

- Home no. 6 | December 2018
- Eerdere edities
- Verenso.nl

De nieuwe richtlijn Urineweginfecties: een paradigmashift

Cees Hertogh
cmpm.hertogh@vumc.nl

De zojuist verschenen Verenso richtlijn 'Urineweginfecties bij kwetsbare ouderen' is officieel aangekondigd als een revisie. Dat woord doet vermoeden dat het hier slechts om enige bijstelling en een update van de vorige, uit 2006 daterende, richtlijn zou gaan. Het tegendeel is evenwel het geval: de nieuwe richtlijn is op een totaal andere leest geschoeid en vergt een ingrijpende cultuuromslag op het gebied van diagnostiek, behandeling en preventie van urineweginfecties bij kwetsbare ouderen. Dit artikel behandelt niet de hele richtlijn: die staat uitstekend beschreven op de Verenso-website.

Ik beperk mij hier tot een bespreking op hoofdlijnen, waarbij ik vooral antwoord probeer te geven op de vraag waarom de richtlijn een paradigmashift en een cultuuromslag impliceert. Dit heeft namelijk niet alleen te maken met nieuwe inzichten uit het wetenschappelijk onderzoek (in het bijzonder inzake het voorkomen en de betekenis van asymptomatische bacteriurie (ASB)), maar ook met een conceptueel vraagstuk, namelijk dat van de atypische ziektepresentatie in de geriatrie. Op beide ga ik in. Daarna bespreek ik de implicaties hiervan voor de opzet van de nieuwe richtlijn. In dat verband geef ik ook kort aandacht aan de preventie van recidiverende urineweginfecties, in het bijzonder de rol van cranberries daarbij. Ik sluit af met enkele vragen voor wetenschappelijk onderzoek.

Atypische ziektepresentatie: kern en valkuil van de geriatrie

Het paradigma van de atypische ziektepresentatie behoort tot de kernconcepten van de geriatrie. Het behelst "het ontbreken (in de ziektepresentatie) van de traditionele kenmerken van een ziekte zoals we die gewoonlijk zien bij jongere patiënten", aldus een gangbaar leerboek.¹ En vervolgens lezen we: "The urinary tract infection is one of the best examples of this phenomenon. Rather than present with dysuria and frequency, both older men and older women may instead present with confusion, incontinence, and anorexia." Naast de hier genoemde worden in de geriatrische literatuur én praktijk nog vele andere specifieke symptomen geassocieerd met een urineweginfectie, variërend van een afwijkend aspect van de urine tot gedragsveranderingen en het vaak gehoorde 'anders dan anders'- zijn van de patiënt.

Dit was ook een opvallende bevinding in de IMPACT studie: van alle daarin door specialisten ouderengeneeskunde gediagnostiseerde en met antibiotica behandelde urineweginfecties was circa 50% gebaseerd op aspecifieke symptomen in combinatie met bacteriurie.²

Dat gezondheidsproblemen zich anders en diffuser kunnen uiten bij kwetsbare ouderen is een belangrijk gegeven om rekening mee te houden. Het principe van Occams scheermes (ziekteverschijnselen moeten herleidbaar zijn tot één onderliggende diagnose en de rest is ruis) is immers een belangrijke valkuil in de medische zorg voor kwetsbare ouderen met multipelen problemen. Maar het omgekeerde geldt evenzeer: een atypische ziektepresentatie ontslaat de arts niet van de taak om gericht naar meer typische en lokaliserende ziekteverschijnselen te zoeken en niet te snel aan te nemen dat die er toch niet zijn, of dat de patiënt daarop niet bevraagd of onderzocht kan worden. Bij nadere analyse blijkt bovendien dat de wetenschappelijke onderbouwing van het concept atypische ziektepresentatie uitermate mager is. Er is nauwelijks systematisch onderzoek naar verricht en bewijs dat er is blijkt vooral anekdotisch van karakter, zeker als het gaat om urineweginfecties. Aan de aspecifieke klachten zoals hiervoor genoemd kan een veelheid aan oorzaken ten grondslag liggen, die lang niet altijd medisch van aard zijn, laat staan dat zij zouden duiden op een urineweginfectie.³

