

# Richtlijn Urineweginfecties bij volwassenen

## **INITIATIEF**

Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU)

## **IN SAMENWERKING MET**

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG)

Patiëntenfederatie Nederland

## **MET ONDERSTEUNING VAN**

B.S. Niël-Weise, zelfstandig richtlijnmethodoloog

J.J.A. de Beer, zelfstandig richtlijnmethodoloog

## **FINANCIERING**

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

## **Colofon**

RICHTLIJN URINEWEGINFECTIES BIJ VOLWASSENEN

© 2020

Nederlandse Vereniging voor Urologie

Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT

030 2823218

[nvu@xs4all.nl](mailto:nvu@xs4all.nl)

[www.nvu.nl](http://www.nvu.nl)

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

## Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep .....	6
Samenvatting .....	7
Hoofdstuk 1 Algemene inleiding .....	21
1.1 Aanleiding voor revisie van de richtlijn.....	21
1.2 Doel van de richtlijn.....	21
1.3 Afbakening van de richtlijn .....	21
1.4 Beoogde gebruikers van de richtlijn .....	22
1.5 Definities en begrippen.....	22
Hoofdstuk 2 Methodiek richtlijnontwikkeling .....	25
2.1 Geldigheid .....	25
2.2 Algemene gegevens.....	25
2.3 Doel en doelgroep .....	25
2.4 Samenstelling werkgroep .....	25
2.5 Inbreng patiëntenperspectief .....	30
2.6 Implementatie .....	30
2.7 Werkwijze.....	30
Hoofdstuk 3 Diagnostiek.....	37
3.1 Welke vragen moet men bij de anamnese minimaal stellen bij patiënten met verdenking op een urineweginfectie?.....	37
3.2 Welk lichamelijk onderzoek moet men minimaal uitvoeren bij patiënten met verdenking op een urineweginfectie?.....	41
3.3 Welk laboratoriumonderzoek moet men minimaal laten verrichten bij patiënten met verdenking op een urineweginfectie?.....	43
3.4 Welke aanvullende urologische diagnostiek moet men minimaal verrichten bij patiënten met een urineweginfectie?.....	47
3.5 Welke aanvullende radiologische diagnostiek moet men minimaal verrichten bij patiënten met verdenking op een urineweginfectie? .....	50
Hoofdstuk 4 Conservatieve therapie.....	52
4.1 Wat is de behandeling van een ongecompliceerde urineweginfectie? .....	52
4.2 Wat is de behandeling van een urineweginfectie met systemische symptomen?	
54	

4.3	Op welke wijze wordt een eenmalige acute cystitis zonder systemische symptomen behandeld waarbij er in verband met multiresistentie en/of allergie geen orale behandelopties met antibiotica zijn? .....	56
4.4	Op welke wijze wordt een urineweginfectie veroorzaakt door bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) behandeld? .....	60
Hoofdstuk 5	Drainage van urinewegen en mannelijke geslachtsorganen .....	61
5.1	Wat zijn indicaties voor drainage bij een urineweginfectie ? .....	61
5.2	Wat is de behandeling van een hydronefrose bij een patiënt met een urineweginfectie?.....	64
Hoofdstuk 6	Profylaxe bij recidiverende urineweginfecties.....	82
6.1	Wat is de plaats van niet-antibiotische profylaxe bij recidiverende urineweginfecties? .....	82
6.2	Wat is de plaats van antibiotische profylaxe bij recidiverende urineweginfecties? .....	85
6.3	Wat is de plaats van blaasspoelingen als profylaxe bij recidiverende urineweginfecties? .....	87
Hoofdstuk 7	Antibioticaprofylaxe bij (specifieke) urologische ingrepen .....	120
7.1	Hoe om te gaan met antibioticaprofylaxe bij een urologische ingreep? .....	120
7.2	Wat is het optimale orale antibioticum als profylaxe bij transrectale prostaatbiopten?.....	122
7.3	Wat is het perioperatieve antibioticabeleid bij patiënten met een asymptomatische bacteriurie die een ingreep aan de urinewegen ondergaan? .....	148
7.4	Hoe dient te worden omgegaan met antibioticaprofylaxe bij een specifieke urologische ingreep: plaatsen of wisselen van een JJ-katheter en nefrostomie-katheter?.....	153
Hoofdstuk 8	Katheters.....	161
8.1	Wat is het beleid rond blaaskatheters en antibiotica?.....	161
Hoofdstuk 9	Organisatie van zorg .....	170
9.1	Wat moet minimaal in een aanvraag voor microbiologisch urineonderzoek staan en welke informatie koppelt het microbiologisch laboratorium minimaal terug?	
	170	
Hoofdstuk 10	Kennislacunes.....	174
Hoofdstuk 11	Implementatieplan .....	176

11.1 Implementatieplan .....	176
Hoofdstuk 12 Onderhoudsplan van de 21 uitgangsvragen in de gereviseerde richtlijn urine­weginfecties bij volwassenen .....	178

## Samenstelling van de werkgroep

- Dr. E.P. van Haarst (voorzitter), uroloog, OLVG, Amsterdam; NVU
- Drs. A.M.J. Bootsma, uroloog, Treant zorggroep, Emmen; NVU
- Dr. F.H. Jansen, uroloog, Tergooi Ziekenhuis, Hilversum; NVU
- Dr. E.L. Koldewijn, uroloog, Catharina ziekenhuis, Eindhoven; NVU
- Drs. L.C. Gerbrandy-Schreuders, uroloog, Amsterdam UMC & Bergman Clinics Vrouwenzorg, Amsterdam; NVU
- Dr. B.M.A. Schout, uroloog, Alrijne ziekenhuis, Leiden/Leiderdorp; NVU
- Drs. O.J.D. Snieders, uroloog, St. Antonius Ziekenhuis/ Diakonessenhuis, Utrecht; NVU
- Dr. G.J. van der Wielen, uroloog, Haaglanden MC, Den Haag; NVU
- Dr. A.P. van Dam, arts-microbioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam; NVMM
- Dr. M.C. Faes, klinisch geriater, Amphia Ziekenhuis, Breda; NVKG
- Dr. J.E. Stalenhoef, internist-infectioloog, OLVG, Amsterdam; NIV
- Dr. T.N. Platteel, huisarts, Nijmegen; NHG
- Mw. K. Spijkers; Patiëntenfederatie Nederland

### Meelezer

- Prof. Dr. J.P. Roovers, Amsterdam UMC & Bergman Clinics Vrouwenzorg, Amsterdam; NVOG

### Met ondersteuning van:

- Drs. B.S. Niël-Weise, arts-microbioloog (n.p.), zelfstandig richtlijnmethodoloog, Deventer
- Dr. ir. J.J.A. de Beer, zelfstandig richtlijnmethodoloog, Utrecht
- Mw. Drs. H. Deurenberg, SIROSS, informatiespecialist, Oss

## Samenvatting

Onderstaande is een samenvatting van de belangrijkste aanbevelingen uit de multidisciplinaire evidence-based klinische richtlijn Urineweginfecties bij volwassenen. In deze samenvatting ontbreken het wetenschappelijk bewijs en de overwegingen die tot de aanbevelingen geleid hebben. Lezers van deze samenvatting worden voor deze informatie verwezen naar de volledige richtlijn. Deze samenvatting van aanbevelingen staat niet op zichzelf. Bij medische besluitvorming dient rekening te worden gehouden met de klinische omstandigheden en/of voorkeuren van de patiënt. Behandeling en procedures met betrekking tot de individuele patiënt berusten op gezamenlijke besluitvorming tussen patiënt, arts en eventuele andere zorgverleners.

De belangrijkste wijzigingen ten opzichte van de richtlijn uit 2009 zijn:

- Veranderde werkwijze:
  - Voor aanvang zijn samen met werkgroepen voor richtlijnen m.b.t. urineweginfecties uit andere verenigingen afspraken gemaakt over welke onderwerpen in welke richtlijnen wel of niet zullen worden behandeld, en is op sommige punten in terminologie en definities overeenstemming gezocht.
  - De opzet van de richtlijn is naar de huidige eisen: n.a.v. formulering van knelpunten zijn uitgangsvragen gemaakt en geprioriteerd. De onderbouwing is nu systematischer volgens de AGREE criteria gedaan.
  - Er zijn kennislacunes benoemd.
- Er zijn goed onderbouwde uitspraken gedaan over:
  - De plaats van blaasspoelingen bij chronische alsook acute cystitis zonder systemische verwschijnselen, waarbij gangbare orale behandeling beperkt is door resistentie of allergie.
  - De keuze tussen drainage d.m.v. een dubbel J of nefrostomiekatheter bij een urineweginfectie met obstructie.
- Er is meer aandacht voor de rol van de patiënt.
- De bacteriologische aanlevering van materiaal en de verwerking ervan is uitgewerkt.

### Hoofdstuk 3 Diagnostiek

3.1 Welke vragen moet men bij de anamnese minimaal stellen bij patiënten met verdenking op een urineweginfectie?

#### Anamnese, symptomen en tekenen

- Vraag naar klachten die kunnen passen bij een cystitis:
  - pijnlijke of branderige mictie
  - toegenomen mictiefrequentie met of zonder incontinentie
  - pijn in de onderbuik
  - hematurie
- Vraag tevens naar tekenen van weefselinvasie:
  - koorts
  - (koude)-rillingen
  - algemeen ziek zijn
  - flankpijn
  - perineale of scrotale pijn
  - symptomen van een delier

- Ga na of de patiënt behoort tot een risicogroep die maakt dat er sprake is van een gecompliceerde urineweginfectie:
  - mannelijk geslacht
  - zwangerschap
  - afwijkingen van de nieren of urinewegen
  - neurologische blaasstoornissen
  - urinekatheter
  - afweerstoornis
  - diabetes mellitus
- Ga bij recidiverende urineweginfecties na of er risicofactoren zijn voor een infectie zoals:
  - seksuele activiteit
  - wijze van anticonceptie
  - hormonale status (menopauze)
  - familiale belasting
  - obstipatie.
- Bij een man met een urethritis en/of epididymitis is een seksuele anamnese obligaat.

### 3.2 Welk lichamelijk onderzoek moet men minimaal uitvoeren bij patiënten met verdenking op een urineweginfectie?

#### *Bij vrouwen met verdenking op een ongecompliceerde urineweginfectie*

- Lichamelijk onderzoek is niet standaard geïndiceerd.

#### *Bij mannen (gecompliceerde urineweginfectie)*

- Inspecteer penis en scrotum
- Let op tekenen van:
  - balanitis, urethritis
  - epididymitis
  - prostatitis.

#### *Bij mannen en vrouwen met tekenen van weefselinvasie (gecompliceerde urineweginfectie)*

- Beoordeel tevens of er sprake is van
  - pijn in de flank
  - urineretentie
  - dehydratatie
  - temperatuur > 38,5° C of ondertemperatuur (< 35°C)
  - hypotensie, tachypneu, veranderd bewustzijn.

### 3.3 Welk laboratoriumonderzoek moet men minimaal laten verrichten bij patiënten met verdenking op een urineweginfectie?

- Laat bloedonderzoek (leukocyten, CRP, kreatinine) alleen op indicatie verrichten.

#### *Bij vermoeden van een urineweginfectie*

- Doe een urineonderzoek (sediment of dipstick-analyse).



*Bij het vermoeden van een gecompliceerde urineweginfectie of na falen van empirische behandeling*

- Zet een **midstream** urinekweek in (voor start antibiotica).

*Bij vermoeden van een urineweginfectie met weefselinvasie*

- Neem een **midstream** urinekweek af en bloedkweken bij systemische verschijnselen (voor start antibiotica).

3.4 Welke aanvullende urologische diagnostiek moet men minimaal verrichten bij patiënten met een urineweginfectie?

*Bij verdenking op een actuele infectie*

- Bepaal bij vermoeden van inadequate blaasontleding het residu d.m.v. transabdominale echografie.

*Bij analyse van de etiologie van recidiverende urineweginfecties*

- Verricht als initiële aanvullende diagnostiek de volgende onderzoeken
  - mictielijst, bij voorkeur 3 dagen
  - uroflowmetrie
  - residumeting
- Overweeg TRUS (transrectale echo prostaat) bij mannen met recidiverende of persisterende urineweginfecties ondanks adequate behandeling.
- Overweeg cystoscopie bij patiënten ouder dan 50 jaar.

3.5 Welke aanvullende radiologische diagnostiek moet men minimaal verrichten bij patiënten met verdenking op een urineweginfectie?

