kennis is niet echt meer het probleem. Dankzij het internet kunnen niet enkel onderzoekers en wetenschappers over de meest recente wetenschappelijke gegevens beschikken, ook voor vele praktiserende artsen zijn deze in het kabinet "on line" beschikbaar.

De uitdaging bestaat in het ontwerpen van strategieën om de wetenschappelijke evidentie ook te implementeren in het gebruiken van gepaste onderwijskundige methoden om het voorschrijfgedrag in het veld te verbeteren.

Het is aannemelijk dat de meeste artsen zich bewust zijn van de resistentieproblematiek voor antibiotica. En verder dat hen bekend is dat in 10 tot 50 % van de gevallen antibioticagebruik niet adequaat is ⁽¹⁾. In de praktijksituatie lukt het daarom nog niet altijd om deze kennis ook werkelijk toe te passen. Tussen beschikbare kennis en de houding in de praktijk ligt vaak een kloof, vooral omdat niet-wetenschappelijke elementen interfereren.

Inadequaat gebruik van antibiotica heeft te maken met een heleboel factoren: een gebrek aan correcte informatie, het verwachtingspatroon van de patiënt, ziektescenario's en behandelstrategieën door de arts opgebouwd uit jarenlange eigen ervaring, de economische werkomstandigheden (prestatiegebonden geneeskunde), niet-rationele en moeilijk grijpbare aspecten in een arts-patiënt-relatie. Sommige geneesheren laten zich leiden door een defensieve houding: angst voor juridische procedures indien het mis loopt, de concurrentiele positie t.o.v. collega's, de schrik om toch maar geen patiënt te verliezen.

Voor de toekomst zijn twee opdrachten noodzakelijk:

- op basis van de beschikbare internationale quaternaire literatuur (aanbevelingen, guidelines, consensuconferenties) lokale aanbevelingen formuleren die rekening houden met de eigenheid van de lokale praktijkvoering, de gewoonten en cultuur, en de gezondheidszorgorganisatie
- geneesheren opleiden in het gepast gebruik van de beschikbare informatie en hulpmiddelen, met de elektronische weg als medium bij uitstek.

⁽¹⁾ Belongia E.A. Schwartz B. Education and debate: strategies for promoting judicious use of antibiotics by doctors and patients BMJ 1998;317:668-671 (5 September).

De aandoeningen die aan bod gekomen zijn op deze zesde consensusconferentie vereisen een scherpe klinische blik van de arts, een zorgvuldige benadering van het probleem en een optimale arts-patiënt-relatie. Bij deze aandoeningen hebben antibiotica gerechtvaardigd een plaats, maar dan wel in goed afgelijnde klinische situaties. De uiteindelijke keuze van de molecule volgt uit een zorgvuldige probleemanalyse en een gericht beleidsplan.

Ten behoeve van deze conferentie werd belangrijk en kwaliteitsvol werk verricht door de onderzoekers van de bibliografiegroep, door de uitgenodigde experten die hun mening neerschreven en vertolkt hebben op de conferentievergadering, en door de juryleden die in consensus het huidig document hebben uitgewerkt.

We drukken de hoop uit dat dit werk de discussie op het terrein mag ondersteunen, voor elke individuele arts, dan wel als informatiebron bij bespreking in de LOK of in de continue navorming.

Niveau van zekerheid gebruikt door de jury

Niveau van bewijskracht I a : 1 of verschillende meta-analyses van voldoende kwaliteit, meerdere RCT's (Randomised Controlled Trial) van voldoende kwaliteit

Niveau van bewijskracht I b : 1 RCT van voldoende kwaliteit

Niveau van bewijskracht II : Meta-analyses of RCT's van onvoldoende kwaliteit of met contradictorische resultaten , andere studies dan RCT's (cohorten, case-studies, casussen) op basis van de evaluatie van de kwaliteit van de gegevens door de jury of de experten

Niveau van bewijskracht III : Opinies van experten gebaseerd op de klinische ervaring, beschrijvende onderzoeken of rapporten van comité's van experten

Voor elke betrokken aandoening presenteert onderhavig document de volgende elementen:

1. Een klinische schets van de aandoening.
2. Een antwoord wordt geformuleerd op de (door het organisatiecomité vooraf vastgestelde) vragen:
 - a. Hebben AB een effect op het klinische verloop?
 - b. Kunnen AB complicaties voorkomen ?
 - c. Kunnen AB herhal voorkomen?
 - d. Is er een verschil tussen de AB onderling?
 - e. Wat is de optimale duur van de behandeling met antibiotica?
3. De aanbevelingen die de jury voorstelt voor het beleid bij deze aandoening.

> Het is belangrijk vooraf te beklemtonen dat alle voorgestelde aanbevelingen enkel immunocompetente patiënten betreffen.

➤ GEVOELIGHEIDSPERCENTAGES VAN INTESTINALE EN URINAIRE PATHOGENEN

In dit hoofdstuk worden gegevens opgenomen over de actuele resistentiepatronen in België voor de belangrijkste kiemen die in de beschreven ziektebeelden voorkomen. Dit overzicht kan als leidraad dienen om de meest geschikte molecule te selecteren.

In tabel 1 worden de gevoeligheidspercentages van intestinale pathogenen weergegeven zoals ze werden gerapporteerd door het laboratorium van het MCH te Leuven in 2000 (11). Het aantal *Giardia lamblia* en *Cryptosporidium* spp. in het jaar 2000 werden eveneens vermeld. Niet alle stalen werden zowel op bacteriële als op protozoaire pathogenen onderzocht zodat de vergelijking van de aantallen niet volledig opgaat maar in ieder geval tonen deze cijfers aan dat deze protozoa ook vrij frequent voorkomen in België, voornamelijk bij kinderen.

Tabel 1: Intestinale pathogenen

Intestinale pathogenen (2000, MCH Leuven): aantal (n) en % gevoelige stammen (11)							
	n	ampi*	cotrim	doxy	erythro	nitrof	norflo
<i>Campylobacter jejuni</i>	452	R	R	66 (tetra)97	99	63	
<i>Salmonella</i> spp.	251	81	98	80	R	47	100
<i>Giardia lamblia</i>	129	(geen gevoeligheidsbepalingen, protozoön)					
<i>Cryptosporidium</i> spp.	73	(geen gevoeligheidsbepalingen, protozoön)					
<i>Yersinia enterocolitica</i>	21	0	100	100	R	100	100
<i>Shigella</i> spp.	14	57	36	7	R	100	100

* **ampi = ampicilline; cotrim = cotrimoxazol; doxy = doxycycline; erythro = erythromycine; nitrof = nitrofurantoïne; norflo = norfloxacin; tetra = tetracycline ; R (resistent) volgens literatuurgegevens.**

De resistentie aan chinolonen bij *C. jejuni* werd vermoedelijk mede in de hand gewerkt door het uitgebreid gebruik van chinolonen bij het pluimvee (3, 16, 17). Op de andere enteropathogenen blijven chinolonen zeer actief (9, 15, 17, 18).

In tabel 2 werden de resistentiepatronen samengevat van de urinaire pathogenen zoals ze werden gerapporteerd voor *Escherichia coli* en andere Gramnegatieve staven met uitzondering van *Pseudomonas aeruginosa* in een Belgische multicenterstudie (Aalst, Leuven en Mons) in 2000 (7) en in een Amerikaanse multicenterstudie uit 1998 voor *Enterococcus faecalis* (4).

Tabel 2: Urinaire pathogenen

Urinaire pathogenen (2000, Aalst, Leuven, Mons): aantal (n) en % resistente stammen (7)							
	n	amox-*	ampi	cefal 1 clav	cotrim	nitrof	cipro
<i>Escherichia coli</i>	993	6	39	15	23	4	9
Andere Gramnegatieve staven (uitgezonderd <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	362	31	64	57	31	52	21
Urinaire pathogenen (1998, USA): aantal (n) en % resistente stammen (4)							
<i>Enterococcus faecalis</i>	157	ng	0	R	21	0	32

* amox-clav = amoxicilline-clavulanaat; ampi = ampicilline; cefal 1 = cefalotine of cefazoline; cipro = ciprofloxacin; cotrim = cotrimoxazol; nitrof = nitrofurantoïne; () = de uitslag moet gerelativeerd worden ondermeer wegens technische interferenties; ng = niet getest; R (resistent) volgens literatuurgegevens.

In Leuven is de chinolon-resistentie bij *E. coli* toegenomen van minder dan 1 % in 1988 naar 7 % in 2000 (8, 11).

De meeste resultaten mogen geëxtrapoleerd worden naar de klasse waartoe het geteste antibioticum behoort omdat er kruisresistentie is binnen deze groep. Dit geldt voor ampicilline en amoxicilline, voor cefalotine (cefazoline) en de andere eerste generatie cefalosporinen, voor doxycycline en de andere tetracyclinen, voor erythromycine, de andere (neo-) macroliden en de azaliden, voor ciprofloxacin, levofloxacin, norfloxacin of ofloxacin en de andere fluorochinolonen.

De resultaten moeten gerelativeerd worden. De voornaamste vertekening is vermoedelijk de selectie van de patiënten. Het lijkt logisch dat men vooral na falen van een empirische therapie een cultuur met antibiogram zal laten uitvoeren. Recent onderzoek in de regio Gent bij 279 niet-zwangere vrouwen tussen 15 en 54 jaar met dysurie, maar zonder tekenen van gecompliceerde urinewegeninfectie, toonde een prevalentie van fluorochinolonresistentie van 1% versus 12% in dezelfde periode in het lokaal laboratorium (1). Het is immers logisch dat stalen van patiënten met problematische infecties frequenter worden onderzocht dan stalen van patiënten met ongecompliceerde urinewegeninfecties. 642 (6,7 %) van de 9548 *E. coli* geïsoleerd uit urine in het MCH-Leuven tussen 1994 en 1999 waren resistent aan fluorochinolonen. Deze resistentie neemt duidelijk toe met de leeftijd van de patiënten. Zowel bij de mannen als bij de vrouwen waren de verschillen tussen de groepen 18-50 jaar (respectievelijk 4,4% en 2,5%) en de groepen 51 jaar en ouder (11,8% en 11,1%) statistisch significant ($p < 0,001$) (10).

Deze cijfers tonen vergelijkbare trends als deze welke werden beschreven in recente publicaties over Belgische isolaten van *Escherichia coli* (5, 14, 17), van *Campylobacter* spp. (16, 17), van *Salmonella* spp. (9, 15, 17, 18), van *Shigella* spp. (9) en van urinaire isolaten (5, 17). Een lichtpunt is het feit dat *Salmonella* enteritidis veel gevoeliger is voor antibiotica dan *Salmonella* typhimurium, welke door de eerste werd verdrongen (15, 17, 18).