Asymptomatische bacteriurie: hoge prevalentie onder kwetsbare ouderen

Daar komt nog iets bij. Onderzoek verricht in de afgelopen decennia laat zien dat onder ouderen regelmatig ASB voorkomt, variërend van zo'n 20% bij zelfstandig wonende 80 plussers tot meer dan 50% bij geïnstitutionaliseerde ouderen. 90% van hen heeft daarnaast ook pyurie.⁴⁻⁷ Factoren die de kans op blaasresidu verhogen zijn ook risicofactoren op ASB. Bij ouderen is dit evenwel een onschuldig fenomeen dat geen behandeling behoeft. Sterker nog: antibiotische therapie van ASB is zelfs schadelijk voor de patiënt en werkt resistentievorming in de hand. Het is echter een wijdverbreide praktijk om bij aspecifieke klachten bijna reflexmatig in te zetten op urineonderzoek (ook wel genoemd: de dipstickreflex) en bij een positieve uitslag de diagnose urineweginfectie te stellen.^{3,8,9} Volgens hetzelfde principe van Occams scheermes - waar ouderenartsen nu juist zo kritisch op zouden moeten zijn - worden hier twee verschijnselen causaal verbonden die in de meeste gevallen niets met elkaar van doen hebben: aspecifieke klachten en bacteriurie. Zo houdt het paradigma van de atypische ziektepresentatie zichzelf in stand, resulterend in een aanzienlijke overbehandeling met antibiotica.

Consequenties voor de klinische praktijk en het wetenschappelijk onderzoek

De uit 2006 daterende Verenso richtlijn urineweginfecties ondersteunt de praktijk van de dipstickreflex en houdt daarmee antibiotische overbehandeling in stand.¹⁰ Wie het stroomschema daaruit als leidraad neemt, moet concluderen dat deze richtlijn een wel zeer ruime mogelijkheid biedt om de diagnose urineweginfecties te stellen. Dat heeft drie belangrijke redenen:

1. De richtlijn geeft zowel betekenis aan specifieke (lokaliserende), als aan aspecifieke (niet-lokaliserende) klachten en verschijnselen.
2. De richtlijn positioneert urine-analyse en de urinekweek als middelen om de diagnose te bevestigen en
3. de richtlijn beschouwt de urinekweek als gouden standaard.

Tegen de achtergrond van wat we nu uit onderzoek weten over het voorkomen en de betekenis van ASB en over de factoren die overmatig gebruik van antibiotica in de hand werken, zijn deze drie uitgangspunten niet langer houdbaar. Pyurie en bacteriurie zijn niet bewijzend voor een urineweginfectie en een positieve urinekweek toont slechts bacteriegroei aan.

Bij het ontbreken van een gouden standaard waaraan het klinisch beeld, cq de klinische verdenking getoetst kan worden, ontstaat behoefte aan nieuwe diagnostische benaderingen. Zo wordt er op dit moment onderzoek gedaan naar de mogelijke rol van biomarkers, zoals bijvoorbeeld C-reactive protein (CRP) en procalcitonine (PCT). Vraagstellingen zijn onder meer, of op basis van een bepaling van (een van) beide biomarkers onderscheid kan worden gemaakt tussen urineweginfectie en ASB.¹¹ Vooralsnog zijn er echter geen studies of voorlopige studieresultaten die een diagnostische meerwaarde laten zien van de inzet van dit soort bepalingen. En als het gaat om een blaasontsteking – waarbij de ontsteking tot de blaaswand beperkt blijft – is het ook maar de vraag of die er ooit gaat komen. Er rest dan ook maar één conclusie en die luidt dat aanvullend onderzoek vooralsnog slechts beperkte waarde heeft in de diagnostiek van urineweginfecties en dat we voor een diagnosestelling terug moeten naar de kliniek. ‘Terug naar de kliniek’ betekent in dit verband dat we zijn aangewezen op het zorgvuldig beoordelen van het klinisch beeld en de bevindingen bij lichamelijk onderzoek om tot een goed behandelbeleid te komen.