- Verricht echografie urinewegen bij:
  - verdenking op een urinewegobstructie
  - uitblijven van klinische verbetering ondanks 72 uur adequate therapie
  - onbegrepen nierinsufficiëntie.
- Laat een CT-abdomen met/of zonder contrast verrichten:
  - op indicatie na eerdere echografische bevindingen
  - indien de ernst van het klinische beeld daar direct aanleiding toe geeft.
- Laat een MRI verrichten bij:
  - zwangeren met een indicatie voor een CT-scan
  - patiënten met een indicatie voor een CT-scan met contrast en een contrastallergie
  - verdenking op een urethradivertikel.

#### Hoofdstuk 4 Conservatieve therapie

4.1 Wat is de behandeling van een ongecompliceerde urineweginfectie?

**Overgenomen uit de NHG-Standaard Urineweginfecties (versie 5.0, april 2020):**

##### Voorlichting

- Leg uit dat een cystitis veel voorkomt, niet besmettelijk is, maar kan terugkomen. Het betreft een hinderlijke, in principe onschuldige aandoening, die spontaan binnen 1 week kan genezen.

- Met antibiotische behandeling zijn de klachten doorgaans eerder verdwenen. Klachten kunnen tot enkele dagen na afloop van de behandeling blijven bestaan. Antibioticagebruik kan echter leiden tot bijwerkingen en antibioticaresistentie.
- Laat de patiënt bij verergering van de klachten (koorts, algemeen ziek-zijn) direct contact opnemen met de (dienstdoende) huisarts.

#### **Behandelopties**

- Bespreek met de vrouw de behandelingsopties met de verschillende voor- en nadelen.
  - Afwachtend beleid: er zijn geen antibiotica nodig, wel ruim drinken en zo nodig pijnstilling. Het risico op een pyelonefritis is mogelijk licht verhoogd (risicoverschil ongeveer 1,6%). Dit is een optie voor ongecompliceerde urineweginfecties bij niet-zwangere, gezonde vrouwen, indien vrouwen gebruik van antibiotica willen vermijden en niet eerder een pyelonefritis hebben doorgemaakt.
  - Antibiotische behandeling: de klachten zijn doorgaans eerder verdwenen. Klachten kunnen tot enkele dagen na afloop van de behandeling blijven bestaan.
  - 'Uitgesteld antibioticumrecept': de vrouw beslist zelf over het starten van het antibioticum als de klachten blijven bestaan of toenemen. Hiermee kan antibioticagebruik verminderd worden.
- Behandel vrouwen die eerder een urineweginfectie met tekenen van weefselinvasie hebben doorgemaakt bij voorkeur met een antibioticum.
- Start alsnog antibiotische behandeling indien de urineweginfectie langer dan een week aanhoudt bij behandeling met alleen pijnstilling.
- Verwijs de patiënt in aansluiting op de gegeven mondelinge informatie zo nodig naar [Thuisarts.nl](http://Thuisarts.nl).

#### **Medicamenteuze behandeling**

##### **Pijnstilling**

- Adviseer zo nodig pijnstilling conform de NHG-Standaard Pijn.

##### **Antibiotische behandeling**

Behandel, indien gekozen wordt voor antibiotische behandeling, gezonde, niet-zwangere vrouwen met een cystitis met:

- 1e keus: een 5-daagse kuur nitrofurantoïne (2 dd 100 mg met gereguleerde afgifte of 4 dd 50 mg)
  - Contra-indicaties zijn onder andere ernstige nierfunctiestoornissen (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en G6PD-deficiëntie.
- 2e keus: een eenmalige gift fosfomycine (3 gram, indien gewicht < 50 kg 2 gram, 2-3 uur na de maaltijd), bij voorkeur voor de nacht en na het legen van de blaas
  - Leg uit dat de klachten niet meteen zijn verdwenen na inname van de eenmalige gift.
  - Geef vrouwen die borstvoeding geven bij voorkeur geen fosfomycine. Indien er toch een indicatie bestaat voor het gebruik van fosfomycine, is dit waarschijnlijk wel veilig, maar dient de borstvoeding 24 uur onderbroken te worden door wel te kolven maar de gekolfde melk niet te gebruiken.
- 3e keus: een 3-daagse kuur trimethoprim (1 dd 300 mg voor de nacht)
  - Contra-indicaties zijn onder andere ernstige leverfunctiestoornissen, ernstige

afwijkingen in het bloedbeeld, acute porfyrie en methotrexaatgebruik.

- Bij een eGFR van 10-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: geef de 1e 3 dagen de normale dosering. Er is een risico op therapeutisch falen door verminderde concentraties in de urine.

#### 4.2 Wat is de behandeling van een urineweginfectie met systemische symptomen?

##### **Overgenomen uit de SWAB guidelines for antimicrobial therapy of urinary tract infections in adults (2020)**

###### WHAT IS THE OPTIMAL EMPIRICAL ANTIMICROBIAL AGENT?

- In patients suspected of having UTI with systemic symptoms, a urine culture and susceptibility test should always be performed.
- Amoxicillin, co-amoxiclav, TMP and TMP-SMX are not suitable for the empirical treatment of UTI with systemic symptoms.
- The combination of a 2nd generation cephalosporin + an aminoglycoside, a 3rd generation cephalosporin or amoxicillin + an aminoglycoside intravenously can be recommended as empirical treatment of UTI with systemic symptoms. Empirical treatment should be continued until the susceptibility of the pathogen is determined.
- Empirical treatment with ciprofloxacin is only recommended when treatment is started orally, when patients do not require hospitalization or when the patient had an anaphylactic reaction on beta-lactam antibiotics, provided that the local resistance percentages are < 10%.
- Ciprofloxacin and other fluoroquinolones are not suitable for the empirical treatment of UTI with systemic symptoms in patients from the urology department or when patients have used fluoroquinolones in the last 6 months.
- When the results of the urine culture are known, therapy must be adjusted and if possible narrowed. If the patient is clinically stable, able to tolerate oral medication and if an adequate oral antibiotic can be given, the patient should get oral treatment.
- If symptoms have resolved after treatment, follow-up cultures are not recommended. Recommendation New antibiotic agents such as ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam and fosfomycin for injection are currently not recommended in the empiric treatment of UTI with systemic symptoms.
- We recommend empirical therapy against Enterobacterales resistant to 3rd generation cephalosporins in patients with UTI with systemic symptoms and prior (1 year) colonization or infection with such micro-organisms. The resistance pattern of the strain should guide empirical therapy.

###### WHAT IS THE OPTIMAL TREATMENT DURATION?

- Non-pregnant women with UTI with systemic symptoms should be treated for 7 days when treated with ciprofloxacin.
- Non-pregnant women with UTI with systemic symptoms should be treated for 10-14 days when treated with TMP-SMX or a beta-lactam<sup>1</sup>.

Men with UTI with systemic symptoms should be treated for 14 days<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> In patients where a shorter treatment duration is desired due to relative-contraindications, 7 days of treatment may be considered if the patient is hemodynamically stable and afebrile for at least 48 hours.

###### WHAT IS THE OPTIMAL TREATMENT OF UTI IN MEN?

- For the treatment of a UTI without systemic symptoms men with no medical history and no previous lower urinary tract symptoms, see the recently updated Guideline for Urinary Tract Infections of the Dutch College of General Practitioners (NHG). First choice is nitrofurantoin with a treatment duration of 7 days.
- For all men with a UTI with systemic symptoms we refer to the general treatment guidelines.
- In chronic bacterial prostatitis there is no need for empirical antimicrobial treatment and treatment should be guided by the resistance pattern of the cultured micro-organism. First choices are fluoroquinolones and TMP-SMX.
- The duration of antibiotic treatment of chronic bacterial prostatitis should be at least 4 weeks.

#### WHAT IS THE OPTIMAL TREATMENT OF UTI IN PREGNANT WOMEN?

- Nitrofurantoin (2 dd 100 mg) is the first choice and co-amoxiclav (3 dd 500/125 mg) is the second choice drug for the treatment of cystitis during pregnancy. Nitrofurantoin must not be used within 30 days before delivery.
- A 3rd generation cephalosporin (4 dd 1000 mg cefotaxim or 1 dd 2000 mg ceftriaxon) is the drug of first choice for the treatment of UTI with systemic symptoms during pregnancy. Recommendation The treatment duration of cystitis during pregnancy should be 5 days.
- The treatment duration of UTI with systemic symptoms during pregnancy should be 10-14 days.
- Antepartum UTI with systemic symptoms should be treated in a hospital setting and treatment should be started intravenously. Recommendation Screening of asymptomatic bacteriuria at 16-20 weeks gestation for better maternal and neonatal outcome is not recommended. Recommendation When ASB is diagnosed, it should be treated as a cystitis regardless of the pregnancy term.
- When Group B streptococcus (GBS) is present in the urine, which is a symptom of severe maternal GBS colonization, consultation with the gynaecologist is recommended, because antibiotic prophylaxis during delivery is necessary. Recommended If symptoms have resolved after treatment of urinary tract infection, follow up cultures are not recommended.

4.3 Op welke wijze wordt een eenmalige acute cystitis zonder systemische symptomen behandeld waarbij er in verband met multiresistentie en/of allergie geen orale behandelopties met antibiotica zijn?

*Patiënten met een eenmalige acute cystitis zonder systemische symptomen bij wie geen orale behandeling met antibiotica mogelijk is door resistentie en/of allergie*

- Overweeg in onderstaande volgorde de volgende stappen:
  1. Adviseer de patiënt met milde tot matige pijn en/of mictieklachten voldoende te drinken en overweeg pijnstilling voor te schrijven. Adviseer de patiënt/mantelzorger contact op te nemen bij tekenen van weefselinvasie of persisterende klachten met de behandelend arts.
  2. Overleg met arts-microbioloog, internist-infectioloog en/of het Antibiotica-team over alternatieve orale antibiotische behandelingsopties inclusief reserveantibiotica in geval van
    - ernstige of persisterende pijn, en/of

- ernstige of persistente mictieklachten, en/of
  - patiënt is zwanger of immuungecompromiteerd of een kwetsbare oudere
3. Overweeg alleen intraveneuze antibiotica indien geen geschikte orale antibiotica beschikbaar zijn.

*Bij indicatie voor intraveneuze behandeling met antibiotica:*

- Kies een geschikt intraveneus antibioticum op geleide van de kweek en patiëntkarakteristieken (b.v. allergie, nierfunctie).

4.4 Op welke wijze wordt een urineweginfectie veroorzaakt door bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) behandeld?

**Overgenomen uit de SWAB guidelines for antimicrobial therapy of urinary tract infections in adults (2020)**

- In the choice of antibiotics for treatment of recurrent UTI the increased risk for ESBL-related infections should be considered. Therefore, earlier culture results in the last 12 months have to be checked.

## Hoofdstuk 5 Drainage van urinewegen en mannelijke geslachtsorganen

5.1 Wat zijn indicaties voor drainage bij een urineweginfectie?

*Acuut*

- Draineer, naast antibiotische behandeling, geïnfecteerde urine bij een afgesloten deel van de urinewegen of indien er sprake is van een abces.

*Electief*

- Overweeg chirurgische behandeling bij persistente of recidiverende urineweginfecties in specifieke urologische aandoeningen zoals bij urolithiasis of anatomische afwijkingen.
- Bespreek de mogelijkheid van de verschillende alternatieven om wel of niet electief chirurgisch te interveniëren met de patiënt (shared decision making).

5.2 Wat is de behandeling van een hydronefrose bij een patiënt met een urineweginfectie?

- Bespreek met de patiënt de voor- en nadelen van een nefrostomie- en JJ-katheter, ga na wat voor de patiënt belangrijke voor- en nadelen zijn, en kom samen tot een besluit.

## Hoofdstuk 6 Profylaxe bij recidiverende urineweginfecties

6.1 Wat is de plaats van niet-antibiotische profylaxe bij recidiverende urineweginfecties?

**Overgenomen uit de NHG-Standaard Urineweginfecties (versie 5.0, april 2020):**

**Voorlichting**

- Leg uit dat er vaak geen duidelijke oorzaak is voor het ontstaan of recidiveren van een cystitis en dat er meestal sprake is van  $\geq 1$  risicofactor(en) die de kans op een cystitis vergroten.
- Adviseer de volgende maatregelen:

- ruim drinken (tot 3 liter per dag; houd bij het advies rekening met comorbiditeit, zoals hartfalen)
- blaas geheel leegplassen
- bij aandrang de mictie niet uitstellen
- lediging van de blaas post coïtum
- indien relevant: heroverweeg het gebruik van condoms/pessarium met spermadodende glijmiddelen
- Verwijs de patiënt in aansluiting op de gegeven mondelinge informatie zo nodig naar Thuisarts.nl.
- Laat de patiënt bij verergering van de klachten (koorts, algemeen ziek-zijn) direct contact opnemen met de (dienstdoende) huisarts.