Er zijn weinig literatuurgegevens over fosfomycine ondermeer omdat het uittesten van fosfomycine niet eenvoudig is (2, 12, 13). Een recente Amerikaanse publicatie toonde een goede activiteit tegen *Escherichia coli* en *Enterococcus faecalis* (4). De NCCLS-norm bevat trouwens enkel criteria voor fosfomycine met deze twee kiemen (12). Wel dient er opgemerkt dat, aangezien deze molecule vlug aanleiding geeft tot resistentie wegens het sneller uitselcteren van resistente mutanten, deze molecule dan ook vooral dient te worden aanbevolen voor primaire niet-gecompliceerde urinewegeninfecties (13).

Resistentie in de algemene bevolking is geen zeldzaamheid en dient nauwkeurig te worden opgevolgd (5, 6, 11, 17).

Referenties

1. Christiaens T, De Meyere M, Callewaert L & De Maeseneer J. 1999. Resistentiegegevens van het lokaal laboratorium. Hanu, 3, 103-107.
2. Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie. Communiqué 2000-2001. <http://www.sfm.asso.fr/>
3. Endtz M.H., Ruijs G.H., van Klengeren B., Jansen W.H., van der Heyden T. & Mouton R.P. 1991. Quinolone resistance in campylobacter isolated from man and poultry following the introduction of fluorochinolonen in veterinary medicine. Journal Antimicrobial Chemotherapy, 27, 199-208.
4. Fuchs P.C., Barry A.L. & Brown S.D. 1999. Fosfomycin tromethamine susceptibility of outpatient urine isolates of *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* from ten North American medical centres by three methods. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 43, 137-140.
5. Glupczynski Y. 2000. Bacteriële resistentie in de huispraktijk: Belgische locoregionale gegevens 1999. In Antibiotherapie, antibioprophylaxie en vaccinatie in de huispraktijk Actualisering 2000-2001, p. XII-XXIV. Sternon J. (ed).
6. Gold. H.S. & Moellering R.C. 1996. Antimicrobial-drug resistance. The New England Journal of Medicine, . 335, 1445-1453.
7. Hubrechts J.M., Lontie M. & Caudron M. 2001. The *in vitro* susceptibility of urinary tract pathogens to mecillinam, compared with other antimicrobial agents: a multicenter study. Clinical Microbiology and Infection, volume 7, supplement 1, p. 1-394.
8. Lontie M. 1988. Resistentie aan norfloxacin. Labo-Mailing, Nr 47.
9. Lontie M., Blanckaert H. & Chasseur-Libotte M.L. 1999. *In vitro* activity of gemifloxacin and other antimicrobials against recent isolates of *Salmonella* spp. and *Shigella* spp. from stool specimens. Poster 2297 at the 39th ICAAC.
10. Lontie M. & Van Erdeweghe P. 1999. Gevoeligheid van *Escherichia coli* geïsoleerd uit urine. Labo-Mailing, Nr . 118
11. Lontie M. 2001. Gevoeligheidspercentages en andere epidemiologische gegevens in 2000 (MCH Leuven) Labo-Mailing, Nr . 121
12. NCCLS. 2000. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility testing; Approved Standard-Seven Edition. M 2-A7, Vol.20, No. 1.
13. Reeves DS. 1994. Fosfomycin trometanol. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 34, 853-858.
14. Vanhoof R., Carpentier M., Delannoy P. *et al.* 2001. Study of the *in vitro* activity of amoxicillin/clavulanic acid and other β -lactam antibiotics against *Escherichia coli* isolated from urine specimens. Acta Clinica Belgica, 56, 32-37.
15. Van Looveren M., Chasseur-Libotte M.L. Godard C. *et al.* 2001. Antimicrobial susceptibility of nontyphoidal *Salmonella* isolated from humans in Belgium. Acta Clinica Belgica, 56:180-186.
16. Van Looveren M., Daube G. de Zutter L., *et al.* 2001. Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter* strains isolated from food animals in Belgium. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 48, 235-240.
17. Verbist L. 2001. Resistentieproblemen en keuze van antibiotica. Lezing tijdens de Consensusvergadering van het RIZIV van 24 oktober 2001.
18. Verhaegen J. 2001. Persoonlijke mededeling.

N.B.:

1. De kwaliteit van een urinemonster is heel belangrijkwant bepalend voor de interpretatie⁽¹⁾.

Voor microbiologisch onderzoek gebruikt men vers geloosde 'midstream'urine. Bij de vrouw worden de labia gespreid, bij de man wordt het preputium over de glanspenis teruggetrokken. Het voorafgaandelijk wassen van de uitwendige genitalia wordt niet meer aanbevolen. Sondering is helemaal af te raden. Het urinestaal dient te worden opgevangen in een steriel recipiënt. De urine wordt zo vers mogelijk onderzocht. Wanneer uitstel van het onderzoek noodzakelijk is, bewaart men de urine hoogstens 24 uur in een koelkast bij een temperatuur van ten hoogste 10°C.

Contradictorische resultaten zoals bacteriurie zonder pyurie en positieve culturen met uitzonderlijke kiemen zullen met de nodige omzichtigheid worden geïnterpreteerd. Bij de lozing kan urine reeds gecontamineerd zijn en bovendien kunnen bacteriën zich verder ontwikkelen in het urinestaal. Rekening houdend met een generatietijd van ongeveer 20 minuten voor *Escherichia coli* is het evident dat een urinemonster dat niet tijdig wordt onderzocht vrij aberrante bacteriëtellingen kan opleveren.

2. Ook de gisten (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* en anderen) ontsnappen niet aan resistentievorming ten opzichte van antimycotica⁽²⁾. Het systematisch testen van gisten is voorlopig geen routine.

⁽¹⁾ Reisner BS, Woods GL, Thomson RB *et al.* 1999. Specimen processing. p. 64-104. *In* Murray PR *et al.* (ed.), Manual of Clinical Microbiology, American Society for Microbiology, Washington DC.

⁽²⁾ Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ *et al.* 2001. Antifungal Susceptibility Testing: Practical Aspects and Current Challenges. *Clinical Microbiology Reviews*, 14:643:658. <http://cmr.asm.org/cgi/content/abstract/14/4/643>

HOOFDSTUK II

Acute infectieuze diarree

1. Klinisch Beeld

Definitie

Acute enteritis = acute ontsteking dunne darm
Gastro-enteritis = ontsteking maag + dunne darm
Entero-colitis = ontsteking dunne darm + colon

Deze termen worden regelmatig door elkaar gebruikt. Omdat niet de exacte anatomische plaats maar wel de ernst van het klinisch beeld het beleid bepaalt opteren we verder gebruik te maken van de term “ **acute infectieuze diarree** “ , waarbij abstractie wordt gemaakt van acute diarree ten gevolge van lactose-intolerantie en ten gevolge van intoxicaties.

Acute infectieuze diarree is een belangrijk gezondheidsprobleem. Uit enquêtes, gevoerd in de Verenigde Staten en het Verenigd Koninkrijk, blijkt dat 26 % van de populatie erdoor getroffen wordt ; twee op drie patiënten verzorgen zich met auto-medicatie. In België wordt 67,4 % van de anti-diarrheïca afgeleverd zonder voorschrift.⁽¹⁾

Oorzaken

Meestal wordt in de ambulante praktijk geen kiem opgezocht, vaak wordt geen kiem gevonden (\cong 50 %), en dan nog blijft de vraag of de geïsoleerde kiem pathogeen is.

Pathogenen:

Bacterieel: (25-40 %)

vooral rekening houden met

Salmonella (enteritidis meer dan typhimurium)
Yersinia
Campylobacter (jejuni>coli)

voor de volledigheid vermelden we ook

Shigella (colon)
Clostridium difficile (colon)
Vibrio cholerae (travellers diarree)
pathogene E. coli ; men onderscheidt
ETEC = entero-toxische E. coli
EIEC = entero- invasieve E.coli

⁽¹⁾ Urbain D. et al. Le traitement de la diarrhée aiguë. Evaluation critique par un groupe inter-universitaire et recommandations. Partie I : Importance du problème. Louvain Medical.120 : 354-64,2001.

Clostridium difficile: wordt in principe pas als pathogeen teruggevonden na of tijdens een antibioticakuur. Sommige mensen (o.a. ziekenhuispersoneel) zijn gezonde dragers; vooral oudere of verzwakte patiënten zijn at risk. Indien het om een toxine-positieve stam gaat (cfr. lab), is de aanbeveling het gebruik van metronidazol of van vancomycine (in het ziekenhuis).

Viraal: Rotavirus (kinderen)
Norwalkvirus

Parasieten: Giardia lamblia
Entamoeba histolytica (+ bij rechtstreeks onderzoek op faecesstaal)
Cryptosporidia: bij kinderen <10 j, en bij HIV-positieven

Besmettingsbron

Voeding: besmet drinkwater
besmet voedsel (zeevruchten, onvoldoende verhit vlees, vis, eieren)
Besmette personen in omgeving: faeco-oraal contact

Kliniek

Onder diarree wordt verstaan: een verminderde consistentie van de faeces (zacht tot vloeibaar), en/of een verhoogde frequentie (minstens drie vloeibare stoelgangen of meer)

Steeds: diarree, profuus (> 1 L/dag ontlasting) en waterig
Meestal: abdominale krampen → kolieken
subfebriel of koorts
Mogelijk: nausea, braken

Ernst van de infectie

Temperatuur, een dysenteriebeeld en een slechte algemene toestand zijn de belangrijkste criteria voor het therapeutische beleid

Te noteren valt dat abdominale pijn kan voorkomen, ook bij de lichte vormen van acute diarree. De duur van de symptomen (3 dagen of meer) is geen determinerend criterium. Ook de aanwezigheid van mucus geldt niet als criterium.

De globale klinische appreciatie blijft dus belangrijk!

Verwikkelingen

Bij een acute gastro-enteritis zijn in het algemeen geen verwikkelingen te verwachten.

Uitzonderlijk kan de infectie zich uitbreiden

- intestinaal naar peritonitis, perforatie, bloeding, of een cholecystitis (Salmonella) bij oudere patiënten
- extra-intestinaal: septicemie, endocarditis, septische arthritis
- reactief: arthritis, hemolytisch-uremisch syndroom (pathogene E. coli)

Een arthritis is mogelijk bij meeste bacteriën; bij hartklepletsels en bij implantaten wordt best preventief een antibioticakuur gestart wegens het verhoogd risico.