Dat gegeven leidt wel tot nieuwe vragen voor het wetenschappelijk onderzoek. Want hoe weeg je nu de verschillende specifieke en aspecifieke klachten en verschijnselen in een klinische beoordeling? Anders geformuleerd: wat is – op grond van de huidige stand van de kennis - de exacte bijdrage van de verschillende (combinaties van) specifieke én aspecifieke klachten en verschijnselen aan de diagnosestelling en het therapeutisch beleid bij urineweginfecties onder kwetsbare ouderen? Om die vraag te beantwoorden is een Delphi-studie verricht met een internationaal panel van experts op het gebied van urineweginfecties bij ouderen.¹² Het resultaat daarvan is een tweetal klinische beslisregels: één voor de patiënt zonder en één voor de patiënt met een (verblijfs)katheter. Deze beslisregels ondersteunen de beantwoording van de vraag wanneer, dat wil zeggen op grond van welke (combinatie van) klachten en verschijnselen, antibiotische behandeling voor urineweginfectie gestart kan worden en wanneer niet. Samengevat in een tweetal algoritmes vormen deze klinische beslisregels de kern van de nieuwe richtlijn Urineweginfecties. Tevens waren zij het uitgangspunt voor het kritisch evalueren en waarderen van de systematisch geïnventariseerde wetenschappelijke literatuur als antwoord op de diverse uitgangsvragen van de richtlijn.

Kern van de nieuwe richtlijn urineweginfecties

De cultuuromslag die de richtlijn beoogt, is dat niet het laboratorium maar de kliniek centraal komt te staan in diagnosestelling en behandelbeleid. Zonder lokaliserende, aan de tractus urogenitalis gerelateerde klachten en verschijnselen, is er geen indicatie om antibiotica voor te schrijven op verdenking van een urineweginfectie. Ook al wordt het beeld gekleurd door gedragsveranderingen of functieverlies, steeds dient gericht naar lokaliserende kenmerken gezocht te worden. Urineweginfectie is daarmee een klinische diagnose waaraan het onderzoek van de urine weinig toevoegt. Bijgevolg verliezen zorgverleners het comfort van een eenvoudig en ogenschijnlijk efficiënt diagnosticum als de urinestrip.^{3,9,12} Hier ligt een enorme uitdaging voor de zorgpraktijk en alle betrokken professionals. De dipstickreflex is immers diepgeworteld en de meeste antibioticaprescripties vinden plaats zonder dat de arts de betrokken patiënt daadwerkelijk heeft gesproken, geobserveerd, of onderzocht. In veel instellingen spelen verzorgenden een centrale rol in het diagnostisch proces. Zij zijn het die, vaak louter op grond van gedragsverandering, de diagnose vermoeden. En dat vermoeden staven ze in een telefonisch contact met de arts met de uitslag van een urine-onderzoek. De dokter hoeft eigenlijk alleen nog maar het recept uit te schrijven....

In de nieuwe richtlijn is slechts een beperkte rol weggelegd voor urine-onderzoek. Alleen een negatieve uitslag heeft nog betekenis, want daarmee kan de diagnose urineweginfectie worden verworpen. Soortgelijks geldt voor de urinekweek. Die kan wel worden ingezet ter evaluatie en eventuele stroomlijning van de empirisch gestarte antibiotische therapie, maar niet als gouden standaard voor de diagnose urineweginfectie. Op al deze punten wijkt de nieuwe richtlijn dus sterk af van de eerdere:

1. De nieuwe richtlijn hecht alleen diagnostische betekenis aan specifieke, lokaliserende klachten en verschijnselen;
2. Urine-analyse (urinesediment, nitriettest en/of leukocyt-esterase test) en urinekweek (inclusief dipslide) zijn niet geschikt om de diagnose urineweginfectie te bevestigen, maar alleen (indien negatief) om de diagnose uit te sluiten;
3. Bij ontbreken van een gouden standaard ligt het zwaartepunt van de diagnostiek in de klinische beoordeling van de patiënt.