#### **Medicamenteuze behandeling**

- Bespreek bij patiënten met  $\geq 3$  urineweginfecties per jaar de mogelijkheid van profylaxe met zelfzorgmiddelen, vaginaal estriol (bij postmenopauzale vrouwen) of antibiotica.
- Bespreek ook de mogelijkheid van zelfbehandeling.
- Maak daarbij samen met de patiënt een afweging tussen effectiviteit, bijwerkingen en het risico op de ontwikkeling van antibioticaresistentie.

#### **Zelfzorgmiddelen**

- Er zijn enige aanwijzingen dat cranberries en D-mannose effect hebben op het voorkomen van recidiverende urineweginfecties.
  - Zowel cranberrytabletten (2 dd 500 mg) als drank kunnen worden gebruikt, hoewel de optimale dosering en toedieningsvorm niet vaststaan.
  - Cranberrydrank wordt meestal matig verdragen.
  - Ook voor D-mannose is de optimale dosering onbekend.
- Probiotica lijken geen effect te hebben.
- Van gebruik van deze zelfzorgmiddelen zijn geen ernstige bijwerkingen gemeld. De veiligheid is echter onbekend bij zwangere vrouwen, kinderen en patiënten met nierfunctiestoornissen.
- Heroverweeg het gebruik afhankelijk van het effect na enkele maanden tot een jaar.

#### **Vaginaal estr(ad)iol**

- Vaginaal gebruik van estr(ad)iol beperkt het aantal recidieven bij postmenopauzale vrouwen.
- Lokale oestrogenen hebben bij postmenopauzale vrouwen de voorkeur indien er geen contra-indicaties zijn. Het betreft off-label gebruik. Maak hierbij een keuze uit:
  - vaginaal gebruik van estriolovules of -crème (1 dd 0,5 mg, na 2 weken af te bouwen tot maximaal 0,5 mg tweemaal per week), of
  - vaginaal gebruik van estradiol (1 dd 10 microgram, na 2 weken af te bouwen tot maximaal 10 microgram tweemaal per week)
- Contra-indicaties voor vaginaal estr(ad)iol zijn:
  - (voorgeschiedenis van) borstkanker, oestrogeengevoelige tumoren
  - onverklaarde vaginale bloedingen
  - onbehandelde endometriumhyperplasie
  - (voorgeschiedenis van) veneuze trombo-embolieën (diepveneuze trombose, longembolie), trombofiele aandoening (zoals proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie), actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-

- embolische aandoening (angina pectoris, myocardinfarct)
  - acute leveraandoening, leverfunctiestoornis
  - acute porfyrie
  - Vaginaal estr(ad)iol kan vooral lokale bijwerkingen geven, zoals jeuk, een branderig gevoel en fluor vaginalis.
  - Evalueer ten minste jaarlijks en overweeg in overleg met de patiënt de behandeling te stoppen.
- Zelfbehandeling**
- Behandeling vindt bij voorkeur plaats na adequate diagnostiek middels een urinestick en zo nodig dipslide of sediment. Soms stuit dit echter op praktische bezwaren (bijvoorbeeld in het weekend of op vakantie).
  - Zelfbehandeling is in dat geval een optie indien urineweginfecties eerder geobjectiveerd zijn en patiënte deze duidelijk herkent.
  - Bespreek de mogelijkheid van een afwachtend beleid (ruim drinken en zo nodig pijnstilling).
  - Geef daarnaast een recept mee voor een 5-daagse kuur nitrofurantoïne (2 dd 100 mg met gereguleerde afgifte of 4 dd 50 mg) of een eenmalige gift fosfomycine 3 gram (indien gewicht < 50 kg 2 gram), waarmee de vrouw kan starten wanneer zich herkenbare tekenen van een infectie voordoen, eventueel na initieel behandeling met alleen pijnstilling.
    - Contra-indicaties voor gebruik van nitrofurantoïne zijn onder andere ernstige nierfunctiestoornissen (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en G6PD-deficiëntie.
  - Geef vrouwen die borstvoeding geven bij voorkeur geen fosfomycine. Indien er toch een indicatie bestaat voor het gebruik van fosfomycine, is dit waarschijnlijk wel veilig, maar dient de borstvoeding 24 uur onderbroken te worden door wel te kolven maar de gekolfde melk niet te gebruiken.
  - Instrueer patiënte contact op te nemen als verbetering uitblijft, bij een afwijkend beloop of bij frequente recidieven.

## 6.2 Wat is de plaats van antibiotische profylaxe bij recidiverende urineweginfecties?

### Overgenomen uit de NHG-Standaard Urineweginfecties (versie 5.0, april 2020):

#### **Antibioticumprofylaxe**

- Antibioticumprofylaxe beperkt het aantal recidieven.
- Langdurig gebruik van antibiotica werkt antibioticaresistentie in de hand, mede door selectie van resistente bacteriën.
- Informeer de patiënt over zeldzame, maar ernstige bijwerkingen die bij langdurig gebruik (met name > 6-12 maanden) van nitrofurantoïne kunnen optreden. Dit betreft een – soms irreversibele – polyneuropathie, waarvan paresthesieën een 1e symptoom zijn, en het pulmonair syndroom, met kortademigheid en prikkelhoest als klachten (en dat kan leiden tot irreversibele fibrose).
- Kies, indien er een indicatie is voor antibiotische profylaxe, bij voorkeur voor postcoïtumprofylaxe in plaats van continue profylaxe, gezien het lagere risico op resistentieontwikkeling en bijwerkingen, bij gelijke effectiviteit.
- Baseer de keuze voor het antibioticum mede op eerdere kweekresultaten (arbitrair: tot 1 jaar terug).
- Kies bij antibiotische profylaxe voor:

- 1e keuze: postcoïtumprohylaxe (off-label gebruik); nitrofurantoïne (50 tot 100 mg) of trimethoprim 100 mg, in te nemen binnen 2 uur na iedere coïtus, maximaal 1 dd.
- 2e keuze: continue antibioticumprohylaxe; nitrofurantoïne (50 tot 100 mg) of trimethoprim (100 mg), dagelijks in te nemen voor de nacht.
- Contra-indicaties voor gebruik van nitrofurantoïne zijn onder andere ernstige nierfunctiestoornissen (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en G6PD-deficiëntie.
- Contra-indicaties voor gebruik van trimethoprim zijn onder andere ernstige lever- en nierfunctiestoornissen, ernstige afwijkingen in het bloedbeeld, acute porfyrie en methotrexaatgebruik.
- De optimale duur van antibiotische profylaxe is onbekend. Staak de medicatie na 6 maanden tot maximaal 1 jaar in verband met de toename van het risico op bijwerkingen (met name hepatotoxiciteit en pulmonaire fibrose) en resistentieontwikkeling bij langdurig gebruik.

#### **Cystitis onder antibioticumprohylaxe**

- Instrueer de patiënte om de urine te laten controleren indien er tekenen van een urineweginfectie zijn.
- Stop antibiotische profylaxe indien een cystitis onder antibiotische profylaxe optreedt, en behandel de urineweginfectie met een ander antibioticum (nitrofurantoïne, fosfomycine of trimethoprim; zie voor de dosering onder Cystitis bij gezonde, niet-zwangere vrouwen.
- Stuur verse urine of een dipslide naar een laboratorium voor kweek en resistentiebepaling voor start van de behandeling.

#### **Controle bij cystitis onder antibiotische profylaxe**

- Controle van de urine is niet nodig indien de klachten na de kuur verdwijnen.
- Overweeg na afloop van de cystitis een ander middel als profylaxe, afhankelijk van het resistentiepatroon, of stop de antibiotische profylaxe geheel.
- Verricht, wanneer de klachten 24 tot 48 uur na afloop van de antibioticumkuur niet duidelijk zijn afgenomen, opnieuw urineonderzoek en verstrek, indien aangewezen, een alternatief middel.
- Pas, indien tijdens de antibioticumkuur tekenen van weefselinvasie ontstaan, de antibiotische behandeling aan op geleide van de kweekuitslag.

### 6.3 Wat is de plaats van blaasspoelingen bij recidiverende urineweginfecties?

*Bij patiënten met recidiverende urineweginfecties die geen verblijfskatheter hebben en waarbij geen orale behandelopties meer zijn*

- Bespreek met de patiënt de keuze om wel of niet de blaas preventief te spoelen (gezamenlijke besluitvorming).

*Wanneer gekozen wordt voor profylactische blaasspoelingen*

- De voorkeur gaat uit naar niet-antibiotische blaasspoelingen, i.e. met hyaluronzuur en/of chondroitinesulfaat.
- Het alternatief is antibiotische blaasspoelingen (aminoglycosiden).
- Informeer de patiënt over potentiële nadelen van:
  - (zelf)katheterisatie
  - blaasspoeling met hyaluronzuur en/of chondroitinesulfaat, zoals de kosten (niet vergoed) en het beperkte wetenschappelijke bewijs.



- blaasspoeling met antibiotica, zoals het beperkte wetenschappelijke bewijs, de frequentie van toediening, het off-label gebruik, het effect op de toename van resistentie op maatschappelijk niveau (niet individueel).

## Hoofdstuk 7 Antibioticaprofylaxe bij (specifieke) urologische ingrepen

### 7.1 Hoe om te gaan met antibioticaprofylaxe bij een urologische ingreep?

#### Overgenomen uit de SWAB-richtlijn "Perioperatieve antibiotische profylaxe 2017":

##### *Cystoscopie en urodynamisch onderzoek*

- Geen profylaxe geïndiceerd.

##### *Transurethrale resectie van een blaastumor (TURT/TURB)*

- Geen profylaxe, echter: antibiotische profylaxe met een 2e generatie cefalosporine of een fluoroquinolon kan worden overwogen bij grote tumoren, meerdere tumoren en necrotische tumoren.

##### *Ureterorenoscopie (URS), percutane nefrolithotripsie (PNL)*

- Bij URS en PNL wordt een eenmalige dosering van 2e generatie cefalosporine of een fluoroquinolon geadviseerd.

##### *Prostaatbiopsie*

- Zie uitgangsvraag §7.2 'Wat is het optimale orale antibioticum als profylaxe bij transrectale prostaatbiopsie?'.

##### *TURP*

- Eenmalige dosering 2e generatie cefalosporine of fluoroquinolon.
- Bij kolonisatie van de urine met een micro-organisme dat resistent is voor bovengenoemde middelen moet worden overlegd met een arts-microbioloog.

##### *Open/laparoscopische ingrepen zonder opening van de urinewegen (incl. nefrectomie)*

- Geen profylaxe geïndiceerd, tenzij inbrengen prothesen/kunststofmateriaal.

##### *Open/laparoscopische ingrepen met opening van de urinewegen, en bij inbrengen prothesen (penis, sfincter, testis)*

- Eenmalige dosering van een 2e generatie cefalosporine. Bij gebruik darmweefsel: ook eenmalige dosering metronidazol.
- Bij kolonisatie met een micro-organisme dat resistent is voor bovengenoemde middelen moet worden overlegd met een arts-microbioloog.

### 7.2 Wat is het optimale orale antibioticum als profylaxe bij transrectale prostaatbiopsie?

- Geef altijd eenmalige antibioticum profylaxe bij transrectale prostaatbiopsie.
- Overweeg het antibiogram van een rectale kweek als leidraad te houden voor de antibiotische profylaxe.
- Geef een fluoroquinolon als profylaxe indien het antibiogram van een rectale kweek niet beschikbaar is.

*In het geval van een rectale kweek:*

- Kies bij aanwezigheid van voor fluorquinolonen resistente Enterobacteriaceae een alternatief antibioticum op basis van het antibiogram. Kies dan bij voorkeur cotrimoxazol.

### 7.3 Wat is het perioperatieve antibioticabeleid bij patiënten met een asymptomatische bacteriurie die een ingreep aan de urinewegen ondergaan?

#### *Patiënten die een urologische ingreep ondergaan waarvoor profylaxe is geïndiceerd*

- Neem preoperatief een urine af voor kweek bij aanwezigheid van risicofactoren voor resistentie tegen de gangbare antibioticaprofylaxe. Risicofactoren zijn:
  - afgelopen 6 maanden behandeld met antibiotica;
  - het hebben van een transurethrale of suprapubische blaaskatheter;
  - stenen in de urinewegen;
  - een eerder bewezen resistentie voor de standaard antibioticaprofylaxe in voorgaande urinekweken.
- Overweeg bij patiënten met een asymptomatische bacteriurie een eenmalige antibioticaprofylaxe in plaats van perioperatieve antibiotische behandeling.
- Overweeg als standaard antibioticaprofylaxe een 2e generatie cefalosporine (intraveneus) of een fluoroquinolon (oraal). In geval van resistentie tegen gangbare antibioticaprofylaxe moet een keuze gemaakt worden aan de hand van het antibiogram.

### 7.4 Hoe dient te worden omgegaan met antibioticaprofylaxe bij een specifieke urologische ingreep: JJ-katheter en nefrostomie katheter?