Diagnose

1. **Kliniek:** acute diarree, al dan niet met abdominale krampen. Een ernstige infectie wordt gekenmerkt door koorts en een slechte algemene toestand.
2. **Faecesonderzoek:**
 - * rechtstreeks onderzoek op parasieten (voor amoeben is een vers staal noodzakelijk!)
 - * onderzoek op leucocyten (bacteriele infectie) heeft slechts een gevoeligheid van 70 % en een specificiteit van 70 % en geeft bijgevolg te weinig betrouwbare informatie.
 - * steeds een cultuur bij ernstige (= geprotaheerd verloop of abnormaal verloop) infecties (zie tabel verderop in de tekst)
 - * cultuur bij risico-patiënten met matig ernstige diarree (zie tabel verderop in de tekst)
 - * cultuur voor Salmonella, Shigella en Campylobacter, de meest courante endogene kiemen
 - * Rotavirus dient opgezocht bij kinderen jonger dan twee jaar middels ELISA-test. (is terugbetaald)
 - * bij verdenking op Clostridium difficile: cultuur + opsporen toxine in faeces
3. **Serologisch onderzoek** heeft enkel een plaats bij epidemiologisch onderzoek

Diff. diagnose

Chronische diarree: duur > 2 weken
 mogelijk IBD, colitis ulcerosa, m.Crohn, malabsorptie

Colitis: diarree + bloed, etter
 < 1 L ontlasting/dag
 pijn in de onderbuik, tenesmen
 rectoscopie: erytheem, ulcera, hemorragisch slijmvlies

2. Bevindingen

Hebben antibiotica een effect op het klinisch verloop ?

Kunnen antibiotica complicaties voorkomen?

Kunnen antibiotica herval voorkomen ?

Een effect van een behandeling met een antibioticum op de *duur van de diarree* is afhankelijk van de aanwezige ziektekiem. Een effect is alleen aangetoond bij kinderen met een niet-gespecificeerde of een Shigella of Campylobacter-infectie en bij volwassenen met een Campylobacter-infectie of niet nader gespecificeerde bacteriële infectie (niveau van bewijskracht Ia). Een beknopte recente review weerhield 9 gerandomiseerde en gecontroleerde studies (RCT) waarin één of meerdere antibiotica met placebo werden vergeleken. Drie van de negen studies vonden dat antibiotica tot een verkorting van de duur van de symptomen aanleiding gaven, of tot een vermindering van het aantal vloeibare stoelgangen na 48 u. Vijf studies vonden geen voordeel van antibiotica. Eén studie ⁽¹⁾ vond een voordeel voor ciprofloxacine, maar niet voor cotrimoxazol. Ciprofloxacine verminderde de duur van de diarree met 1-2 dagen.

Is er een verschil tussen de antibiotica onderling

- op het klinisch verloop ?
- in het voorkomen van complicaties ?
- in het voorkomen van herval ?

De behouden studies vinden geen verschil in effect tussen de verschillende producten onderling (niveau van bewijskracht Ia).

Wat is de optimale duur van de behandeling met antibiotica?

Er is slechts 1 studie (niveau van bewijskracht Ib) die de optimale behandelingsduur onderzoekt. In deze studie werd bij kinderen met bewezen Shigella-infectie geen verschil gevonden (met betrekking tot de duur van de diarree, optreden van koorts, klinisch of bacteriologisch herval) tussen een behandeling van 2 dagen en een van 5 dagen cefixime.

Hier kunnen dus moeilijk conclusies worden getrokken voor alle andere vormen van acute infectieuze diarree.

Op te merken is toch dat in de studies vaak patiënten met milde tot matige diarree geïnccludeerd worden, waarbij het effect van antibiotica moeilijker te bewijzen valt. Patiënten met ernstige diarree komen om ethische redenen immers niet in aanmerking voor RCT-studies.

⁽¹⁾ de Bruyn G. Infectious Diseases - Diarrhoea. In : Clinical Evidence. BMJ Publishing group, 2001

3. Aanbevelingen

1. Voor de MILDE en MATIGE vormen van diarree :

- Dieet, ondersteunende maatregelen, voldoende vochttoediening
- Bij kinderen en oudere patiënten dient dehydratatie tijdig opgespoord.
- Vocht- en electrolytentoediening is van wezenlijk belang: orale rehydratatie
- Antibiotica hebben hier geen plaats. (Niveau van bewijskracht III)
- Er zijn geen harde bewijzen dat darmantiseptica doeltreffend zijn. (Niveau van bewijskracht Ib)
- Ook over de probiotica zijn er nog geen overtuigende studies om deze producten aan te bevelen. Enkel in geval van Clostridium difficile is een effect aangetoond. (Niveau van bewijskracht II)
- Bij milde tot matige acute infectieuze diarree door Salmonella kan antibioticatoediening bovendien een verlengd dragerschap in de hand werken (Niveau van bewijskracht Ia)

2. MATIGE diarree bij RISICOPATIËNTEN of ERNSTIGE diarree

Hier geeft men blind chinolonen (Niveau van bewijskracht III) en wordt vooraf systematisch een cultuur ingezet.

Bijstellen van de behandeling nadat het antibiogram bekend is (meestal na 48 uur).

Duur van de behandeling: 5 dagen wordt aanbevolen bij de ernstige vormen ; overigens volgens de klinische evolutie (Niveau van bewijskracht III).

3. BIJ KINDEREN:

- In eerste instantie voldoende vocht- en electrolytentoediening (ORS oplossing!).
- in principe geen antibiotica bij de milde of matige vormen.
- bij ernstige diarree zal opname in het ziekenhuis zich sneller opdringen; antibiotica worden gestart zodra het antibiogram bekend is (geen chinolonen).
- bij zuigelingen (jonger dan 6 maanden) met ernstige diarree: meteen opname en behandelen zoals bij een sepsis (breed spectrum antibiotica, o.a. 3^{de} generatie cefalosporinen).

Acute infectieuze diarree

MILD	MATIG	ERNSTIG
<p>Klinisch beeld</p> <p>Meestal zelflimiterend</p> <p>Ziekte duur 2 à 3 dagen 3 of minder ontlastingen/dag Weinig of geen koorts</p> <p>Bewaarde algemene toestand</p> <p>Aanbevelingen</p> <p>Geen faecescultuur</p> <p>ORS</p> <p>Voeding blijven innemen</p> <p>Antibiotica</p> <p>Geen</p>	<p>Klinisch beeld</p> <p>Ziekte duur > 3 dagen 3 à 5 ontlastingen/dag T < 38° C</p> <p>Matige algemene toestand</p> <p>Aanbevelingen</p> <p>Faecescultuur bij risico-patiënten</p> <p>ORS</p> <p>Voeding blijven innemen</p> <p>Antibiotica</p> <p>Geen Bij risico-patiënten: chinolonen en bijstellen volgens antibiogram</p> <p>Gedurende 5 dagen</p>	<p>Klinisch beeld</p> <p>Invasieve diarree</p> <p>Ziekte duur > 3 dagen 5 of meer ontlastingen/dag T > 38° C Bloederige diarree (dysenterie, colitis) vanaf de eerste dag Slechte algemene toestand</p> <p>Aanbevelingen</p> <p>Faecescultuur noodzakelijk</p> <p>ORS</p> <p>Voeding blijven innemen</p> <p>Antibiotica</p> <p>Chinolonen en bijstellen volgens antibiogram</p> <p>Gedurende 5 dagen</p> <p>Ziekenhuisopname bij dehydratatie</p>

Clostridium difficile

Enige indicatie waar probiotica bewezen effectief is.

Salmonella

Bij Salmonella-infectie kan de toediening van antibiotica het dragerschap verlengen.

HOOFDSTUK III

Acute Pyelonefritis

PARENCHYMATEUZE INFECTIES VAN DE URINEWEGEN

Om de diagnose van een parenchym-urinewegsinfectie (UWI) te stellen, volstaat de kliniek alleen niet. De diagnose wordt slechts aanvaard aan de hand van een bevestigend urineonderzoek. Het monster voor dit onderzoek dient lege artis gepreleveerd te worden om een sediment te bekijken en een kweek met antibiogram uit te voeren. Hogere parenchyminfecties zijn pyelonefritis, lagere prostatitis, orchido-epididymitis.

ALGEMENE PRINCIPES

1. Pathogenese

Een UWI wordt bijna steeds verwekt door één kiem en menginfecties zijn derhalve zeldzaam. De pathogenen zijn meestal Gramnegatieve kiemen (Escherichia coli: 80 % en meer der gevallen in de huisartsenpraktijk).

Verschillende infectieroutes zijn mogelijk :

1.1. Ascenderend

Langs de urethra klimmen de pathogenen proximaal in de urinaire tractus. De urine, een uitstekende voedingsbodem, en de lichaamswarmte bevorderen de kiemgroei. Meer dan 95 % van de urinewegsinfecties zijn ascenderende infecties. Via de blaas kunnen de kiemen de ureter en de nier bereiken. Dikwijls kunnen bepaalde factoren ascenderende infecties bevorderen. In het ziekenhuismilieu is de blaassonde de grootste oorzaak voor iatrogene ascenderende urinewegsinfecties.

1.2. Hematogeen

Hematogene infecties zijn veel minder frequent. Dit is het geval bij urinaire TBC en bij nierabcessen veroorzaakt door Stafylokokken of Streptokokken.

1.3. Direct

Bij steekwonden kan direct infectie ingebracht worden maar ook complicaties van andere pathologiën zijn soms een bron van directe urinewegsinfectie : diverticulitis en gastro-intestinale tumoren.

1.4. Lymfogeen

Uiterst zeldzaam is de lymfogene weg die bij immuun gedeprimeerden sneller mogelijk is.

2. Bevorderende factoren

Mits correcte behandeling zal elke urineweginfectie binnen de 4 dagen tot 4 weken genezen. Bij recidiverende en persisterende infecties moet gezocht worden naar mogelijke bevorderende factoren.

2.1. Onderliggende pathologie

Diabetici zijn veel gevoeliger voor urineweginfecties, hun urine bevat suiker, de optimale voedingsbodem voor kiemgroei. Ook patiënten met neurogeen blaaslijden, immuun gedeprimeerden en cachectische patiënten doen vlugger een urineweginfectie.

2.2. Afvloeistoornis

Elke obstructie die de urineafvoer belemmert, zorgt voor urinaire stase en gevaar voor urineweginfectie. Dergelijke afvloeistoornissen zijn b.v.: congenitale junctiestenosen, mega-ureteren, ont dubbelde ureters, ureterocoelen, prostaathypertrofie, urethrastrictuur, urethrakleppen, punctiforme fimosis. Ook reflux belemmert een vlotte evacuatie van de urine en deze stase geeft de kiemen tijd om zich te ontwikkelen.

2.3. Corpora aliena

Urinestenen hebben poriën die een ideale verblijfplaats vormen voor kiemen, dit geldt zeker en vast voor koraalstenen. Hierdoor kan na antibiotherapie, de infectie recidiveren. Indien zelfs bij een klein steentje de urine niet steriel wordt na behandeling moet vrij snel wegname van de steen overwogen worden. Ook tumoren van het urotheel of van de prostaat, stricto sensu lichaamsvreemde weefsels, kunnen bevorderende factoren zijn voor het ontstaan van urineweginfectie.

1. Klinisch Beeld

Een acute pyelonefritis vertegenwoordigt in België 2,7 ‰ van de niet-traumatologische spoedopnamen van volwassen mannen. Het jaarlijkse aantal opnamen voor niet-nosocomiale acute pyelonefritis wordt geschat op 2500-3000.