Vragen rondom cranberries

De nieuwe diagnostische criteria impliceren dat studies die onvoldoende onderscheid maken tussen ASB en klinische urineweginfecties niet kunnen worden meegenomen in de beantwoording van de uitgangsvragen van de richtlijn. Dat heeft consequenties voor de weging en waardering van bewijs. Een voorbeeld daarvan is de beoordeling van de effectiviteit van cranberry-producten ter preventie van urineweginfecties. Het bewijs voor een mogelijk gunstig effect van dit middel is inconsistent en van matige kwaliteit. Maar omdat het een alternatief is voor antibioticaprofylaxe – waaraan altijd het risico van resistentievorming kleeft – heeft de NHG standaard dit middel toch nog het voordeel van de twijfel willen geven. De studies die NHG richtlijn aanhaalt gaan evenwel niet over kwetsbare ouderen, de doelgroep van deze richtlijn.¹³ Studies verricht onder deze doelgroep zijn overwegend negatief, met één uitzondering. In Nederland is een grote placebo gecontroleerde en gerandomiseerde trial uitgevoerd onder oudere verpleeghuisbewoners, die in een subgroep van patiënten met een hoog risico op urineweginfecties een positief effect van cranberries liet zien. Deze studie hanteerde echter twee uitkomstmaten: een hele ruime definitie van urineweginfectie gebaseerd op de Verenso-richtlijn uit 2006 en een meer strikte definitie, gebaseerd op mictie-gerelateerde klachten en dus meer in overeenstemming met de criteria van de nieuwe richtlijn. Als de ruime definitie werd gehanteerd werd een verschil in incidentie van 26% ten gunste van de interventiegroep gezien.¹⁴ Het gunstige effect verdween echter bij toepassing van de tweede definitie.¹⁵ Die laatste bevinding is in lijn met de overige studies verricht onder kwetsbare ouderen. Gerekend naar de nieuwe diagnostische criteria zijn cranberries dus niet effectief en daarom adviseert de richtlijn om cranberry-producten niet voor te schrijven.

Kennislacunes en vragen voor wetenschappelijk onderzoek

Richtlijnen steunen op het best mogelijke bewijs en op consensus. Daarmee laten richtlijnen ook zien waar kennislacunes liggen en genereren zij aldus nieuwe vragen voor wetenschappelijk onderzoek. In de recent gepubliceerde **wetenschapsagenda van Verenso** staat één vraag over urineweginfecties in de top tien van urgente kennisvragen: dat is de vraag naar de optimale behandelduur en dosering van antibiotische behandeling voor urineweginfecties. Dat is inderdaad een belangrijke kennislacune, die overigens niet alleen de populatie van kwetsbare ouderen betreft en ook niet alleen de behandeling van urineweginfecties. Van groot belang is daarnaast om een gecontroleerd implementatie-onderzoek uit te voeren van de nieuwe richtlijn. Dit ter validering van de nieuw ontworpen criteria, die voor de doelgroep kwetsbare ouderen in de plaats komen van de vroegere 'Loeb-criteria'.¹⁶ Een dergelijk onderzoek moet inzicht bieden in de effecten van de toepassing van de nieuwe criteria op het antibioticagebruik voor urineweginfecties bij kwetsbare ouderen en de veiligheid daarvan.

In dit verband willen we tevens weten hoe het beloop is in situaties waarin de nieuwe richtlijn – in afwijking van de vorige - een afwachtend beleid (watchful waiting) adviseert in plaats van behandeling met antibiotica en hoe toepasbaar de richtlijn is bij mensen met ernstige cognitieve beperkingen. Ook het in beeld brengen van de barrières die geslecht moeten worden om de met de richtlijn beoogde cultuuromslag te realiseren is een belangrijke onderzoeksvraag. In de ANNA studie onder Nederlandse verpleeghuisbewoners en in de Europese ImpresU studie onder een bredere populatie van kwetsbare ouderen zullen al deze vragen ter hand worden genomen.^{17, 18}

Tot slot wil ik nog een vraag opwerpen met een meer algemene strekking, die bij het werken aan de richtlijn urineweginfecties regelmatig naar voren kwam. Deze betreft het fundament en de houdbaarheid van het concept van de atypische ziektepresentatie. Vallen we daar niet te vaak en te gemakkelijk op terug? De 'aspecifieke' urineweginfectie staat in de differentiaaldiagnose van vrijwel elk geriatrisch syndroom, variërend van vallen tot probleemgedrag, maar hoe terecht en gefundeerd is dat? Is het beroep op het argument van de atypische ziektepresentatie niet geregeld een uiting van diagnostische verlegenheid? Of een gemakkelijke uitweg uit een complexe diagnostische puzzel? Dit zijn vragen waar een richtlijn geen antwoord op kan geven, maar die wel nopen tot professioneel zelfonderzoek.