- Bespreek met de patiënt de voor- en nadelen van een nefrostomie- en JJ-katheter en komen samen tot een beslissing (shared decision making).

#### *Plaatsen JJ-katheter*

- Geef bij voorkeur een eenmalige gift antibiotica profylaxe bij het plaatsen van een JJ-katheter.

#### *Plaatsen nefrostomie-katheter*

- Geef bij voorkeur bij het plaatsen van een nefrostomie-katheter geen antibioticaprofylaxe, tenzij sprake is van obstructie door urolithiasis. In dat geval volstaat een eenmalige gift antibiotica profylaxe.

#### *Wisselen JJ-katheter*

- Geef bij voorkeur bij het wisselen van een JJ-katheter een eenmalige gift antibiotica profylaxe.

#### *Wisselen nefrostomie-katheter*

- Geef bij voorkeur bij het wisselen van een nefrostomie-katheter geen antibioticaprofylaxe.
- Overweeg bij patiënten met risicofactoren, zoals immuun-gecompromiteerde patiënten, kwetsbare ouderen of vanwege de complexiteit van de procedure (een te verwachten lastige procedure), wel antibioticaprofylaxe te geven.

#### *JJ-katheter of nefrostomie-katheter in situ*

- Geef bij patiënten met een JJ-katheter of nefrostomie-katheter in situ geen onderhoudsdosering antibiotica.

*Verwijderen van JJ-katheter of nefrostomie-katheter*

- Geef bij patiënten bij wie een JJ-katheter of nefrostomie-katheter verwijderd wordt geen antibiotica profylaxe.
- Overweeg bij patiënten met risicofactoren, zoals immuun-gecompromiteerde patiënten, kwetsbare ouderen of inadequate afvoer van de urine, wel antibiotica profylaxe te geven.

*Keuze antibiotica profylaxe bij plaatsing of wissel van een JJ-katheter en nefrostomie-katheter*

- Pas de keuze van de antibiotica profylaxe aan bij bekende resistentie in de afgelopen 6 maanden.
- Geef gerichte antibiotica profylaxe op basis van het antibiogram indien een recente urinekweek met antibiogram beschikbaar is.
- Indien geen recente kweek met antibiogram beschikbaar is, geef
  - indien voor intraveneuze profylaxe wordt gekozen, een tweede generatie cefalosporine, of
  - indien voor orale profylaxe gekozen wordt, een fluoroquinolon op voorwaarde dat er geen recente behandeling met een fluoroquinolon heeft plaatsgevonden.

## Hoofdstuk 8 Katheters

### 8.1 Wat is het beleid rond blaaskatheters en antibiotica?

**Overgenomen uit de SWAB guidelines for antimicrobial therapy of urinary tract infections in adults (2020)**

IS SYSTEMIC ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS NECESSARY IN PATIENTS WITH A URINARY CATHETER?

- It is not recommended to prescribe antibiotic prophylaxis in patients with short-term or long-term urinary catheters, or in those who catheterize themselves intermittently over prolonged periods.
- There is no need to screen for bacteriuria in patients with short- or long-term urinary catheters, or in those who catheterize themselves intermittently over prolonged periods.

IS ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS INDICATED AT THE TIME OF CATHETER PLACEMENT, REPLACEMENT OR REMOVAL?

- In patients with either short- or long term urinary catheters, prophylactic systemic or local antimicrobials should not be administered routinely at the time of catheter placement, replacement or removal.

WHAT IS THE OPTIMAL MANAGEMENT IN PATIENTS WITH A CA-UTI?

- When the patient with a catheter has only local symptoms and has no signs of a systemic infection, it is recommended to wait for the results of the cultures.
- If there is a systemic infection, the patient should be treated as described in the General section for patients with a complicated UTI.
- A patient who has had an indwelling catheter for a prolonged period or was catheterized intermittently must be treated empirically with a regimen including an

aminoglycoside, to cover less common uropathogens such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., *Providencia* spp., and *Acinetobacter* spp.

- For patients with a urinary catheter in place for at least 10 days the best empirical treatment which covers enterococci is the combination of co-amoxiclav with an aminoglycoside. Excluding enterococci makes a third-generation cephalosporin with an aminoglycoside the most adequate recommendation.
- If an indwelling catheter has been in place for more than 2 weeks at the onset of CA-UTI and cannot be removed, the catheter should be replaced to hasten resolution of symptoms and to reduce the risk of subsequent CA-bacteriuria and CA-UTI.

#### WHAT ARE THE APPROPRIATE TREATMENT DURATIONS FOR PATIENTS WITH CA-UTI?

- See general treatment guidelines for the treatment duration of CA-UTI with systemic symptoms.
- A 5-day antimicrobial regimen may be considered for women who develop a CA-UTI without upper tract and systemic symptoms.

### **Hoofdstuk 9 Organisatie van zorg**

9.1 Wat moet minimaal in een aanvraag voor microbiologisch urineonderzoek staan en welke informatie koppelt het microbiologisch laboratorium minimaal terug?

#### Aanvraag voor bacteriologisch onderzoek urine

- Bewaar urine na afname in de koelkast.
- Lever urine bij voorkeur binnen 24 uur na afname in, uiterlijk binnen 48 uur na afname bij het laboratorium.
- Neem katheter urine niet af uit een katheterzak, maar uit de katheterslang.
- De clinicus vermeldt altijd de volgende gegevens:
  - afnamedatum
  - wijze van afname:
    - spontane urine (gewassen midstream)
    - catheter a demeure
    - eenmalige katheterisatie
    - nefrostomiekatheter
    - anders (blaaspunctie, pouch, etc.)
  - klinische gegevens:
    - koorts of andere tekenen van weefselinvasie
    - lokale symptomen
    - het behoren tot een risicogroep
    - gebruik van antibiotica 48 uur voor de urineafname

#### Verslag bacteriologisch onderzoek urine

- Het onderzoeksrapport bevat minimaal de volgende informatie:
  - in welk kiemgetal elk gekweekt pathogeen micro-organisme voorkomt
  - het antibiogram
  - eventuele verdenking op contaminatie van de urine
  - indien er sprake is van meerdere pathogenen, zo mogelijk ook een antibiotische optie voor monotherapie
  - contactgegevens van de arts-microbioloog voor eventueel intercollegiaal overleg.

## Hoofdstuk 1 Algemene inleiding

### 1.1 Aanleiding voor revisie van de richtlijn

Urinerweginfecties komen in de urologische praktijk veel voor. Vanwege de toename van antibioticaresistentie, het frequente voorkomen van urinerweginfecties en de daarmee gepaarde ziektelast en de kosten van diagnostiek en behandeling is het nodig hierover een landelijke afstemming van beleid te hebben.

De huidige NVU richtlijn *Bacteriële urinerweginfecties bij adolescenten en volwassenen* dateert uit 2009. Er zijn diverse knelpunten en ontwikkelingen die een herziening nodig maken. Voorts zijn er diverse landelijke richtlijnen over dit onderwerp vanuit verschillende invalshoeken (huisartsgeneeskunde, kindergeneeskunde, ouderenzorg, SWAB, SOA-zorg), waarbij bij alle medische professionals de wens bestond deze richtlijnen te actualiseren. Hierbij zijn de diverse richtlijnen goed op elkaar afgestemd, zodat tegenstrijdigheden en overlap geminimaliseerd konden worden.

### 1.2 Doel van de richtlijn

Het doel van de revisie is het ontwikkelen van een up-to-date multidisciplinaire richtlijn voor volwassen patiënten met een urinerweginfectie om daarmee de zorg voor deze patiënten in Nederland te optimaliseren.

### 1.3 Afbakening van de richtlijn

De richtlijn richt zich op alle poliklinische en klinische volwassen patiënten met klachten van, verdenking op of met verhoogd risico op een infectie van de urinewegen, prostaat, testis en/of epididymis die een uroloog of een andere medisch specialist in tweede lijn consulteren. Alle aanbevelingen gelden ook voor kwetsbare ouderen, tenzij anders aangegeven.

Deze richtlijn gaat niet over:

- kinderen en adolescenten (zie richtlijn Kindergeneeskunde)
- zwangeren (zie richtlijn NVOG)
- seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA's) (zie richtlijn SOA)
- mycobacteriën
- patiënten met een niertransplantatie
- interstitiële cystitis (zie NVU Leidraad Blaaspijnsyndroom)
- chronische niet-bacteriële prostatitis (zie richtlijn EAU Chronic pelvic pain)

Bij het opstellen van de richtlijn is naar aanverwante richtlijnen gekeken en gepoogd daarop aan te sluiten. Vanwege andere doelgroepen, anders benoemde knelpunten, andere wegging van literatuur of andere criteria voor beoordeling, bleken tegenstrijdigheden echter soms onvermijdelijk.

Het betreft hier de volgende aanverwante richtlijnen:

- Seksueel overdraagbare aandoeningen - Multidisciplinaire Richtlijn (herziening 2019)
- NVK-Richtlijn urinerweginfecties bij kinderen (2018);
- NHG-standaard Urinerweginfecties (2019);
- Antimicrobiële therapie bij gecompliceerde urinerweginfecties (SWAB; revisie volgens planning begin 2020);
- VERENSO-urinerweginfecties bij kwetsbare ouderen (2018)

- EAU-richtlijn (2019);
- NVOG-richtlijnen urineweginfecties in de zwangerschap (2011)

#### 1.4 Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor volwassen patiënten met urineweginfecties in de tweede lijn, zoals urologen, internisten, klinisch geriaters, en artsen-microbiologen. Voor patiënten is een aparte patiëntenversie geschreven en deze is te vinden op de Richtlijndatabase.

#### 1.5 Definities en begrippen

<b>Antibiotica profylaxe</b>	Een antibioticumgift ter voorkoming van een infectie bij een ingreep of instrumentatie van de urinewegen, in principe eenmalig. Om verwarring met een 24-uurs dosering of onderhoudsdosering te voorkomen heeft de werkgroep ervoor gekozen in de tekst de eenmaligheid te benadrukken door de term ‘eenmalig antibiotica profylaxe’ te gebruiken.
<b>Asymptomatische bacteriurie</b>	Aantoonbare bacteriën in de urine zonder klachten.
<b>Chronische urineweginfectie</b>	Persisterende infectie met hetzelfde micro-organisme.
<b>Gecompliceerde* urineweginfectie</b>	Alle urineweginfecties die niet ongecompliceerd zijn worden beschouwd als gecompliceerde urineweginfecties.
<b>Gezamenlijke besluitvorming (Shared decision making)</b>	Het proces van medische besluitvorming waarbij arts en patiënt samen tot een beleid komen dat het beste bij de patiënt past.
<b>Informed consent</b>	De arts informeert de patiënt op een begrijpelijke en zo volledig mogelijke wijze over de voorgestelde behandeling. Voor details zie KNMG richtlijn.
<b>Klinische tekenen van weefselinvasie</b>	Tekenen van weefselinvasie kunnen zijn: <ul style="list-style-type: none"> <li>- koorts</li> <li>- (koude-) rillingen</li> <li>- algemeen ziek zijn</li> <li>- acuut ontstane flankpijn / perineumpijn / acute scrotale pijn</li> <li>- delier</li> </ul>
<b>Kwetsbare ouderen</b>	Onder kwetsbaarheid bij ouderen wordt verstaan ‘het afnemen van reserve en belastbaarheid door een opeenstapeling van tekorten op meerdere domeinen’. Kwetsbare ouderen hebben een verhoogd risico op negatieve gezondheidsuitkomsten, zoals valincidenten, delier of functionele beperkingen, aspecifieke ziekteverschijnselen als extreme vermoeidheid of onverklaard gewichtsverlies, veelvuldig voorkomende infecties, postoperatieve complicaties en sterfte.
<b>Mengflora</b>	Aanwezigheid van meer dan twee soorten soorten bacteriën, waaronder potentiële uropathogenen.
<b>Ongecompliceerde urineweginfectie*</b>	Een ongecompliceerde urineweginfectie is een cystitis bij een niet-zwangere vrouw die <ul style="list-style-type: none"> <li>- niet immuun gecompromitteerd is</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- geen anatomische en functionele afwijkingen aan de tractus urogenitalis heeft</li> <li>- geen klinische tekenen van weefselinvasie heeft (koorts, rillingen, algemeen ziek zijn, flankpijn, delier)</li> </ul>
<b>Recidiverende urineweginfectie</b>	Ten minste twee infecties per half jaar of drie infecties per jaar. Deze hoeven niet door hetzelfde micro-organisme te zijn veroorzaakt.
<b>Urineweginfectie</b>	Door micro-organismen geïnduceerde ontstekingsreactie van nier, pyelum, ureter, blaas, urethra, prostaat, testes en/of epididymis.

*\* Definitie (on)gecompliceerde infecties:*

De hier gehanteerde definitie komt overeen met die in de richtlijn van de SWAB.