Vermits een acute pyelonefritis steeds gepaard gaat met een verlies aan functioneel nierweefsel is het belangrijk de ziekte snel en correct te behandelen, evenals het nodige te doen om eventuele recidieven te voorkomen. Acute pyelonefritis komt vaker voor bij meisjes met vesico-ureterale reflux, bij jonge vrouwen als complicatie van een honeymoon cystitis en bij zwangere vrouwen.

Pathogenese

Quasi steeds opstijgend

Kliniek

- flankpijn unilateraal
- hoge, soms hectische koorts
- bij septicemie rillingen
- reflectoir soms nausea en braken
- strangurie, pollakisurie

Complicaties

- sepsis met gevaar van exitus
- corticale abcessen die later fibroseren en aanleiding geven tot schrompelnier
- chronische pyelonefritis
- koraalsteen bij Proteus
- nierabces

Indien Pseudomonas gevonden wordt, gaat het meestal om een iatrogene kolonisatie (sondage) en niet om een pathogene kiem.

Acute pyelitis
Klinisch beeld zonder koorts: niet-parenchymatische infectie
Acute pyelonefritis
met koorts
Pyelonefritis met sepsis!
Ziekenhuisopname noodzakelijk

Diagnostiek

1 op klinische gronden

Zie hoger.

2 op biologische gronden

Het urine-onderzoek is absoluut bepalend en moet uitgevoerd worden vooraleer een antibioticum toegediend wordt. Men beoordeelt een cultuur als positief indien er ten minste 100.000 cfu/ml worden gevonden. Lagere aantallen (1000 tot 10000 cfu/ml) kunnen in sommige gevallen toch betekenisvol zijn.

Voor meer informatie over de betrokken kiemen en hun resistentiepatroon verwijzen we naar het hoofdstuk 'Gevoeligheidspercentages van intestinale en urinaire pathogenen' op pagina 7 – 10 van dit document.

3 Beeldvorming

Bij een **eerste episode van een acute pyelonefritis** (en rekening houdend met de onderstaande uitzonderingen) is geen enkel bijkomend beeldvormend onderzoek (echografie – abdomen overzicht) zinvol.

Uitzondering op deze regel bij :

- verdenking op lithiase of afvloei hinder
- aanhoudende koorts na 72 uur (risico op abcedatie of obstructie)
- ongewone kiem bij de cultuur (Pseudomonas, Staphylococ)
- recidief (met dezelfde kiem) na een lege artis uitgevoerde behandeling
- zwangerschap : bij een zwangere vrouw dient, zeker bij PNA rechts, het onderscheid gemaakt met een hematoom in het leverkapsel (zeldzaam bij pre-eclampsie).

Bij **mannen** is beeldvorming (echografie) juist wel aangewezen omdat een pyelonefritis zeer vaak te maken heeft met een anomalie van de urinewegen.

Bij **kinderen onder de vijf jaar** is beeldvorming (echografie, scintigrafie DMSA ...) onontbeerlijk om refluxpathologie uit te sluiten.

Bij **kinderen boven de vijf jaar** wordt een echografie uitgevoerd om verlittekening van de nier op te sporen.

Bij een **recidief** is bijkomend onderzoek altijd aangewezen, middels echografie van de urinewegen, uroflowmetrie en residubepaling.

2. Bevindingen

Hebben antibiotica een effect op het klinisch verloop ? Kunnen antibiotica complicaties voorkomen? Kunnen antibiotica herval voorkomen ?

Er zijn geen RCT's beschikbaar.

Gezien echter de risico's op urosepsis en mortaliteit en verlies aan nierweefsel, zijn placebogecontroleerde studies ethisch niet verantwoord.

Antibiotherapie is steeds gewettigd. (niveau van bewijskracht III).

Is er een verschil tussen de antibiotica onderling

- **op het klinisch verloop ?**
- **in het voorkomen van complicaties ?**
- **in het voorkomen van herval ?**

Er is geen verschil in klinisch resultaat tussen chinolonen en eerste generatie cefalosporinen (niveau van bewijskracht I) of tussen chinolonen en cotrimoxazol. (niveau van bewijskracht III). Het bacteriologisch effect is significant beter met chinolonen in vergelijking met een eerste generatie cefalosporinen (niveau van bewijskracht II) of cotrimoxazol (niveau van bewijskracht Ia). Klinisch en bacteriologisch herval zijn frequenter met eerste generatie cefalosporinen dan met chinolonen (niveau van bewijskracht Ib). Complicaties komen meer voor bij een eerste generatie cefalosporinen dan met chinolonen (niveau van bewijskracht II). Er is geen verschil in complicaties tussen chinolonen en cotrimoxazol (niveau van bewijskracht Ia) maar de zeldzame complicaties met cotrimoxazol zijn ernstiger (niveau van bewijskracht III). Tweede en derde generatie cefalosporinen zijn even efficiënt qua klinisch resultaat met een gelijkaardig profiel van complicaties en recidief als chinolonen (niveau van bewijskracht II). Bij kinderen en zwangere vrouwen worden cefalosporinen van eerste (intramusculair), tweede (eerst parenteraal dan per os) en derde (eerst parenteraal dan per os) generatie toegepast; zij hebben een gelijkaardig resultaat (niveau van bewijskracht Ia).

Bij zwangere vrouwen en kinderen bestaan schaarse gegevens over de efficiëntie van amoxiciline-clavulaanzuur (niveau van bewijskracht II).

Wat is de optimale duur van de behandeling met antibiotica?

Er werden geen systematische reviews, meta-analysen of RCT's gevonden die een antwoord op deze vraag kunnen geven.

De gemiddelde therapieduur dient 14 dagen te bedragen. Deze therapieduur kan verkort worden tot 7 à 10 dagen in geval van een niet gecompliceerde acute pyelonefritis bij een vrouw, niet diabeticus, niet zwanger, en dit middels een fluorochinolon (niveau van bewijskracht III)

3. Aanbevelingen

In alle situaties is het verhogen van de diurese (door meer vochtinname) absoluut noodzakelijk.

1. .Klinisch beeld zonder koorts = niet-parenchymatische infectie = acute pyelitis

Deze aandoening wordt behandeld zoals een acute cystitis.

Eerste keus zijn nitrofuranen, met trimethoprim magistraal als alternatief. Fluorochinolonen zijn tweede keuze. (zie ook "Aanbevelingen" voor cystitis in volgende hoofdstuk, pagina 23).

Een therapieduur van zeven dagen volstaat. (niveau van bewijskracht III)

2. Acute pyelonefritis met koorts

De behandelduur bedraagt steeds 14 dagen (Niveau van bewijskracht III).

Controle urinekeek gebeurt na één week. Hierbij dient aandacht gegeven aan een correcte staalname (indien slecht afgenomen: vals positieven).

- **Eerste keuze** : bij voorkeur wordt een **oraal fluorochinolon** gebruikt (ciprofloxacine 2x 500 mg per dag, ofloxacin 2x 400 mg per dag ,levofloxacine 1 x 500 mg per dag). Deze moleculen garanderen de grootste werkzaamheid in vitro en in vivo, en het minst recidieven.

Door de vrij hoge urinaire concentraties hoeft men in principe niet bevreesd te zijn voor uit therapeutisch oogpunt te lage doseringen (welke vooral bij stammen met verminderde gevoeligheid een probleem kunnen zijn). Desondanks verdient het toch aanbeveling de gevoeligheid van de geïsoleerde kiemen voor de gekozen fluorochinolon op te volgen. (niveau van bewijskracht III)

Chinolonen zijn niet aangewezen bij kinderen of bij zwangeren.

- **Tweede keuze** :
 - er zijn weinig studiegegevens over de **cefalosporinen** van de tweede of derde generatie bij pyelonefritis. Nochtans lijken de Belgische epidemiologie en de enkele beschikbare studies hen als tweede keuze te rechtvaardigen.
 - **cotrimoxazol** is minder en minder aangewezen bij empirische therapie omwille van de resistentie voor E. coli. Enkel bij gedocumenteerde gevoeligheid van de kiem blijft cotrimoxazol bruikbaar.
- de associatie **amoxicilline-clavulaanzuur** is slechts weinig bestudeerd. In de Belgische (epidemiologische) context lijkt het een plaats te hebben bij kinderen en zwangere vrouwen.
- Een pyelonefritis behandeld in het ziekenhuis kan eventueel verder ambulantly behandeld worden indien de klinische situatie tenminste enkele uren gestabiliseerd is en de antibiotische therapie langs intraveneuze weg geïnitieerd werd.
- Recidieven zijn minder frequent bij gebruik van aminoglycosiden, van TMP-SMZ of van chinolonen, dit ten opzichte van de beta-lactaminen.
- Een zwangere vrouw dient steeds opgenomen in het ziekenhuis (behandeling met cefalosporinen van de tweede generatie of met amoxicilline-clavulaanzuur)

3. Pyelonefritis met sepsis

Ziekenhuisopname is steeds noodzakelijk.

Acute pyelonefritis

THERAPIENIVEAU 1	THERAPIENIVEAU 2	THERAPIENIVEAU 3
Klinisch beeld zonder koorts= Acute pyelitis (niet-parenchymateuse infectie)	Klinisch beeld met koorts (zelfs subfebrilitas) = acute pyelonefritis (parenchymateuse infectie)	Klinisch beeld van pyelonefritis met sepsis of bij zwangere vrouw
Drinken stimuleren	Drinken stimuleren	Drinken stimuleren
Urinecultuur vóór toediening AB	Urinecultuur vóór toediening AB	Ziekenhuisopname
Antibiotica	Antibiotica	Antibiotica
Behandelingsduur: 7 dagen	Behandelingsduur: minimaal 14 dagen, voldoende hoog gedoseerd	IV-toediening Hoog gedoseerd
Nitrofuranen (3x100mg nitrofurantoïne of 2x100mg nifurtoinol)	Fluorochinolon oraal (niet bij kinderen of zwangere vrouwen)	
Trimethoprim magistraal (1x300mg)	Tweede keuze : Cefuroxim oraal Cefalosporine 3 ^{de} generatie Cotrimoxazol bij gevoelige E- coli Amoxicilline-clavulaanzuur	
Fluorochinolon als tweede keuze		
Controle urinecultuur 1 week na therapie	Controle urinecultuur 1 week na therapie	

Diabetici zijn veel gevoeliger voor urineweginfecties, glucose is de optimale voedingsbodem voor kiemgroei. Daarom is het bij diabetici nodig een urinesediment uit te voeren voor tijdige opsporing van *Candida albicans*. Indien niet, leidt dit tot een obstructieve (myceliumballen) en emfyemateuze peylonefritis, met dodelijke afloop.

Bij een eerste acute pyelonefritis zonder voorafbestaande klachten van een afvloeistoornis van de lagere urinewegen is geen algemeen urologisch bilan noodzakelijk, bij een recidief of bij voorafbestaande symptomen wel.