Met dank aan de overige werkgroepleden: Jobbe Haaijman, Suzanne Geerlings, Wouter Rozemeijer en Ilona Visser. De richtlijn 'Urineweginfecties bij kwetsbare ouderen' is te vinden de richtlijndatabase van Verenso (<https://www.verenso.nl/kwaliteit-en-richtlijnen/richtlijndatabase/urineweginfecties>).

Auteur(s)

Prof. dr. Cees Hertogh, specialist ouderengeneeskunde, afdeling huisartsgeneeskunde & ouderengeneeskunde Amsterdam UMC, voorzitter richtlijncommissie

Literatuur

1. Williams BA, Chang A, Ahalt C, et al. Current diagnosis and treatment. Geriatrics. New York, McGraw Hill, 2014 (2e ed.): pp 30 ev.
2. Van Buul LW, Veenhuizen RB, Achterberg WP, Schellevis FG, Essink RT, de Greeff SC, Natsch S, van der Steen JT, Hertogh CM. Antibiotic prescribing in Dutch nursing homes: how appropriate is it? J Am Med Dir Assoc 2015; 16: 229-37.
3. Nace DA, Drinka PJ, Crnich CJ. Clinical uncertainties in the approach of long term care residents with possible urinary tract infection. J Am Med Dir Assoc 2014; 15: 133-9.
4. Nicolle LE. The paradigm shift to non-treatment of asymptomatic bacteriuria. Pathogens 2016; 5: 38-40.
5. Sundvall PD, Ulleryd P, Gunnarson RK. Urineculture doubtful in determining etiology of diffuse symptoms among elderly individuals: a cross sectional study of 32 nursing homes. BMC Fam Pract 2011; 12: 36.
6. Gau JT, Clay S. Diagnostic accuracy of criteria for urinary tract infection in nursing homes. J Am Geriatr Soc 2008; 56: 571.
7. Sundvall PD. Diagnostic aspects of urinary tract infections among elderly residents of nursing homes. Thesis, University of Gothenburg, Gothenburg, 2014.
8. Datta R, Juthani-Mehta M, Uncomplicated Cystitis in Nursing Home Residents: A Practical Guide to Diagnosis and Management. J Am Med Dir Assoc 2018; 17: 733-5.
9. Mody L, Juthani-Mehta M, Urinary tract infections in older women. A clinical review. JAMA 2014; 311: 844-54.

10. Went P, Achterberg W, Bruggink R et al. Richtlijn Urineweginfecties. Utrecht, Verenso, 2006.
11. <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/geneesmiddelen/programmas/project-detail/antibiotica-resistentie-abr/progress-point-of-care-diagnostics-to-guide-appropriate-antimicrobial-therapy-of-urinary-tract-infe/resultaten/>
12. Buul LW van, Vreeken HL, Bradley SF, Crnich CJ, Drinka PJ, Geerlings SE, Jump RLP, Mody L, Mylotte JJ, Loeb M, Nace DA, Nicolle LE, Sloane PD, Stuart RL, Sundvall PD, Ulleryd P, Veenhuizen RB, Hertogh CPM. The Development of a Decision Tool for the Empiric Treatment of Suspected Urinary Tract Infection in Frail Older Adults: A Delphi Consensus Procedure. *J Am Med Dir Assoc*. 2018 Sep;19(9):757-764.
13. <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-urineweginfecties>
14. Caljouw MAA, van den Hout WB, Putter H, Achterberg WP, Cools HJM, Gussekloo J. Effectiveness of cranberry capsules to prevent urinary tract infections in vulnerable older persons: A double-blind randomized placebo-controlled trial in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:103–10.
15. Nicolle LC. Cranberry for prevention of urinary tract infection? Time to move on. *JAMA* 2016; 316:1873-4.
16. Loeb M, Bentley DW, Bradley S, Crossley K, Garibaldi R, Gantz N, et al. Development of minimum criteria for the initiation of antibiotics in residents of long-term-care facilities: results of a consensus conference. *Infection control and hospital epidemiology*. 2001;22:120-4.
17. <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/kwaliteit-van-zorg/programmas/project-detail/huisartsgeneeskunde-en-ouderengeneeskunde/antibiotic-prescribing-and-non-prescribing-for-possible-urinary-tract-infection-in-nursing-home-resi/>
18. <https://www.jpamr.eu/wp-content/uploads/2017/11/2017-025-Abstract.pdf>