Urineweginfecties worden onderverdeeld in cystitis en urineweginfecties met tekenen van weefselinvasie, daarna volgt onderscheid op basis van patiëntkarakteristieken, zoals leeftijd en het al dan niet behoren tot een risicogroep.

Cystitis:

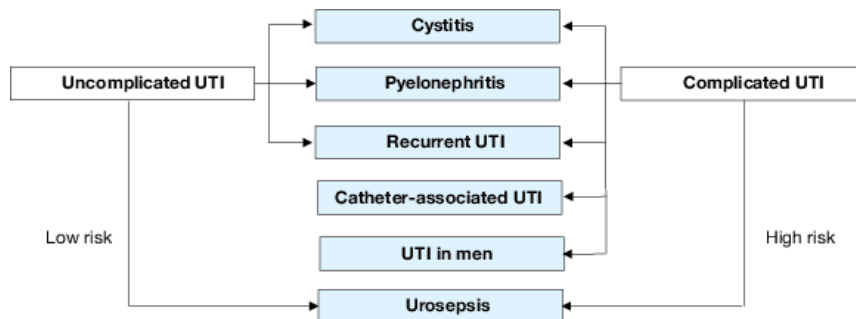
- Cystitis bij gezonde, niet-zwangere vrouwen (vanaf 12 jaar en ouder)
- Cystitis bij patiënten vanaf 12 jaar en ouder met een verhoogd risico op een gecompliceerd beloop. Deze 'risicogroepen' zijn:
  - o patiënten met diabetes mellitus of verminderde weerstand
  - o patiënten met afwijkingen aan de nieren of urinewegen
  - o patiënten met neurologische blaasstoornissen
  - o zwangeren
  - o mannen
- Cystitis bij kinderen jonger dan 12 jaar

Urineweginfectie met tekenen van weefselinvasie:

- Urineweginfectie met tekenen van weefselinvasie bij vrouwen
- Urineweginfectie met tekenen van weefselinvasie bij mannen
- Urineweginfectie bij patiënten met een verblijfskatheter
- Urineweginfectie met tekenen van weefselinvasie bij kinderen jonger dan 12 jaar

De termen (on)gecompliceerd sluiten aan bij internationale terminologie, hoewel er ook internationaal accentverschillen zijn in de definities. Om die reden is aan deze indeling vastgehouden. De groep gecompliceerde urineweginfecties is een heterogene groep.

De EAU guideline Urological Infections (2019) hanteert deze indeling:



Het belang van het onderscheid ligt in de consequenties voor het beleid. Een gecompliceerde urineweginfectie moet in het algemeen langduriger dan een ongecompliceerde urineweginfectie worden behandeld alsook met antibiotica met voldoende weefselpenetratie. De terminologie 'gecompliceerd' is vaak wat verwarrend: niet zozeer de infectie is gecompliceerd, maar meestal de patiënt, d.w.z. er zijn complicerende factoren: factoren die de kans op falen van de therapie vergroten.

Daarnaast is er verwarring doordat er niet altijd eenduidigheid is over de definitie van (on)gecompliceerd. In de literatuur zijn er meldingen van ongecompliceerde urineweginfecties bij mannen of ongecompliceerde pyelonefritis, waarmee echter bedoeld wordt dat er geen anatomische of functionele stoornissen zijn. Dat laat onverlet dat in die patiëntengroepen de geadviseerde behandelingsduur langer is dan bij een simpele cystitis bij vrouwen.

Anders dan de ongecompliceerde urineweginfecties, zijn de gecompliceerde urineweginfecties dus een heterogene groep met verschillen in duur en aard van de behandeling.

Om weg te blijven van deze verwarrende termen van al of niet gecompliceerd wordt in de kindergeneeskundige richtlijn gesproken van een urineweginfectie met of zonder koorts, en bij Verenso en het Nederlands Huisartsen Genootschap van een urineweginfectie met of zonder tekenen van weefselinvasie, waarmee onder meer koorts wordt bedoeld.

#### Referentielijst

G. Bonkat (Chair), R.R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner  
 Guidelines Associates: T. Mezei, A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapillay EAU guidelines for Urological Infections, 2019. [uroweb.org/guideline/urological-infections](http://uroweb.org/guideline/urological-infections)



## Hoofdstuk 2 Methodiek richtlijnontwikkeling

### 2.1 Geldigheid

Uiterlijk in 2024 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Urologie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De Nederlandse Vereniging voor Urologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

### 2.2 Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door J.J.A. de Beer, zelfstandig richtlijnmethodoloog en B.S. Niël-Weise, zelfstandig richtlijnmethodoloog, en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

### 2.3 Doel en doelgroep

#### Doel

Het doel van de revisie is het ontwikkelen van een up-to-date multidisciplinaire richtlijn voor volwassen patiënten met een urineweginfectie om daarmee de zorg voor deze patiënten in Nederland te optimaliseren.

#### Doelgroep

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor volwassen patiënten met urineweginfecties in de tweede lijn, zoals urologen, internisten, klinisch geriaters, en artsen-microbioloog. Voor patiënten is aparte informatie beschikbaar.

### 2.4 Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2018 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor volwassen patiënten met urineweginfecties in de tweede lijn (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende 2 jaar aan de totstandkoming van de richtlijn.

De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

#### Werkgroep:

- Dr. E.P. van Haarst (voorzitter), uroloog, OLVG, Amsterdam; NVU
- Mw. drs. A.M.J. Bootsma, uroloog, Treant zorggroep, Emmen; NVU
- Dr. F.H. Jansen, uroloog, Tegooi Ziekenhuis, Hilversum; NVU
- Dr. E.L. Koldewijn, uroloog, Catharina ziekenhuis, Eindhoven; NVU
- Mw. drs. L.C. Gerbrandy-Schreuders, uroloog, Amsterdam UMC & Bergman Clinics Vrouwenzorg, Amsterdam; NVU

- Mw. dr. B.M.A. Schout, uroloog, Alrijne ziekenhuis, Leiden/Leiderdorp; NVU
- Drs. O.J.D. Snieders, uroloog, St. Antonius Ziekenhuis/ Diakonessenhuis, Utrecht; NVU
- Dr. G.J. van der Wielen, uroloog, Haaglanden MC, Den Haag; NVU
- Dr. A.P. van Dam, arts-microbioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam; NVMM
- Mw. dr. M.C. Faes, klinisch geriater, Amphia Ziekenhuis, Breda; NVKG
- Mw. dr. J.E. Stalenhoef, internist-infectioloog, OLVG, Amsterdam; NIV
- Mw. dr. T.N. Platteel, huisarts, Nijmegen; NHG
- Mw. K. Spijkers; Patiëntenfederatie Nederland

#### Meelezer

- Prof. dr. J.P. Roovers, Amsterdam UMC & Bergman Clinics Vrouwenzorg, Amsterdam; NVOG

#### Met ondersteuning van:

- Mw. drs. B.S. Niël-Weise, arts-microbioloog (n.p.), zelfstandig richtlijnmethodoloog, Deventer
- Dr. ir. J.J.A. de Beer, zelfstandig richtlijnmethodoloog, Utrecht
- Mw. drs. H. Deurenberg, SIROSS, informatiespecialist, Oss

## Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhouden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen d.m.v. reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek, en belangen door kennisvalorisatie. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij de Nederlandse Vereniging voor Urologie, een overzicht vindt u hieronder:

<i>Werkgroeplid</i>	<i>Functie</i>	<i>Nevenfuncties</i>	<i>Persoonlijke financiële belangen</i>	<i>Persoonlijke relaties</i>	<i>Extern gefinancierd onderzoek</i>	<i>Intellectuele belangen en reputatie</i>	<i>Overige belangen</i>
Ernst van Haarst	uroloog	geen	nee	nee	nee	nee	nee
Flip Jansen	uroloog	geen	nee	nee	nee	nee	nee
Evert Koldewijn	uroloog	geen	nee	nee	nee	nee	nee
Lara Gerbrandy-Schreuders	uroloog	- bestuurslid Stichting Tweega Medica (onbetaald)	nee	nee	nee	nee	nee
Barbara Schout	uroloog	- bestuurslid SWEN - medeoprichter SENN (steen expertise netwerk Nederland)	nee	nee	Ik probeer financiën te werven voor onderzoek naar urinesteenbehandelingen. Vooralsnog nog niets hiervan kunnen regelen. Dit heeft geen conflict met de richtlijn urineweginfecties.	nee	nee
Jikke Bootsma	uroloog	geen	nee	nee	nee	nee	nee
Gerard van der Wielen	uroloog	geen	nee	nee	nee	nee	nee
Okke Snieders	uroloog	geen	nee	nee	nee	nee	nee
A.P. van Dam	arts-microbioloog	- lid NHG-werkgroep PID	nee	nee	Onderzoek naar de waarde van	Zowel ikzelf als de organisaties waar ik	nee

		(onbetaald) - lid hoofdrederactieraad Tijdschrift voor infectieziekten (onbetaald)			diagnostiek op Mycoplasma genitalium, gefinancierd door GGD Amsterdam en door de firma Hologic (in de vorm van testkits). Het betreffende onderzoek gaat niet over urinegeweginfecties.	voor werk zullen gebaat zijn bij een succesvol en inhoudelijk goed advies. Dit is onafhankelijk van bepaalde specifieke uitkomsten van het advies.	
Janneke Stalenhoef	internist- infectioloog	geen	geen	geen	geen	Ik werk aan onderzoek op het gebied van urinegeweginfecties (pyelonefritis en recidiverende urinegeweginfecties), maar zie zelf geen intellectueel gewin of erkenning bij deelname aan deze commissie.	geen
Tamara Platteel	huisarts (o.a. weten- schappelijk medewerker NHG)	- lid regionaal coördinatieteam Gelders antibiotica- resistentie- en infectiepreventie etwerk	geen	geen	geen	geen	geen
Klaartje Spijkers	senior projectmanager Patiëntenfederatie Nederland	- commissielid van programma's infectieziekten en vroegtijdige opsporing ZonMW (op eigen titel, met vergoeding die ten goede komt van de Patiëntenfederati	nee	nee	nee	Voorzitter van Stichting Samen voor Duchenne	nee

		e)					
Miriam Faes	klinisch geriater	geen	geen	geen	geen	geen	geen

## **2.5 Inbreng patiëntenperspectief**

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door in de voorbereidende fase de Patiëntenfederatie Nederland te vragen om schriftelijke input omtrent knelpunten en aandachtspunten. Patiënten werden tevens in de werkgroep vertegenwoordigd door een afgevaardigde van de Patiëntenfederatie Nederland. Ook tijdens de commentaarfase is de Patiëntenfederatie Nederland gevraagd om input.

## **2.6 Implementatie**

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren (zie implementatiehoofdstuk).

## **2.7 Werkwijze**

### **AGREE**

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit ([www.kwaliteitskoepel.nl](http://www.kwaliteitskoepel.nl)). Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II) ([www.agreecollaboration.org](http://www.agreecollaboration.org)), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is en op 'richtlijnen voor richtlijn' voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

### **Knelpuntenanalyse**

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur welke onderwerpen moesten worden herzien. Deze werden met de werkgroep besproken. Tevens werd aan de volgende organisaties gevraagd om knelpunten aan te dragen: het Zorginstituut Nederland, Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd, Patiëntenfederatie Nederland, Nederlands Huisartsen Genootschap, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, Verenso en Zorgverzekeraars Nederland.

Tegelijkertijd werd de herziening van de volgende richtlijn opgestart: NHG-Standaard Urineweginfecties; SWAB richtlijn antimicrobiële therapie bij gecompliceerde urineweginfecties; Richtlijn urineweginfecties bij kinderen (NVK). Welke onderwerpen/knelpunten in welke richtlijn geadresseerd werden, hebben de verschillende richtlijnwerkgroepen onderling afgestemd.

### **Uitgangsvragen en uitkomstmaten**

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep uitgangsvragen opgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant waren, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken.

Vanwege een beperking in financiering en tijd kon slechts een beperkt aantal knelpunten geanalyseerd worden. De werkgroep heeft een keuze gemaakt naar relevantie.

### **Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur**

Er werd eerst oriënterend gezocht naar relevante buitenlandse richtlijnen en naar systematische reviews. Voor (internationale) richtlijnen is gezocht in de databases van National guideline clearinghouse en Guidelines International Network. Voor bestaande systematische reviews is gezocht in de databases Ovid Medline en Embase (zie bijlage 1).

Vervolgens werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische

databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroep leden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in het hoofdstuk van desbetreffende uitgangsvraag.

#### **Kwaliteitsbeoordeling individuele studies**

Individuele studies werden systematisch beoordeeld op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de methodologische checklijsten.