Een correcte afnametechniek en staalbehandeling (transport) zijn essentieel om valspositieven te vermijden.

HOOFDSTUK IV

Acute Cystitis

1. Klinisch Beeld

Definitie

Acute urinaire infectie met uitsluiting van SOA.

Een cystitis kan

- > ongecompliceerd
- > gecompliceerd
- > recidiverend zijn

Ongecompliceerde cystitis = een urineweginfectie, beperkt tot de blaas, bij een volwassen, niet zwangere vrouw, al dan niet met uitbreiding naar de vagina en de urethra.

Gecompliceerde cystitis = een urineweginfectie, beperkt tot de blaas, bij mannen, kinderen, ouderen, zwangere vrouwen, patiënten met een sonde of een urinaire cathether, diabetici of bij patiënten met urinaire problemen. Men spreekt van gecompliceerde cystitis omdat er een verhoogd risico is op hogere urineweginfecties.

Recidiverende cystitis = aparte entiteit. Het gaat over urineweginfecties, beperkt tot de blaas bij gezonde vrouwen, meer dan 3 maal per jaar. Het is zelden een persisterende primo-infectie, in de meeste gevallen gaat het over telkens een nieuwe infectie.

Epidemiologie

Vaak van fecale oorsprong voor de ongecompliceerde en de gecompliceerde blaasontstekingen. (zie tabel 2 op pagina 8 van dit document)

Voor de recidiverende blaasontstekingen wordt een genetische predispositie zeer waarschijnlijk geacht.

Symptomatologie

Klinische diagnose = **triade** (60-80 % voorspellende waarde) van myctalgie (het onderscheid dient gemaakt met een branderig gevoel bij mictie of bij aanraken van de slijmvliezen van de **vulva**), pollakisurie (+/- hematurie in acute gevallen), 'urgency'.

Diagnose

1. Klinische diagnostiek : zie hoger
2. Laboratorium diagnostiek: in geval van klachten of van klinische tekens, gebruikt men een teststrip (urinestick)

NITRIETEN	LEUCOCYTEN	DIAGNOSTIEK
+	+ (veel vals positieven)	Met zekerheid infectie
+	-	Bijna zeker infectie
- (veel vals negatieven)	+ (veel vals positieven)	Zich baseren op het klinisch beeld Risico op zinloze behandeling
- (veel vals negatieven)	-	Infectie bijna uitgesloten Candida en Chlamydia opzoeken

3. Differentieeldiagnose:
bekkenbodemdysfuncties en blaasdysfuncties, interstitiële cystitis, cystalgie met heldere urine, prostatodynie en urethraal syndroom.

2. Bevindingen

Hebben antibiotica een effect op het klinische verloop ?

Algemeen wordt aangenomen dat antimicrobiële middelen (antibiotica én urinaire antiseptica) een duidelijke invloed hebben op het klinisch verloop. Doordat er echter nauwelijks placebo-gecontroleerde studies bestaan, is de evidentie hieromtrent beperkt. (Niveau van bewijskracht III)

Kunnen antibiotica complicaties voorkomen ?

Er zijn geen argumenten om aan te nemen dat een niet behandelde cystitis bij een gezonde vrouw de kans op een acute pyelonefritis (APN) doet toenemen. (Niveau van bewijskracht II)

Kunnen antibiotica herval voorkomen ?

Hiervoor is placebogecontroleerd onderzoek nodig met een voldoende lange opvolgingsperiode. Dit onderzoek ontbreekt. (Niveau van bewijskracht II)

Is er een verschil tussen de antibiotica onderling

- op het klinisch verloop ?
- in het voorkomen van complicaties ?
- in het voorkomen van herval ?

Alle producten blijken quasi even doeltreffend. (Niveau van bewijskracht Ia)

Wat is de optimale duur van de behandeling met antibiotica?

Kortdurende behandelingsschema's van **3 dagen** zijn even efficiënt als langere schema's (met minder ongewenste effecten, minder kosten en waarschijnlijk minder effect op resistentievorming). (Niveau van bewijskracht Ia)

3. Aanbevelingen

Veel drinken is waardevol alvorens te starten met een medicamenteuze behandeling. (Niveau van bewijskracht III)

Deze aanbeveling lijkt evident maar is eigenlijk niet bewezen. Heel wat vrouwen weten trouwens dat ze een dysurie-episode zo kunnen overbruggen. Bacteriologen vragen wel aandacht voor het te sterk verdunnen van het antibioticum door overmatig drinken.

Ongecompliceerde cystitis

- **Eerste keuze: nitrofuranen** (3 x 100 mg nitrofurantoïne of 2 x 100 mg nifurtoïinol per dag gedurende 3 dagen). (niveau van bewijskracht Ia)

Als alternatief geldt **trimethoprim magistraal** (1 x 300 mg per dag gedurende 3 dagen). In de folia farmacotherapeutica (1998, 25(6) pp. 44-47) wordt trimethoprim verkozen boven cotrimoxazol in de behandeling van acute cystitis wegens even doeltreffend en minder kans op de weliswaar zeldzame maar ernstige nevenwerkingen.

- **Tweede keuze:** de fluorochinolonen zijn ook doeltreffend, maar niet beter. Bovendien zijn ze duurder. (ongunstige kosten-batenverhouding). Daarentegen zijn zij bij gecompliceerde infecties in de ambulante praktijk vaak het enige alternatief voor parenterale behandeling (zie APN).

Daarom pleiten we duidelijk tegen hun gebruik in ongecompliceerde niet- parenchymateuze infecties om het risico op toenemende resistentie, verbonden aan intensief en systematisch gebruik ervan, te beperken. (Niveau van bewijskracht III)

- De eendagsbehandeling blijkt minder effectief te zijn dan langerdurende behandelingen. Eendagstherapie werd vooral bestudeerd in de jaren '60-'70. De resultaten van deze studies spreken elkaar tegen wat betreft de klinische werkzaamheid (niveau van bewijskracht II), en geven een slechter resultaat voor de bacteriologische werkzaamheid (Niveau van bewijskracht Ia).

- Voor fosfomycine stelt zich het probleem van een eerder breed spectrum, niet specifiek voor E.coli, en met een snelle selectie van mutanten (niveau van bewijskracht III). (zie ook "Inleiding")

Gecompliceerde cystitis

Bij de risicogroepen (reflux, diabetici, mannen, hoogbejaarden, zwangeren): zie acute pyelonefritisbehandeling. (nitrofuranen of trimethoprim magistraal – 7 dagen)

- Hoogbejaarde patiënten (in een rustoed): enkel behandelen indien er klachten zijn. Er bestaat consensus dat opsporen van asymptomatische bacteriurie bij rusthuisbewoners niet zinvol is.
- Patiënten met verblijfsonde: enkel behandelen indien er klachten zijn.
- Zwangeren: langduriger behandelen: minimaal 10 dagen
 - * tweede trimester en begin derde trimester: nitrofuranen
 - * eerste trimester en einde derde trimester: ampicilline of erythromycine, eventueel amoxicilline-clavulaanzuur
 - * Bij penicilline-allergie: cefalosporinen of erythromycine
 - * Geen chinolonen.(Niveau van bewijskracht III)
- Mannen: (bij jongere SOA zeker uitsluiten, bij oudere prostaatbetrokkenheid altijd veronderstellen en zeer lang behandelen) minimaal 7 dagen behandelen (Niveau van bewijskracht III)
- Diabetici: behandelingsduur van minimaal 7 dagen. (Niveau van bewijskracht III)
- Reflux is een specifieke urologische problematiek die verwijzing vereist.

Recidiverende cystitis

Voor **recidiverende infecties** zijn er drie werkzame opties:

- 3 tot 6 maanden nitrofurantoïne 50 à 100 mg 's avonds (Niveau van bewijskracht III)
- 3 tot 6 maanden cotrimoxazol 1 à 2 tabletten 's avonds (Niveau van bewijskracht III)
- zelfbehandeling door de vrouw bij de eerste symptomen. Omdat er geen studies beschikbaar zijn omtrent de exacte behandelduur bij een recidief wordt een behandeling met nitrofuranen gedurende 3 dagen voorgesteld. Patiënte neemt contact met de arts na 48 h als de symptomen niet verbeterd zijn. (Niveau van bewijskracht III)

Profylaxe

Niet-medicamenteuze profylaxe

Frequent plassen, diafragma-gebruik staken, plassen na coïtus en aanzuren van urine kan misschien het aantal urineweginfecties doen dalen.

Er zijn studies die suggereren dat dagelijkse inname van 'cranberry-juice' recidieven zou kunnen voorkomen. Over nevenwerkingen of interacties met geneesmiddelen is niets bekend. Deze producten worden aangeboden via dieetwinkels of bio-afdelingen in warenhuizen en zijn eerder duur.

Medicamenteuze profylaxe

Er kan gekozen worden voor een continu schema, waarbij dagelijks hetzij nitrofurantoïne 50 tot 100 mg, hetzij cotrimoxazol 1 tablet voor het slapen genomen wordt. Een profylactische behandeling moet drie tot zes maand duren.

Daarnaast bestaat een postcoïtaal schema, waarbij na de coïtus nitrofurantoïne 50 tot 100 mg, of cotrimoxazol 1 tablet genomen worden.

Er bestaat geen goed vergelijkend onderzoek om te weten welke strategie de beste is, zeker niet wat de duur betreft. (Niveau van bewijskracht Ia). De voorkeur van de patiënt zal dan doorslaggevend zijn.

HOOFDSTUK V

Acute Prostatitis en Acute orchi-epididymitis

PARENCHYMATEUZE INFECTIES VAN DE URINEWEGEN

Om de diagnose van een parenchym-urinewegsinfectie te stellen, volstaat de kliniek alleen niet. De diagnose wordt slechts aanvaard aan de hand van een bevestigend urineonderzoek. Het monster voor dit onderzoek dient lege artis geprepareerd te worden om een sediment te bekijken en een kweek met antibiogram uit te voeren. Hogere parenchyminfecties zijn pyelonefritis, lagere prostatitis, orchido-epididymitis.

ALGEMENE PRINCIPES

1. Pathogenese

Een UWI wordt bijna steeds verwekt door één kiem en menginfecties zijn derhalve zeldzaam. De pathogenen zijn meestal Gramnegatieve kiemen (Escherichia coli: 80 % en meer der gevallen in de huisartsenpraktijk).

Verschillende infectieroutes zijn mogelijk :

1.1. Ascenderend

Langs de urethra klimmen de pathogenen proximaal in de urinaire tractus. De urine, een uitstekende voedingsbodem, en de lichaamswarmte bevorderen de kiemgroei. Meer dan 95 % van de urinewegsinfecties zijn ascenderende infecties. Via de blaas kunnen de kiemen de ureter en de nier bereiken. Dikwijls kunnen bepaalde factoren ascenderende infecties bevorderen. In ziekenhuismilieu is de blaassonde de grootste oorzaak voor iatrogene ascenderende urinewegsinfecties.

1.2. Hematogeen

Hematogene infecties zijn veel minder frequent. Dit is het geval bij urinaire TBC en bij nierabcessen veroorzaakt door Stafylokokken of Streptokokken.

1.3. Direct

Bij steekwonden kan direct infectie ingebracht worden maar ook complicaties van andere pathologiën zijn soms een bron van directe urinewegsinfectie : diverticulitis en gastro-intestinale tumoren.

1.4. Lymfogeen

Uiterst zeldzaam is de lymfogene weg, die bij immuun gedeprimeerden sneller mogelijk is.

2. Bevorderende factoren

Mits correcte behandeling zal elke urineweginfectie binnen de 4 dagen-4 weken genezen. Bij recidiverende en persisterende infecties moet gezocht worden naar mogelijke bevorderende factoren.

2.1. Onderliggende pathologie

Diabetici zijn veel gevoeliger voor urineweginfecties, hun urine bevat suiker, de optimale voedingsbodem voor kiemgroei. Ook patiënten met neurogeen blaaslijden, immuun gedeprimeerden en cachectische patiënten doen vlugger een urineweginfectie.

2.2. Afvloeistoornis

Elke obstructie die de urineafvoer belemmert, zorgt voor urinaire stase en gevaar voor urineweginfectie. Dergelijke afvloeistoornissen zijn b.v.: congenitale junctiestenosen, mega-ureteren, ont dubbelde ureters, ureterocoelen, prostaathypertrofie, urethrastrictuur, urethrakleppen, punctiforme fimosis. Ook reflux belemmert een vlotte evacuatie van de urine en deze stase geeft de kiemen tijd om zich te ontwikkelen.

2.3. Corpora aliena

Urinestenen hebben poriën die een ideale verblijfplaats vormen voor kiemen, dit geldt zeker en vast voor koraalstenen. Hierdoor kan na antibiotherapie, de infectie recidiveren. Indien zelfs bij een klein steentje de urine niet steriel wordt na behandeling moet vrij snel wegname van de steen overwogen worden. Ook tumoren van het urotheel of van de prostaat, stricto sensu lichaamsvreemde weefsels, kunnen bevorderende factoren zijn voor het ontstaan van urineweginfectie.

Acute prostatitis

1. Klinisch Beeld

De prostatitis kan zich voordoen als diffuse ontsteking of als gelokaliseerd abces en geeft aanleiding tot 4,2% van de niet-traumatologische spoedopnamen van volwassen mannen in België. De mortaliteit direct toewijsbaar aan een acute prostatitis bedroeg in de periode voor antibioticagebruik 20 %.

Pathogenese

- ascenderend (ook na verdachte seksuele contacten)
- iatrogeen (na endoscopische onderzoeken of behandelingen)
- op basis van stase en stuwing door een urethrastrictuur of ingeklemde urethrasteen
- ook hematogeen door Stafylokokken of Streptokokken (bv. bij uitgesproken acne of furunculosis)

Kliniek

De patiënt met prostatitis is “zwaar ziek” en ervaart cystitisklachten maar vele malen erger : pollakisurie, nycturie, algurie (vooral terminale mictiepijn) lage rugpijn, hoge koorts soms met trillingen, prostatisme soms gaande tot acute retentie. Dikwijls zijn er perineale bezwaren : soms beschrijft de patiënt de pijn als het hinderlijk gevoel van “een warm ei” in het rectum (cave abces).

Complicaties

- lokaal : acute retentie
- ascenderend epididymitis ,orchitis, cystitis, pyelonefritis, algemeen sepsis
- bij abces, spontaan openbreken van abces naar rectum, urethra of perineum, uiterst zelden met definitieve fistel voor gevolg.

Diagnostiek

Om de diagnose van een prostatitis te stellen, volstaat de kliniek alleen niet. De diagnose wordt slechts aanvaard aan de hand van een bevestigend urineonderzoek. Het monster voor dit onderzoek dient lege artis gepreleveerd te worden om een sediment te bekijken en een kweek met antibiogram uit te voeren.

Bij atypische klinische gevallen kan een vermoedelijke diagnose bevestigd worden door het bepalen van het serum psa. Ten aanzien van het rectaal toucher geldt enige terughoudendheid gezien de potentiële risico's op secundaire sepsis. Dit laatste vooral bij meer rigoureuze palpaties zoals een prostaatmassage. Deze laatste wordt alleen aangeraden in de diagnostiek van de chronische prostatitis.

2. Bevindingen

Hebben antibiotica een effect op het klinisch verloop ?

Kunnen antibiotica complicaties voorkomen?

Kunnen antibiotica herval voorkomen ?

Er zijn geen RCT's beschikbaar.

Gezien de risico's op urosepsis en mortaliteit van 20% in het era voor de antibiotica, zijn placebogecontroleerde studies vanzelfsprekend etisch niet verantwoord (niveau van bewijskracht III).

Is er een verschil tussen de antibiotica onderling

- op het klinisch verloop ?
- in het voorkomen van complicaties ?
- in het voorkomen van herval ?

Er zijn geen RCT's beschikbaar die de verschillende antibiotica bestuderen in de behandeling van acute prostatitis. **Alle** antibiotica genezen een acute prostatitis op een snelle wijze en de bloedprostaatbarrière bestaat niet in een acute ontsteking (niveau van bewijskracht III). In de recentere studies die beschikbaar zijn worden chinolonen en cotrimoxazol bestudeerd met een goed klinisch effect (niveau van bewijskracht III).

Wat is de optimale duur van de behandeling met antibiotica?

Er zijn geen RCT's beschikbaar die de optimale duur van de behandeling bestuderen. In de recentere literatuur wordt een therapieduur van 3 tot 4 weken voorgesteld met een maximum van 2 tot 3 maand (niveau van bewijskracht III).

3. Aanbevelingen

- Een antibiotische behandeling van acute prostatitis in de ambulante praktijk is noodzakelijk en verminderen significant de complicaties (niveau van bewijskracht III).
- De diagnose wordt gesteld aan de hand van de kliniek. Bij twijfel kan een rectaal toucher worden uitgevoerd. Het rectaal toucher dient voorzichtig te gebeuren om geen sepsis uit te lokken.
- Ziekenhuisopname is vereist bij:
 - sepsis ter stabilisatie van de algemene toestand en ter toediening van parenterale antibiotica.
 - een vermoeden van een prostaatabces ("warm ei" gevoel perineaal, renitente massa op rectaal toucher)
 - urineretentie (plaatsen van een suprapubische sonde)
- Bij een eerste prostatitis zonder voorafbestaande klachten van een afvloeistoornis van de lagere urinewegen is geen algemeen urologisch bilan noodzakelijk, bij een recidief of bij voorafbestaande symptomen wel.
- Bij een acute prostatitis zijn er geen argumenten om de antibiotica-keuze te laten afhangen van de bloed-prostaat barrière (in tegenstelling met de gegevens uit farmacologische experimenten bij gezond prostaatweefsel)
- De acute prostatitis wordt bijna altijd veroorzaakt door dezelfde bacteriële flora als de cystitis of pyelonefritis. Bij gebrek aan goede studies omtrent behandeling bij prostatitis stellen we voor de acute prostatitis te behandelen met dezelfde antibiotica als bij een acute pyelonefritis:
 - **Eerste keuze: fluoroquinolonen** (niveau van bewijskracht III)
Indien *Pseudomonas aeruginosa* de betrokken kiem is (4% van de prostatitisgevallen in België, meestal na chirurgicale instrumentele ingrepen) dient rekening gehouden met de gevoeligheid voor de verschillende beschikbare moleculen. In aansluiting met actuele Belgische gegevens lijkt ciprofloxacin de voorkeur te hebben.
 - **Tweede keuze: cotrimoxazol, amoxi-clav of cefuroxim.**
(niveau van bewijskracht III).
- Voor urinaire antiseptica is er geen plaats.

De minimale therapieduur wordt voorgesteld op 2 weken gezien de ernst van de infectie, het risico op chronische kolonisatie en op recidiverende urineweginfecties (niveau van bewijskracht III). Een kortere therapie (2 weken) volstaat bij milde klachten (pijn, dysurie, subfebriliteit) en bij recidiverende opstoten van prostatitis. De therapie wordt verlengd tot 4-6 weken bij:

- onvoldoende regressie van de symptomen.
- een eerste prostatitis bij een man met potentiële kinderwens.
- In de aanwezigheid van bevorderende factoren kan de antibioticaduur worden verlengd tot 4-6 weken.
- Als een controle urinekweek een persisteren van infectie aantoont (niveau van bewijskracht III).

Acute prostatitis

THERAPIENIVEAU 1	THERAPIENIVEAU 2	THERAPIENIVEAU 3
<p>Eerste prostatitis zonder voorafbestaande klachten van een afvloeistoornis van de lagere urinewegen</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Eerste prostatitis met voorafbestaande klachten van een afvloeistoornis van de lagere urinewegen of bij de man met kinderwens - Recidiverende prostatitis - Bij onvoldoende regressie van de symptomen in therapieniveau 1 - Bij positieve controle van de urinecultuur 	<ul style="list-style-type: none"> - Bij sepsis - Bij vermoeden prostaatabces “warm ei” of op rectaal toucher - Bij urineretentie
<p>Aanbevelingen</p> <p>Urinecultuur vóór toediening AB</p>	<p>Aanbevelingen</p> <p>urinecultuur vóór toediening AB</p>	<p>Aanbevelingen</p> <p>Ziekenhuisopname</p>
<p>Antibiotica</p> <p>Behandelingsduur: minimaal 14 dagen, voldoende hoog gedoseerd</p> <p>Fluorochinolon oraal</p> <p>Cefuroxim oraal Cotrimoxazol bij gevoelige E-coli Amoxicilline-clavulaanzuur</p> <p>Controle urinecultuur 1 week na therapie</p>	<p>Antibiotica</p> <p>Behandelingsduur: minimaal 4 tot 6 weken</p> <p>Fluorochinolon oraal</p> <p>Cefuroxim oraal Cotrimoxazol bij gevoelige E-coli Amoxicilline-clavulaanzuur</p> <p>Controle urinecultuur 1 week na therapie</p>	

Bij een eerste prostatitis zonder voorafbestaande klachten van een afvloeistoornis van de lagere urinewegen is geen algemeen urologisch bilan noodzakelijk, bij een recidief of bij voorafbestaande symptomen wel.

Ten aanzien van het rectaal toucher geldt enige terughoudendheid gezien het potentiële risico op secundaire sepsis. Dit laatste vooral bij meer rigoureuze palpaties zoals een prostaatmassage. Deze laatste wordt alleen aangeraden in de diagnostiek van de chronische prostatitis.