#### **Samenvatten van de literatuur**

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij voldoende overeenkomsten tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

#### **Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs**

De kwaliteit van bewijs ('quality of evidence') werd beoordeeld met behulp van GRADE (Guyatt et al., 2008). GRADE is een methode die per uitkomstmaat van een interventie, of voor een risico- of prognostische factor, een gradering aan de kwaliteit van bewijs toekent op basis van de mate van vertrouwen in de schatting van de effectgrootte (tabel 1 en 2).

**Tabel 1 Indeling van de kwaliteit van bewijs volgens GRADE**

Hoog	Er is veel vertrouwen dat het werkelijke effect dicht in de buurt ligt van het geschatte effect.
Matig	Er is matig vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect, maar er is een mogelijkheid dat het hiervan substantieel afwijkt.
Laag	Er is beperkt vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillen van het geschatte effect.
Zeer laag	Er is weinig vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van het geschatte effect.

**Tabel 2 De kwaliteit van bewijs wordt bepaald op basis van de volgende criteria**

<b>Type bewijs</b>	<p><i>Voor studies over interventies:</i> RCT start in de categorie 'hoog'. Observationale studie start in de categorie 'laag'. Alle overige studietypen starten in de categorie 'zeer laag'.</p> <p><i>Voor studies over een risico- of prognostische factor:</i> Prospectieve of retrospectieve cohortstudie start in de categorie 'hoog'. Voor andere studieontwerpen wordt</p>
--------------------	--

	afgevalueerd via 'risk of bias'.	
<b>Afvalueeren</b>	'Risk of bias'	- 1 Ernstig - 2 Zeer ernstig
	Inconsistentie	- 1 Ernstig - 2 Zeer ernstig
	Indirect bewijs	- 1 Ernstig - 2 Zeer ernstig
	Onnauwkeurigheid	- 1 Ernstig - 2 Zeer ernstig
	Publicatiebias	- 1 Waarschijnlijk - 2 Zeer waarschijnlijk
	<b>Opvalueeren</b>	Groot effect
Dosis-respons relatie		+ 1 Bewijs voor gradiënt
Alleplausibele 'confounding'		+ 1 zou een effect kunnen reduceren + 1 zou een tegengesteld effect kunnen suggereren terwijl de resultaten geen effect laten zien.

#### Formuleren van de conclusies

Een conclusie verwijst niet naar één of meer artikelen, maar wordt getrokken op basis van alle studies samen (body of evidence).

#### Overwegingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn naast de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs over de gewenste en ongewenste effecten van een interventie, of over de effectgrootte van een risico- of prognostische factor, vaak ook nog andere factoren van belang (Alonso-Coello et al., 2016).

Genoemd kunnen worden:

- kosten,
- waarden, voorkeuren en ervaringen van patiënten en behandelaars met betrekking tot interventies en uitkomsten van zorg,
- balans van gewenste en ongewenste effecten van interventies ten opzichte van geen of andere interventies,
- aanvaardbaarheid van interventies,
- haalbaarheid van een aanbeveling.

Bij voorkeur wordt ook voor deze aspecten naar wetenschappelijk bewijs gezocht. De werkgroep die deze richtlijn heeft opgesteld, heeft hiervan afgezien omdat de hiervoor benodigde tijd in geen enkele verhouding zou staan tot de verwachte opbrengst. De werkgroep heeft, daar waar dit noodzakelijk werd geacht, op basis van eigen ervaring en expertise de hiervoor genoemde aspecten geïnventariseerd.

Deze aspecten worden besproken na de 'conclusie' onder het kopje 'overwegingen'.

#### Formuleren van aanbevelingen



De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beste beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. Dit is afhankelijk van het gewicht dat wordt toegekend aan kosten, gewenste of ongewenste effecten en andere onder de overwegingen genoemde factoren.

Toelichting ten aanzien van de term “overwegen”: gebruik van de term “overwegen” – in het Angelsaksische taalgebied doorgaans aangeduid met de term “consider” - in de aanbevelingen geeft aan dat onzekerheid bestaat over de balans van effectiviteit versus bijwerkingen/complicaties en behandellast van alternatieve [optie A versus optie B] diagnostische of therapeutische interventies, en/of onzekerheid bestaat over andere factoren die van invloed kunnen zijn op een aanbeveling, zoals de aanvaardbaarheid van alternatieve diagnostische of therapeutische interventies voor patiënten, behandelaars en andere belanghebbenden. In geval van aanbevelingen met daarin de term “overwegen” zal de aanbevolen optie lang niet op alle patiënten van toepassing zijn en zal voor een deel van de patiënten, mede afhankelijk van hun waarden en voorkeuren, een alternatieve behandeling (met inbegrip van niet-behandelen) eerder in aanmerking komen”.

#### **Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)**

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in hoofdstuk 9.

#### **Kennislacunes**

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Een overzicht van aanbevelingen voor nader/vervolg onderzoek staat in het hoofdstuk Kennislacunes.

#### **Commentaar- en autorisatiefase**

De conceptrichtlijn is aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor commentaar. Tevens is de richtlijn voorgelegd aan de organisaties die ook tijdens de knelpuntenanalyse betrokken waren. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

#### **Literatuurlijst**

- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089.
- Guyatt et al., 2008 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 336: 924-6.

Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von BÄK, KBV und AWMF Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren: 6. Qualitätsindikatoren für Nationale VersorgungsLeitlinien (2009).

## Bijlage 1 Zoekstrategie oriënterende search urineweginfecties

Database: MEDLINE <1946 to Present, updated daily>

Search Strategy:

---

```

1  exp Urinary Tract Infections/ (46538)
2  ((urin* adj3 infecti*) or bacteriurias?).tw. (44319)
3  ((urin* adj3 infecti*) or bacteriurias?).kf. (4423)
4  or/1-3 (67306)
5  4 (67306)
6  limit 5 to yr="2012 -Current" (13990)
7  guideline/ or practice guideline/ (31762)
8  consensus development conference/ or consensus development conference, nih/ (11571)
9  guidelin?.tw. (43330)
10 guidelin?.kf. (2215)
11 guidelin?.ti. (11951)
12 7 or 8 or 10 or 11 (51320)
13 6 and 12 (71)
14 (child??? or childhood or infant* or p?ediatr* or perinat* or neonat* or newborn* or infan* or boy? or girl? or kid? or
schoolage* or toddler?).tw. (2017354)
15 exp child/ or exp infant/ (2411204)
16 14 or 15 (3051557)
17 13 not 16 (48)
18 (dutch or german or french or english).la. (26319219)
19 17 and 18 (46)
20 "filter systematic reviews".ti. (0)
21 meta analysis.pt. (92131)
22 (meta-anal$ or metaanal$).af. (159931)
23 (quantitativ$ adj10 (review$ or overview$)).tw. (7461)
24 (systematic$ adj10 (review$ or overview$)).tw. (133603)
25 (methodologic$ adj10 (review$ or overview$)).tw. (9849)
26 (quantitativ$ adj10 (review$ or overview$)).kf. (37)
27 (systematic$ adj10 (review$ or overview$)).kf. (9957)
28 (methodologic$ adj10 (review$ or overview$)).kf. (43)
29 medline.tw. and review.pt. (70882)
30 (pooled adj3 analy*).tw. (15654)
31 (pooled adj3 analy*).kf. (158)
32 "cochrane$".fc_jour. (14538)
33 or/21-32 (284301)
34 6 and 33 (602)
35 (34 and 18) not (16 or 19) (446)
36 from 19 keep 1-46 (46)
37 from 35 keep 1 (1)
38 exp *Urinary Tract Infections/ (31581)
39 ((urin* adj3 infecti*) or bacteriurias?).ti. (17321)
40 3 or 38 or 39 (34526)
41 35 and 40 (136)
42 41 (136)
43 limit 42 to yr="2014 -Current" (99)
44 6 and 40 and 12 and 18 (41)= guidelines
45 6 and 40 and 33 and 18 (214)=systrev
46 45 not 16 (140)

```

Embase

Database: Embase <1974 to 2017 October 24>

Search Strategy:

---

```

1  exp urinary tract infection/ (97623)
2  ((urin* adj3 infecti*) or bacteriurias?).tw. (59442)
3  ((urin* adj3 infecti*) or bacteriurias?).kw. (7634)
4  or/1-3 (111002)
5  (dutch or german or french or english).la. (28633215)
6  4 and 5 (96284)

```

7 6 (96284)  
8 limit 7 to yr="2012 -Current" (37930)  
9 practice guideline/ (320850)  
10 guidelin?.ti. (15607)  
11 guidelin?.kw. (5997)  
12 9 or 10 or 11 (326342)  
13 8 and 12 (1163)  
14 exp \*urinary tract infection/ (39143)  
15 ((urin\* adj3 infect\*) or bacteriurias?).ti. (22009)  
16 3 or 14 or 15 (43352)  
17 13 and 16 (406)  
18 limit 17 to (adolescent <13 to 17 years> or adult <18 to 64 years> or aged <65+ years>) (108)  
19 limit 18 to embase (87)= guidelines  
20 "filter systematic reviews & meta-analyses Embase".ti. (0)  
21 meta analysis/ (135949)  
22 "systematic review"/ (153154)  
23 (meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (157718)  
24 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (152747)  
25 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw. (4026)  
26 (methodologic adj5 (overview? or review?)).tw. (335)  
27 (review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw. (20835)  
28 (pooled adj3 analy\$).tw. (21740)  
29 (extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw. (3028)  
30 (meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw. (1240418)  
31 review.pt. (2327314)  
32 30 and 31 (119046)  
33 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).kw. (18463)  
34 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).kw. (51)  
35 (pooled adj3 analy\$).kw. (384)  
36 or/21-29,32-35 (407829)  
37 5 and 16 and 36 (508)  
38 limit 37 to (embase and (adolescent <13 to 17 years> or adult <18 to 64 years> or aged <65+ years>)) (43)  
39 38 (43)  
40 limit 39 to yr="2012 -Current" (19)  
41 40 not 19 (18)= systrev

## Hoofdstuk 3 Diagnostiek

### Uitgangsvragen

- 3.1 Welke vragen moet men bij de anamnese minimaal stellen bij patiënten met verdenking op een urineweginfectie?
- 3.2 Welk lichamelijk onderzoek moet men minimaal uitvoeren bij patiënten met verdenking op een urineweginfectie?
- 3.3 Welk laboratoriumonderzoek moet men minimaal laten verrichten bij patiënten met verdenking op een urineweginfectie?
- 3.4 Welke aanvullende urologische diagnostiek moet men minimaal verrichten bij patiënten met een urineweginfectie?
- 3.5 Welke aanvullende radiologische diagnostiek moet men minimaal verrichten bij patiënten met verdenking op een urineweginfectie?

### 3.1 Welke vragen moet men bij de anamnese minimaal stellen bij patiënten met verdenking op een urineweginfectie?

#### Inleiding

Op zowel polikliniek als spoedeisende hulp en in de kliniek kan met een gerichte anamnese een urineweginfectie meer of minder waarschijnlijk worden gemaakt. En in geval er sprake is (of was) van een urineweginfectie, moet de anamnese bijdragen in het onderscheiden van locatie en ernst van de infectie en onderliggende of onderhoudende factoren.

#### Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

#### Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

#### Overwegingen

##### ➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing.

##### ➤ *Waarden en voorkeuren*

Niet van toepassing.

##### ➤ *Kosten en middelen*

Niet van toepassing.

##### ➤ *Professioneel perspectief*

Probeer helder te krijgen wat de zorgvraag is van de patiënt: wegnemen van zorgen over onderliggende pathologie, hulpvraag voor betere strategie of behandeling, en/of een vraag naar een onderliggende oorzaak.

De arts zal zich in zijn vragen ook moeten richten op onderliggende oorzaken en differentiaal diagnostische overwegingen. Ter beoordeling van de functie van de lage urinewegen is vooral

een obstructieve blaasontleding van belang, zoals bij mannen een prostaataandoening en bij zowel mannen als vrouwen een bekkenbodemdysfunctie.

De aanbevelingen m.b.t. de vragen hebben een hiërarchische opbouw.

#### *Cystitis*

Bij een cystitis zijn de volgende symptomen veel voorkomend, maar geen enkele hiervan is een voorwaarde: pijnlijke of branderige mictie en toegenomen mictiefrequentie met of zonder incontinentie. Pijn in de onderbuik en hematurie kunnen voorkomen, maar moeten nadrukkelijk bij kwetsbare ouderen niet als symptomen van urineweginfectie worden geduid. Omdat de meeste hoge urineweginfecties opstijgende infecties zijn, zijn er vaak tevoren of ten tijde van de infectie nog steeds symptomen als bij een cystitis.