Acute orchi-epididymitis

1. Klinisch Beeld

De testis en de epididymis liggen zo nauw bij elkaar dat bij infectie van de testis de epididymis betrokken is en vice versa. Deze ziektebeelden zijn verantwoordelijk voor ongeveer 1,1‰ per jaar van de niet-traumatologische spoedopname-consultaties bij mannen onder de 15 jaar in België. Als we de leeftijdsgroep 15-35 jaar bekijken stijgt de incidentie tot 6,7‰ per jaar.

Pathogenese

Een acute epididymitis ontstaat zelden primair maar eerder secundair op gekende urologische problemen : prostatectomie, blaaskatheterisatie, endoscopie, chronische urineweginfectie. Het verder ascenderen van de infectie zorgt voor orchitis. Hematogene orchi-epididymitis komt ook regelmatig voor. Een gekende maar zeldzame virale hematogene aandoening die alleen de testis betreft is de boforchitis. Hier is er gevaar voor infertiliteit.

Kliniek

- dolor : de pijn ontstaat vrij plots en neemt toe, vaak enkele dagen voorafgegaan door pijn thv liesring.
- rubor : de scrotale huid wordt rood en gespannen.
- tumor : de intrascrotale organen nemen toe in volume, soms is er een reactieve hydrocoele.
- calor : het scrotum voelt warm aan, de patiënt kan koorts vertonen.
- functio laesa : vooral de spermatozoa productie komt in het gedrang.

Complicaties

Abcedatie, fistulisatie en steriliteit (bij bilaterale pathologie en vooral bij boforchitis). Geruime tijd na de infectie kan hypo-of atrofie van de testis vastgesteld worden.

2. Bevindingen

Hebben antibiotica een effect op het klinisch verloop ?

Kunnen antibiotica complicaties voorkomen?

Kunnen antibiotica herhal voorkomen ?

Er zijn geen goede RCT's beschikbaar. Een studie van slechte kwaliteit vergelijkt cotrimoxazol met placebo en vindt geen verschil in klinische (zwellings, pijn, recidief) resultaat tussen beide groepen (niveau van bewijskracht III). Alhoewel een acute epididymitis vroeger (pre-antibiotica era) als een zelflimiterende aandoening werd beschouwd zonder mortaliteit leidt, ze tot onvruchtbaarheid wat een placebo gecontroleerde studie onetisch maakt bij jonge mannen en een antibiotische therapie wettigt (niveau van bewijskracht III). Bij abscesvorming dient heelkundige drainage te worden uitgevoerd (niveau van bewijskracht III).

Is er een verschil tussen de antibiotica onderling

- **op het klinisch verloop ?**
- **in het voorkomen van complicaties ?**
- **in het voorkomen van herhal ?**

Er is 1 RCT (niveau van bewijskracht IIa) die het klinisch effect van chinolonen superieur vindt aan dat van een ampiciline. Het bacteriologisch effect is niet verschillend. Er is geen verschil in herhalings of complicaties tussen beide antibiotica. Bij mogelijke seksueel overdraagbare pathogenen zijn fluorochinolonen en een neo-macrolide geassocieerd de eerste keuze (niveau van bewijskracht III).

Wat is de optimale duur van de behandeling met antibiotica?

Er zijn geen RCT's beschikbaar die de optimale duur van de behandeling bestuderen. In de recentere literatuur wordt een therapieduur van 10 dagen tot 2 weken voorgesteld (niveau van bewijskracht III).

3. Aanbevelingen

- Een antibiotische behandeling van acute orchi-epidymitis in de ambulante praktijk is noodzakelijk en verminderen significant de complicaties (niveau van bewijskracht 3). Alhoewel de ziekte vroeger als zelflimiterend werd beschouwd dient antibiotische therapie worden opgestart ter voorkomen van een abcesvorming, fistulisatie en onvruchtbaarheid.
- Ziekenhuisopname is noodzakelijk:
 - Bij abcesvorming dient heelkundige drainage worden uitgevoerd. De diagnose wordt klinisch en echografisch gesteld.
 - Bij elk klinisch vermoeden van een torsio testis of maligniteit
- Bij een eerste orchi-epididymitis zonder voorafbestaande klachten van een afvloeistoornis van de lagere urinewegen is geen algemeen urologisch bilan noodzakelijk, bij een recidief of bij voorafbestaande symptomen wel.
- De acute epididymitis wordt bijna altijd veroorzaakt door dezelfde bacteriële flora als de cystitis of pyelonefritis met uitzondering van de seksueel overdraagbare aandoeningen. We stellen voor de acute orchido-epididymitis te behandelen zoals een acute pyelonefritis met als
 - **eerste keuze: fluorochinolonen**
 - **tweede keuze: cotrimoxazol, amoxicilline-clavulaanzuur of cefuroxim.** (niveau van bewijskracht III).
- Voor urinaire antiseptica is er geen plaats.
- Bij mogelijke seksueel overdraagbare pathogenen zijn fluorochinolonen in combinatie met een neo-macrolide de eerste keuze.
- De minimale therapieduur wordt voorgesteld op 2 weken gezien het een parenchymateuze infectie is (niveau van bewijskracht III) en verlengd tot 4-6 weken bij:
 - klinisch onvoldoende regresseren van de inflammatie
 - mannen met potentiële kinderwens
 - bij de pijnlijke niet gezwollen epididymis zonder koorts en met een negatieve urine of sperma onderzoek en cultuur kan een kortere therapie worden gegeven ; het is overigens niet bewezen dat antibiotica zinvol zijn.

Acute orchi-epididymitis

THERAPIENIVEAU 1	THERAPIENIVEAU 2	THERAPIENIVEAU 3
<p>Eerste orchi-epididymitis zonder voorafbestaande klachten van een afvloeistoornis van de lagere urinewegen</p> <p>Aanbevelingen</p> <p>Urinecultuur vóór toediening AB</p> <p>Antibiotica</p> <p>Behandelingsduur: minimaal 14 dagen, voldoende hoog gedoseerd</p> <p>Fluorochinolon oraal</p> <p>Cefuroxim oraal Cotrimoxazol bij gevoelige E-coli Amoxicilline-clavulaanzuur</p> <p>Bij mogelijke seksueel overdraagbare pathogenen zijn fluorochinolonen in combinatie met een neo-macrolide de eerste keuze.</p> <p>Controle urinecultuur 1 week na therapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Eerste orchi-epididymitis met voorafbestaande klachten van een afvloeistoornis van de lagere urinewegen of bij de man met kinderwens - Recidiverende orchi-epididymitis - Bij onvoldoende regressie van de symptomen in therapieniveau 1 - Bij positieve controle van de urinecultuur <p>Aanbevelingen</p> <p>Urinecultuur vóór toediening AB</p> <p>Antibiotica</p> <p>Behandelingsduur: minimaal 4 tot 6 weken</p> <p>Fluorochinolon oraal (niet bij kinderen)</p> <p>Cefuroxim oraal Cotrimoxazol bij gevoelige E-coli Amoxicilline-clavulaanzuur</p> <p>Controle urinecultuur 1 week na therapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Bij abscesvorming - Bij vermoeden van torsio testis of maligniteit <p>Aanbevelingen</p> <p>Ziekenhuisopname</p>

Bij een eerste orchi-epididymitis zonder voorafbestaande klachten van een afvloeistoornis van de lagere urinewegen is geen algemeen urologisch bilan noodzakelijk, bij een recidief of bij voorafbestaande symptomen wel.

Bij de pijnlijke niet gezwollen epididymis zonder koorts en met een negatieve urine of sperma onderzoek en cultuur kan een kortere therapie worden gegeven en is het niet bewezen dat antibiotica zinvol zijn.

HOOFDSTUK VI

Acute vulvovaginitis

1. Klinisch Beeld

1. Definitie

= infectie van de vulva al dan niet gepaard met een aantasting van de vagina, urinewegen of anus.

2. Epidemiologie

OORSPRONG

Mycose: vaak van intestinale oorsprong. De meest voorkomende kiem is *Candida albicans*. Recent is er een toename gemeld van resistentie aan antimycotica voor stammen als *Torulopsis*, *C. krusei*, *C. glabrata*.

Bacteriële vaginose: frequentste oorzaak van aspecifieke leukorrhoe *Gardnerella*, diverse anaerobe kiemen.

Bij **zwangere vrouwen** heeft *Streptococcus agalactiae* (beta-hemolytische Streptokok van groep B of BHSB) een prevalentie van 10 à 30 %. Deze kiem is eveneens van **intestinale** oorsprong. Hij vertegenwoordigt een belangrijke oorzaak van perinatale morbiditeit en mortaliteit en moet daarom opgespoord worden.

BEVORDERENDE FACTOREN

Diabetes (bij de volwassen vrouw)

Atrofie (bij de gemenopauzeerde vrouw)

Hygiëne (bij kleine meisjes: te lage vaginale zuurtegraad ; hygiëne op school ; denk ook aan vreemde voorwerpen en aan aanrakingen)

3. Symptomatologie

KLINIEK

Een combinatie van klachten is mogelijk: erytheem, al dan niet jeuk, al dan niet pijn (branderig gevoel, dyspareunie bij "introitus"), secreties, al dan niet slechte geur.

Mycose: Brandiger gevoel vulvo-vaginaal (al dan niet bij de mictie), erytheem, leukorrhoe ('gekabbelde melk'), oedeem, fissuren, excoriaties. Al deze klachten kunnen zich voordoen tot in de anale regio.

Bacteriële vaginose : dyspareunie, grijsachtige leukorrhoe, slechte geur.

BIOLOGIE

Mycose

pH < 4,5

rechtstreeks microscopisch onderzoek: myceliumdraden of sporen, inflammatoire cellen.

Bacteriële vaginose

pH > 4,5

KOH-test positief (-> karakteristieke geur)

Rechtstreeks microscopisch onderzoek: Clue Cells, verdwijnen van de lactobacillen (+/- aanwezigheid van anaërobe kiemen)

BHSB (Beta hemolytische streptokokken van groep B)

worden systematisch opgespoord bij **zwangere vrouwen**: 2 wissers (één vaginaal en één anaal) afnemen tussen de 35ste en de 37ste week van de zwangerschap, of in geval van klinische symptomen

(volgens de aanbevelingen van het CDC (Center for Diseases Control) en sinds 1999 gevolgd door het ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists).

Indien de diagnose onzeker is of een rechtstreeks onderzoek niet mogelijk is, wordt Gram-kleuring uitgevoerd en een **cultuur** ingezet van de vaginale secreties.

DIFFERENTIEEL DIAGNOSE

Vaginaal

- SOA : in hoofdzaak op de anamnese !
 - Trichomonas vaginalis* : groenachtige leukorrhoe, kiem aantoonbaar bij rechtstreeks onderzoek : flagelbewegingen
 - Chlamydia* : visceuze leukorrhoe ++, cultuur van vaginale secreties noodzakelijk
- vergeten tampon: gemakkelijker te vinden middels vaginaal toucher dan via speculum-onderzoek (kan tampon maskeren)
- uitbreiding van cervicale tumoren: speculumonderzoek, biopsie, vaginaal toucher
- vaginale wonden: anamnese, zorgvuldig onderzoek met een klein speculum dat men rond zijn lengte-as laat roteren ; zelden cysten (weinig symptomen).
- bartholinitis
- anale pathologie (hemorroïden....)