#### *Tekenen van weefselinvasie*

Deze symptomen suggereren bacteriële weefselinvasie, wat voor de vaststelling van de ernst en aard van de urineweginfectie van belang is met het oog op keuzes in diagnostiek en behandeling. Bij ouderen kan een urineweginfectie zich ook uiten als een delier, soms zelfs als enige symptoom, maar kan pas aan een urineweginfectie worden toegeschreven als andere oorzaken zijn uitgesloten.

#### *Gecomplieerde urineweginfectie*

De belangrijkste factoren om een infectie te categoriseren als gecompliceerd zijn genoemd, maar de lijst is niet compleet. De lijst is in overeenstemming met internationale definities.

Niet alle factoren zullen a priori bekend zijn en zullen pas bij eventueel aanvullend onderzoek blijken. Anatomische afwijkingen bijvoorbeeld zijn soms al wel bekend bij de patiënt of zijn vindbaar in het medisch dossier. Bij vrouwen moet ook navraag worden gedaan of er een prolaps kan zijn.

#### *Recidiverende urineweginfecties*

De risicofactoren kunnen liggen in de anatomie, de functie van de urinewegen en/of in de leefstijl van patiënt. De anamnese zal zich vooral op die laatste moeten toespitsen.

##### Seksuele activiteit

Bij vrouwen is seksuele activiteit de belangrijkste risicofactor voor urineweginfecties. Het is dan niet alleen van belang of een patiënt seksueel actief is, maar ook hoe. De coïtusfrequentie, het hebben van een partner korter dan 1 jaar en het gebruik van spermicide gecoate condooms moeten worden nagevraagd. Spermicide gecoate condooms zijn toxisch voor de vaginale flora.

(Hooton et al., 1996; Scholes et al., 2005; Scholes et al., 2000; Fihn et al., 1998; Fihn et al., 1996; Foxman et al., 1995; Kunin et al., 1990; Foxman et al., 1990b; Remis et al., 1987; Strom et al., 1987; Nicolle et al., 1982; Handley et al., 2002; Hooton et al., 1994; Foxman et al., 2000).

##### Hormonale status

Voor postmenopauzale vrouwen geldt dat de afname van het oestrogeenniveau, met als gevolg vaginale atrofie en veranderingen in de vaginale flora, leidt tot een verhoogde kans op urineweginfecties. Verder zijn er aanwijzingen dat incontinentie en residu na mictie bijdragen aan een vergrote kans op recidiverende urineweginfecties onder postmenopauzale vrouwen (Cardozo et al., 2001; Perrotta et al., 2008).

##### Belaste familie

Er zijn aanwijzingen dat het hebben van vrouwelijke familieleden met urineweginfecties een risicofactor is. Behalve als een mogelijke duiding van een oorzaak zal dit geen consequenties hebben voor de diagnostiek of behandeling.

*Urethritis en/of epididymitis*

Bij mannen moet gevraagd worden naar branderigheid in de urethra of urethrale uitvloed, en naar scrotale pijn, zwelling en roodheid.

➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

Onderstaande aanbevelingen zijn haalbaar en aanvaardbaar voor de belangrijkste stakeholders omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Rationale van de aanbeveling(en)

Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen is het feit dat een gerichte anamnese naar klachten, tekenen van weefselinvasie en risicofactoren richting kan geven aan het nut en de noodzaak van aanvullend onderzoek, en de aard en duur van de therapie.

**Aanbevelingen****Anamnese, symptomen en tekenen**

- Vraag naar klachten die kunnen passen bij een cystitis:
  - pijnlijke of branderige mictie
  - toegenomen mictiefrequentie met of zonder incontinentie
  - pijn in de onderbuik
  - hematurie
- Vraag tevens naar tekenen van weefselinvasie:
  - koorts
  - (koude)-rillingen
  - algemeen ziek zijn
  - flankpijn
  - perineale of scrotale pijn
  - symptomen van een delier
- Ga na of de patiënt behoort tot een risicogroep die maakt dat er sprake is van een gecompliceerde urineweginfectie:
  - mannelijk geslacht
  - zwangerschap
  - afwijkingen van de nieren of urinewegen
  - neurologische blaasstoornissen
  - urinekatheter
  - afweerstoornis
  - diabetes mellitus
- Ga bij recidiverende urineweginfecties na of er risicofactoren zijn voor een infectie zoals:
  - seksuele activiteit
  - wijze van anticonceptie
  - hormonale status (menopauze)
  - familiale belasting
  - obstipatie.
- Bij een man met een urethritis en/of epididymitis is een seksuele anamnese obligaats.

## Literatuurlijst

- Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E, de Koning GH. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;12(1):15-20.
- Fihn SD, Boyko EJ, Chen CL, Normand EH, Yarbro P, Scholes D. Use of spermicide-coated condoms and other risk factors for urinary tract infection caused by *Staphylococcus saprophyticus*. *Arch Intern Med* 1998 Feb 9;158(3):281-7.
- Fihn SD, Boyko EJ, Normand EH, Chen CL, Grafton JR, Hunt M, et al. Association between use of spermicide-coated condoms and *Escherichia coli* urinary tract infection in young women. *Am J Epidemiol* 1996 Sep 1;144(5):512-20.
- Foxman B, Chi JW. Health behavior and urinary tract infection in college-aged women. *J Clin Epidemiol* 1990b;43(4):329-37.
- Foxman B, Geiger AM, Palin K, Gillespie B, Koopman JS. First-time urinary tract infection and sexual behavior. *Epidemiology* 1995 Mar;6(2):162-8.
- Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Zhang L, Palin K, Tallman P, et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol* 2000 Jun 15;151(12):1194-205.
- Handley MA, Reingold AL, Shiboski S, Padian NS. Incidence of acute urinary tract infection in young women and use of male condoms with and without nonoxynol-9 spermicides. *Epidemiology* 2002 Jul;13(4):431-6.
- Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Effects of recent sexual activity and use of a diaphragm on the vaginal microflora. *Clin Infect Dis* 1994 Aug;19(2):274-8.
- Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women [see comments]. *N Engl J Med* 1996 Aug 15;335(7):468-74.
- Kunin CM. Natural history of lower urinary tract infections. *Infection* 1990;18 Suppl 2:S44-S49.
- Nicolle LE, Harding GK, Preiksaitis J, Ronald AR. The association of urinary tract infection with sexual intercourse. *J Infect Dis* 1982 Nov;146(5):579-83.
- Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2).
- Remis RS, Gurwith MJ, Gurwith D, Hargrett-Bean NT, Layde PM. Risk factors for urinary tract infection. *Am J Epidemiol* 1987 Oct;126(4):685-94.
- Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Gupta K, Stapleton AE, Stamm WE. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Ann Intern Med* 2005 Jan 4;142(1):20-7.
- Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 2000 Oct;182(4):1177-82.
- Strom BL, Collins M, West SL, Kreisberg J, Weller S. Sexual activity, contraceptive use, and other risk factors for symptomatic and asymptomatic bacteriuria. A case-control study. *Ann Intern Med* 1987 Dec;107(6):816-23.



### 3.2 Welk lichamelijk onderzoek moet men minimaal uitvoeren bij patiënten met verdenking op een urineweginfectie?

#### Inleiding

Er is geen literatuur beschikbaar over welk lichamelijk onderzoek er minimaal gedaan moet worden bij patiënten met een urineweginfectie. Pragmatisch gezien lijkt het lichamelijk onderzoek met name van belang bij infecties met tekenen van weefselinvasie en gecompliceerde of recidiverende infecties. Het onderzoek hierbij richt zich vooral op het abdomen, de flanken en het urogenitale gebied.

#### Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

#### Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

#### Overwegingen

##### ➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing.

##### ➤ *Waarden en voorkeuren*

Op het gebied van diagnostiek bij urineweginfecties heeft de patiënt geen specifieke keuzemogelijkheid doordat er geen diversiteit aan keuzes bestaat. Zodoende is gezamenlijke besluitvorming in dit onderdeel van de medische hulpverlening niet aan de orde: informed consent is voldoende.

##### ➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen zal behoudens de kosten gerelateerd aan de tijdsinvestering gepaard gaande met het lichamelijk onderzoek, geen effect hebben.

##### ➤ *Professioneel perspectief*

###### *Premenopauzale vrouwen met verdenking op ongecompliceerde urineweginfectie*

Bij het ontbreken van tekenen van weefselinvasie of oorzaken bij recidiverende infecties zal het lichamelijk onderzoek doorgaans geen aanknopingspunten bieden die bepalend zullen zijn voor de behandeling van de urineweginfectie.

###### *(Post)menopauzale vrouwen met verdenking op een ongecompliceerde urineweginfectie*

Bij (post) menopauzale vrouwen met verdenking op een ongecompliceerde infectie kan vaginaal onderzoek worden overwogen om mogelijke oorzakelijke factoren voor infectie, zoals onder andere vaginale atrofie, vulvitis en een prolaps, te identificeren.

#### *Mannen*

Indien er sprake is van een urineweginfectie bij mannen dienen de penis en het scrotum te worden onderzocht om eventuele tekenen van een balanitis, urethritis of epididymitis te diagnosticeren. Bij een prostatitis kan het rectaal toucher pijnlijk zijn, maar een normaal rectaal toucher sluit een prostatitis geenszins uit.

Indien er sprake is van een urineweginfectie met tekenen van weefselinvasie dient beoordeeld te worden of er sprake is van flankpijn als teken van een pyelonefritis. Tevens dient een residu te worden uitgesloten als mogelijke oorzaak of component bij een infectie. Daarnaast moeten mogelijke tekenen van (uro)sepsis worden beoordeeld (systolische bloeddruk < 100mmHg, verhoogde ademhalingsfrequentie (> 22/min), veranderd bewustzijn (Glasgow coma scale < 15).

➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

Onderstaande aanbevelingen zijn haalbaar en aanvaardbaar voor de belangrijkste stakeholders omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

**Aanbevelingen**

*Bij vrouwen met verdenking op een ongecompliceerde urineweginfectie*

- Lichamelijk onderzoek is niet standaard geïndiceerd.

*Bij mannen (gecompliceerde urineweginfectie)*

- Inspecteer penis en scrotum
- Let op tekenen van:
  - balanitis, urethritis
  - epididymitis
  - prostatitis.

*Bij mannen en vrouwen met tekenen van weefselinvasie (gecompliceerde urineweginfectie)*

- Beoordeel tevens of er sprake is van
  - pijn in de flank
  - urineretentie
  - dehydratatie
  - temperatuur > 38,5° C of ondertemperatuur (< 35°C)
  - hypotensie, tachypneu, veranderd bewustzijn.

### 3.3 Welk laboratoriumonderzoek moet men minimaal laten verrichten bij patiënten met verdenking op een urineweginfectie?

#### Inleiding

Bij patiënten met verdenking op een urineweginfectie zal in ieder geval onderzoek van de urine verricht dienen te worden. Hiervoor is eenvoudige screeningsdiagnostiek in de vorm van een urine dipstick analyse een goede keuze. Een aantoonbare nitrietest en/of een positieve leukocytentest kunnen de klinische diagnose van een urineweginfectie ondersteunen. Een urinesediment is een alternatief (microscopisch) onderzoek waarbij aantallen leukocyten en bacteriën per gezichtsveld vastgesteld kunnen worden, en kan zo ook de waarschijnlijkheidsdiagnose urineweginfectie ondersteunen.

Bij klinische aanwijzingen voor een gecompliceerde urineweginfectie, mogelijk met weefselinvasie, zal uitgebreider urine onderzoek moeten plaatsvinden met onder andere het inzetten van een urinekweek en daarnaast kan, op indicatie, bloedkweken en/of laboratoriumonderzoek van serum verricht worden.

#### Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

#### Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

#### Overwegingen

##### ➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing.

##### ➤ *Waarden en voorkeuren*

Op het gebied van diagnostiek bij urineweginfecties heeft de patiënt geen specifieke keuzemogelijkheid doordat er geen diversiteit aan keuzes bestaat. Zodoende is gezamenlijke besluitvorming in dit onderdeel van de medische hulpverlening niet aan de orde: informed consent is voldoende.

##### ➤ *Kosten en middelen*

Urine screening middels dipstick analyse is een zeer goedkope test en is snel uit te voeren. Een doktersassistent(e) kan dit onderzoek verrichten.

Urinesedimentonderzoek kan ook relatief snel verricht worden, maar vereist meer uitvoeringsexpertise. Daarnaast is hierbij ook een aantal instrumentaria noodzakelijk, zoals een centrifuge en microscoop. Dit onderzoek brengt daardoor meer kosten met zich mee dan een simpele urine dipstick analyse.

Het laten verrichten van een urinekweek is het relatief duurste onderzoek van urine, waarbij naast de laborante ook een arts-microbioloog gedeeltelijk bij de analyse betrokken is.