Vulva

- chronische inflammatoire letsels (mycosen, gevolgen van urinaire incontinentie,...) al dan niet geëczematiseerd
- acute letsels (bartholinitis met vervorming van de introitus), vulvaire herpes (pijn gaat het verschijnen van de bleekgele puistjes vooraf, = SOA)
- huidletsels (Ziekte van Bowen, psoriasis, SOA...)
- jeuk e causa ignota bij bejaarde vrouwen
- anale pathologieën (hemorroïden....)

2. Bevindingen

Hebben antibiotica een effect op de klinische evolutie ?

Vulvovaginale mycose: de bestudeerde azoolderivaten geven een goed resultaat zowel op mycologisch als op klinisch vlak. Twee studies vinden geen klinische verbetering met een behandeling van één dag, maar vinden wel een verbetering op mycologisch vlak in vergelijking met placebo (Niveau van bewijskracht Ia).

Bacteriële vaginose: zowel clindamycine (vaginale crème) als metronidazol (vaginale ovules of tabletten per os) en tinidazol hebben een klinisch en bacteriologisch effect (Niveau van bewijskracht Ia).

Kunnen antibiotica verwickelingen voorkomen?

Vulvovaginale mycose : onvoldoende informatie (Niveau van bewijskracht Ia).

Bacteriële vaginose: geen verschil met placebo (Niveau van bewijskracht Ia).

Kunnen antibiotica herhal voorkomen ?

Vulvovaginale mycose :

Er is geen verschil of men al dan niet de partner behandelt. (Niveau van bewijskracht Ia).

Er is onvoldoende informatie over de behandeling van de mycosen zelf (Niveau van bewijskracht Ia).

Bacteriële vaginose:

Er is geen verschil met placebo (niveau van bewijskracht Ia).

Er is geen verschil of men al dan niet de partner behandelt. (niveau van bewijskracht III)

Is er een verschil in werkzaamheid tussen de verschillende antibiotica

- op de klinische evolutie ?

Vulvovaginale mycose : Geen invloed (niveau van bewijskracht Ia).

Bacteriële vaginose: clindamycine en metronidazol zijn de voorkeursmoleculen (niveau van bewijskracht Ia), en geven een beter klinisch resultaat dan pivampicilline of ofloxacin (niveau van bewijskracht Ib).

- op het voorkomen van verwickelingen ?

Vulvovaginale mycose : onvoldoende informatie beschikbaar (niveau van bewijskracht Ia).

Intra-vaginaal miconazol schijnt meer neveneffecten te vertonen dan terconazol (niveau van bewijskracht Ib).

Bacteriële vaginose: metronidazol en tinidazol schijnen meer neveneffecten te vertonen bij de partner (niveau van bewijskracht Ia).

- op het voorkomen van herhal ?

Vulvovaginale mycose:

Op korte termijn heeft een behandeling met 500 mg clotrimazol intra-vaginaal / maand zowel klinisch als mycologisch een effect . Bij een behandeling van meer dan 6 maanden, is er geen verschil meer met placebo (niveau van bewijskracht Ia).

Bacteriële vaginose:

Geen bewezen verschil tussen de molecules (niveau van bewijskracht Ia).

Wat is de optimale duur van de behandeling met antibiotica met betrekking tot

- klinische evolutie :

Vulvovaginale mycose : een enkele dosis clotrimazol vaginaal is even efficiënt als een 3 of 6 daagse toediening (niveau van bewijskracht Ia).

Bacteriële vaginose:

één studie besluit dat de eenmalige toediening van 2 gr metronidazol gelijkwaardig is aan de toediening van 1 gr gedurende 7 dagen per os. (niveau van bewijskracht Ib).

- het voorkomen van complicaties

Vulvovaginale mycose :

onvoldoende informatie (niveau van bewijskracht Ia).

Bacteriële vaginose:

geen verschil tussen metronidazol per os gedurende 1 of 7 dagen (niveau van bewijskracht Ib).

- het voorkomen van herval

Vulvovaginale mycose : geen verschil op lange termijn, zelfs niet in het geval van een preventieve behandeling (niveau van bewijskracht Ia).

Bacteriële vaginose: geen verschil tussen metronidazol per os gedurende 1 of 7 dagen (niveau van bewijskracht Ib).

Bacteriële vaginose bij **zwangere vrouwen** met een klein risico op premature bevalling moet niet behandeld worden (Niveau van bewijskracht Ia). In geval van bacteriologisch bewezen vaginose en in aanwezigheid van een verhoogd risico op premature bevalling verbetert de toediening van metronidazol (soms in combinatie met erythromycine) de obstetrische prognose. (premature bevalling, laag geboortegewicht, premature contracties, prematuur breken van de vliezen) (niveau van bewijskracht Ia).

Ook voor BHSB geldt dezelfde redenering. Indien bacteriologisch bewezen is de **voorkeursbehandeling** penicilline G omwille van zijn smal spectrum (niveau van bewijskracht II)

3. Aanbevelingen

Algemeen verdienen volgende aspecten aanbeveling

- een voldoende hoge vochtinname bewaken, een correcte hygiëne toepassen, een regelmatige darmtransit bevorderen.
- Indien de omstandigheden het toelaten is een **lokale** behandeling (toegepast voor het slapengaan) te **verkiezen**, omwille van de tolerantie, de beperkte leverpassage van de gebruikte farmaca (waardoor minder interacties en nevenwerkingen) en omwille van de kost (kan tot 10 x hoger oplopen !)
- Patiënten dienen voorgelicht omtrent het potentieel nefast effect van de galenische vorm 'ovulen' op het rubber van de condoms, en van de talrijke interferenties die kunnen optreden tussen peroraal itraconazol en een hele reeks andere medicaties. (ondermeer : simvastatine, Ca-antagonisten)

VULVO-VAGINALE MYCOSE

Eerste episode, enkel vaginaal gelokaliseerd

- **Eerste keuze** : clotrimazol 500 mg lokaal toegepast (niveau van bewijskracht Ia).
- **Tweede keuze** : andere azoolderivaten, waarbij de galenische vorm noch de behandelduur een verschil blijkt te maken. (niveau van bewijskracht Ia).
- **Derde keuze** : oraal fluconazol of itraconazol (niveau van bewijskracht Ia). Patiëntvoorkeur en kost bepalen mee de keuze.

Eerste recidief of uitbreiding naar de vulvaire of anale regio.

- Indien enkel vaginaal gelokaliseerd: toepassen van lokale antiseptica of alkaliseren van de vaginale pH met een bicarbonaat-oplossing, verdund op 0,5 %. Tevens clotrimazol 3 tot 6 dagen intravaginaal.
- Bij uitbreiding naar de vulva gaat de voorkeur uit naar een vaginale crème, miconazol of econazol, die meteen ook uitwendig gebruikt kan worden, gedurende maximum 10 dagen. (niveau van bewijskracht III).
- Bij uitgesproken inflammatie of bij uitbreiding naar de anale regio, wordt gestart met uitwendige applicatie van een antimycotische crème gecombineerd met een lokaal corticoïd gedurende 3 tot 5 dagen. Vervolgens wordt het antimycotische product in monotherapie verder gebruikt. (niveau van bewijskracht III).
- Eventuele voorkeur voor een orale behandeling is ter discussie met de patiënte. (niveau van bewijskracht III).

Recidiverende candidose (blijft een controversieel domein)

- Eerst dient nagekeken te worden of het niet over een resistente kiem gaat, of er niet een ander type Candida in het spel is, of het niet gaat om een gemengde infectie, of er geen predisponerende factoren aanwezig zijn, hoe de therapietrouw bij de patiënt is...
- Het alkaliseren van het uitwendige vaginale milieu (antiseptische oplossingen) verdient aanbeveling. Postmenstrueel lijkt het gebruik van deze middelen, maar dan intravaginaal, aan te bevelen. (niveau van bewijskracht III).
- Preventieve behandeling
 - Lokale toepassing van een ovule clotrimazol 500 mg of miconazol 1200 mg 3 à 5 dagen na de maandstonden, gedurende 6 maanden.(niveau van bewijskracht III).
 - Oraal fluconazol 150 mg of itraconazol 200 mg, en dit 1 x per maand tot 1 x per week, in functie van de ernst van de klachten en van de therapietrouw van de patiënt. (niveau van bewijskracht III).

bij de zwangere vrouw

Toepassing van vaginale crème (miconazol of econazol) gedurende een periode van een tiental dagen lijkt noodzakelijk om snel weerkerende recidieven te vermijden. (niveau van bewijskracht III).

Clotrimazol en mepartricine zijn tegelijkertijd trichomonacide.

BACTERIELE VAGINOSE

Buiten de zwangerschap

- **Eerste keuze :** lokaal metronidazol gedurende 7 dagen (niveau van bewijskracht III) of 2 gr metronidazol per os in één inname (niveau van bewijskracht Ib) of 2 gr tinidazol per os in één inname (niveau van bewijskracht Ib)
- **Tweede keuze :** clindamycine lokaal gedurende 7 dagen, bij recidieven of bij neveneffecten tgv metronidazol.
- **Derde keuze :** sulfamiden lokaal (vaginale crème)

Bij gynecologische ingreep (IVG, curetage...)

Metronidazol 3 x 500 mg / dag gedurende 10 dagen vermindert met een factor 3 het risico op infectieuze complicaties. (niveau van bewijskracht Ib).

Zwangerschap met of zonder risico op premature bevalling

Geen behandeling, tenzij klachten (en dan zoals bij 'hoog risico').

Zwangerschap met verhoogd risico op premature bevalling

- **Eerste keuze :** metronidazol 3 x 250 mg / dag gedurende 7 dagen (na het einde van het eerste trimester (niveau van bewijskracht Ia).
- **Tweede keuze :** sulfamidecrème lokaal gedurende 10 dagen

Herstel van de normale vaginale flora (bijvoorbeeld bij herhaalde vaginose, na een anti-infectieuze behandeling, bij een atrofische vaginitis bij de gemenopauzeerde vrouw, na radiotherapie...)

Lokale toepassing van melkzuur en oestriol. Oestriol kan ook per os worden ingenomen. (Niveau van bewijskracht III).

Noteer tenslotte dat bij het kleine meisje een gelokaliseerd erytheem en vulvaire pruritus vaak een teken zijn van bacteriële infectie, en niet van een schimmelinfectie. In eerste fase worden aan het meisje (en de moeder) de regels van goede hygiëne opnieuw toegelicht. Behandeling bestaat uit het aanzuren van de vaginale pH (oplossingen van melkzuur, eventueel van verdund azijnzuur aan 2 %) en toepassen van een beschermende en desinfecterende crème (clindamycine of ichtammol) (niveau van bewijskracht III).