##### ➤ *Professioneel perspectief*

De aanwezigheid van een ongecompliceerde cystitis kan bij een gezonde vrouw gebaseerd worden op alleen de anamnese, zeker als de patiënt vaker een urineweginfectie heeft

doorgemaakt en de klachten ervan zelf herkent. Echter in de 2<sup>e</sup> lijn wordt geadviseerd om standaard urine onderzoek te doen om de werkdiagnose van urineweginfectie te bevestigen.

Voor het verrichten van urine onderzoek dient deze *midstream* opgevangen te worden in een steriele container. Specifieke opvang van eerste-straa's urine dient voor PCR analyse van SOA-pathogenen en dit valt in deze richtlijn buiten beschouwing. Onderzoek van bij kamertemperatuur bewaarde urine is alleen betrouwbaar als dit uiterlijk tot 2 uur na lozing wordt onderzocht. Als dit niet mogelijk is, plaats de urine dan onmiddellijk na opvang in een koelkast. Gekoeld bewaard kan analyse van de urine nog plaatsvinden 24 uur tot maximaal 48 uur na afname.

#### Urine onderzoek

##### Dipstick analyse:

Dipstick analyse is een screeningsmethode van de urine en betreft een gemakkelijk uitvoerbare test die zowel in de polikliniek, spoedeisende hulp en kliniek kan bijdragen aan snelle diagnostiek van klachten passend bij een mogelijke urineweginfectie. Een portie ochtendurine is daarbij de urine van voorkeur. Reden hiervoor is dat bij aanwezigheid van bacteriën gedurende de nacht meer nitraat in nitriet kan worden omgezet wat sneller leidt tot een aantoonbaar positieve nitriettest.

De nitriettest heeft een goede positief voorspellende waarde, maar een slechte negatief voorspellende waarde. Bij klinische verdenking op een urineweginfectie dient een negatieve nitriettest gevolgd te worden door een sediment of eventueel een analyse op leucocyten in de urine met dipstick. Als zowel de nitriettest als de leukocytentest in urine (sediment of dipstick) negatief blijven, is een urineweginfectie onwaarschijnlijk.

##### Urinesediment:

Een urinesediment is een microscopisch onderzoek wat door een geoefende laborante verricht dient te worden. Voor het bepalen van het sediment wordt de urine eerst met behulp van een centrifuge 'afgedraaid' om daarna het ontstane sediment onder de microscoop te kunnen beoordelen. Hierbij kunnen bacteriesoorten alsook aantallen leukocyten en bacteriën in beeld gebracht worden, wat wordt gemeten in aantal per gezichtsveld (gv). Bij het onderzoek vastgestelde aanwezigheid van bacteriën en leukocyten wijst op een urineweginfectie. Andere microscopisch zichtbare afwijkingen zoals kristallen, celcilinders, gisten of parasieten kunnen bij toeval ook ontdekt worden.

##### Urinekweek

Een urinekweek is de meest tijdrovende methode om urinediagnostiek te doen. Hierbij wordt de urine in een kweekmedium gebracht en bij ideale laboratoriumomstandigheden kan na 1 tot 2 dagen groei op eventuele uropathogenen worden vastgesteld. Indien een blaaskatheter in situ is, dient de urine via de katheter te worden afgenomen (niet uit de urineopvangzak!), bij voorkeur nadat de katheter is gewisseld. Op deze wijze kunnen specifieke soorten micro-organisme(n) en diens aantallen worden vastgesteld. Aantallen van bacteriën worden beschreven in kolonie-vormende eenheden per milliliter (kve/ml).

Door verschillende antibiotica uit te testen op de geïdentificeerde bacteriën, kan de sensitiviteit voor deze antibiotica geëvalueerd worden; dit onderdeel van de diagnostiek wordt antibiogram genoemd. Hierdoor kan resistentie van het gevonden micro-organisme aan het licht komen. Dit wordt dan apart in de microbiologische uitslag opgenomen. De definitieve uitslag van een urinekweek laat gemiddeld 2-4 dagen op zich wachten. Zie verder H. 9.1 voor aanbevelingen met betrekking tot urinekweken.

### *Bloedonderzoek*

#### Klinisch-chemisch onderzoek

Op indicatie kan laboratoriumonderzoek, afgenomen door middel van een venapunctie, verricht worden. Fors gestegen inflammatieparameters zoals een toename in leukocyten, eventueel met linksverschuiving, en een verhoogd CRP wijzen op een parenchymateuze uitbreiding van de urineweginfectie en duiden dus op een infectie met weefselinvasie. Dit in tegenstelling tot een ongecompliceerde urineweginfectie, waarbij de inflammatieparameters in serum niet of nauwelijks verhoogd zullen zijn. In deze laatstgenoemde groep patiënten zal daarom bloedonderzoek (bijna) altijd achterwege gelaten worden.

Indien een bloedafname voor laboratoriumonderzoek wel wordt verricht, adviseert de werkgroep om gelijktijdig het serumkreatinine mee te laten bepalen. Daarmee kan een mogelijke postrenale afwijking, door anatomische of functionele urologische pathologie, aan het licht komen, wat mogelijk aanvullende diagnostiek en/of behandeling behoeft naast de medicamenteuze (antibiotische) therapie.

#### Bloedkweek

Een bloedkweek wordt gebruikt om micro-organismen aan te tonen die zich via de bloedbaan verspreiden (bacteriëmie en candidemie) en wordt per protocol afgenomen als er sprake is van koorts of andere systemische verschijnselen. Op deze wijze kan eventuele bacteriegroei na 1 tot 5 dagen worden aangetoond. Naast het hierdoor bacteriologisch bevestigen van de diagnose bacteriëmie kan hiermee ook de antibiotische behandeling aangepast worden en zo specifiekere worden ingezet.

#### ➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

Onderstaande aanbevelingen zijn haalbaar en aanvaardbaar voor de belangrijkste stakeholders omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

#### ➤ *Balans van gewenste en ongewenste effecten*

Het inzetten van urine onderzoeken zijn in het geheel niet belastend voor de patiënt. Een bloedafname (venapunctie) is in het algemeen nauwelijks belastend voor de patiënt.

#### Rationale van de aanbeveling(en)

Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen is het feit dat een gerichte anamnese naar klachten, tekenen van weefselinvasie en risicofactoren richting kan geven aan het nut en de noodzaak van aanvullend onderzoek, en de aard en duur van de therapie.

#### **Aanbevelingen**

- Laat bloedonderzoek (leukocyten, CRP, kreatinine) alleen op indicatie verrichten.

#### *Bij vermoeden van een urineweginfectie*

- Doe een urineonderzoek (sediment of dipstick-analyse).

#### *Bij het vermoeden van een gecompliceerde urineweginfectie of na falen van empirische behandeling*

- Zet een **midstream** urinekweek in (voor start antibiotica).

#### *Bij vermoeden van een urineweginfectie met weefselinvasie*

- Neem een **midstream** urinekweek af en bloedkweken bij systemische verschijnselen (voor start antibiotica).

### Literatuurlijst

Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015 May;13(5):269-84

Interpretatie van uitkomsten van laboratoriumonderzoek in de geneeskunde, onder redactie van Raymakers, Kreutzer, Haverkom. Vierde, herziene druk. Bohn Stafleu van Loghum, 1996.

Microbiologie en infectieziekten, onder redactie van Hoepelman, Kroes, Sauerwein en Verbrugh. Derde, herziene druk. Bohn Stafleu van Loghum, 2011.

### 3.4 Welke aanvullende urologische diagnostiek moet men minimaal verrichten bij patiënten met een urineweginfectie?

#### Inleiding

Onder urologische diagnostiek wordt verstaan het arsenaal aan onderzoeken dat een uroloog tot zijn beschikking heeft. Er kan een verschil zijn in de aard van de diagnostiek in de acute t.o.v. niet-acute situatie.

Anders dan bij de huisarts, zal de vraag naar de oorzaak of onderliggende pathologie van de urineweginfectie bij de uroloog aan bod moeten komen. Er dient gezocht te worden naar leefstijl factoren, functiestoornissen van de lage urinewegen en anatomische omstandigheden die kunnen bijdragen tot een verhoogd infectie risico.

#### Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

#### Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

#### Overwegingen

##### ➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing.

##### ➤ *Waarden en voorkeuren*

Het minimale onderzoek is voor een patiënt weinig belastend en kan nuttige informatie geven. De keuze voor al of niet aanvullend diagnostisch onderzoek zal mede afhangen van de onderliggende zorgvraag, zowel bij patiënt als arts: is er angst voor of een a priori kans op (ernstig) onderliggend lijden, is er een vraag naar de oorzaak en/of is de vraag naar hulp om de hinder te minimaliseren.

##### ➤ *Kosten en middelen*

Een urinekweek is geen hoge kostenpost en veelal een obligaat onderzoek. De mictielijst is een eenvoudig en soms waardevol instrument dat geen kosten met zich meebrengt. Apparatuur voor uroflowmetrie en residumeting zal in elke urologische praktijk aanwezig zijn. Radiologische diagnostiek is duidelijk duurder en tijdrovender om uit te voeren.

##### ➤ *Professioneel perspectief*

Er wordt hier onderscheid gemaakt enerzijds naar onderzoek ten tijde van een infectie, en anderzijds naar onderzoek voor analyse naar de etiologie.

#### *Bij verdenking op een actuele infectie*

Urineonderzoek is de hoeksteen voor het bewijs van een urineweginfectie. Zie § 3.3.

Een echo van de blaas (bladder scan) is het eerste urologische onderzoek dat moet worden overwogen, om een urineretentie of groot residu vast te stellen. Een residu tot 100 ml mag als normaal worden beschouwd. In de acute situatie is ander specifiek urologisch onderzoek zelden geïndiceerd.

#### *Bij analyse van de etiologie van recidiverende urineweginfecties*

Het doel van aanvullend onderzoek is enerzijds het verhelderen van onderliggende of onderhoudende factoren en anderzijds uitsluiten van relevante onderliggende pathologie. De factoren zijn vaak risico verhogend, en niet zelden zijn meerdere factoren aanwezig.

Over leefstijl factoren kan een goede indruk worden verkregen met een mictielijst. De eigen inschatting van het drink- en plaspatroon is bij patiënten onvoldoende betrouwbaar. Dat patroon kan met een mictielijst worden opgehelderd en deze kan bovendien een fraaie spiegel zijn om een patiënt inzicht te geven in zijn leefstijl factoren. Ook kan hiermee een indruk worden gekregen over functiestoornissen van de lage urinewegen, die voorts kunnen worden gesuggereerd met een uroflowmetrie met residumeting. Mictie onder een verhoogde druk, dus bij blaasuitgangsobstructie door welke oorzaak dan ook, verhoogt het risico op het ontstaan van een urineweginfectie.

Residuvorming door incomplete blaasontlediging betekent ook een incomplete lozing van mogelijk aanwezige uropathogenen uit de blaas, die aanleiding kunnen geven tot een urineweginfectie. Er zijn echter ook personen met een matige blaasontlediging waarbij dit niet tot urineweginfecties leidt.

Bij patiënten ouder dan 50 jaar, of bij patiënten waar onderliggende anatomische pathologie wordt vermoed of waarbij een relevante differentieel diagnose moet worden uitgesloten, kan een cystoscopie worden overwogen. De relevante bevindingen kunnen onder andere zijn: beelden suggestief voor obstructie, zoals trabeculatie van de blaaswand, daarnaast blaasstenen, anatomische afwijkingen als een urethrastrictuur of een blaasdivertikel; of bijkomende blaaswandpathologie zoals tumoren.

Bij mannen kan soms een transrectale echografie geïndiceerd zijn. Indicatie hiervoor zou zijn mannen met een verdenking op een bacteriële prostatitis die onvoldoende reageert op adequate antibiotische behandeling. Het doel hiervan is dan het uitsluiten of aantonen van een abces in de prostaat of in de vesiculae seminales. De aanwezigheid van prostaatstenen is veel voorkomend en lijkt geen relevante bevinding bij een prostatitis.

#### ➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

Onderstaande aanbevelingen zijn haalbaar en aanvaardbaar voor de belangrijkste stakeholders omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

#### ➤ *Balans van gewenste en ongewenste effecten*

Mictielijst en uroflowmetrie zijn nauwelijks belastend voor de patiënt.

#### Rationale van de aanbeveling(en)

Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen is het feit dat een gerichte anamnese naar klachten, tekenen van weefselinvasie en risicofactoren richting kan geven aan het nut en de noodzaak van aanvullend onderzoek, en de aard en duur van de therapie.



**Aanbevelingen***Bij verdenking op een actuele infectie-*

- Bepaal bij vermoeden van inadequate blaasontleding het residu d.m.v. transabdominale echografie.

*Bij analyse van de etiologie van recidiverende urineweginfecties*

- Verricht als initiële aanvullende diagnostiek de volgende onderzoeken
  - mictielijst, bij voorkeur 3 dagen
  - uroflowmetrie
  - residumeting
- Overweeg TRUS (transrectale echo prostaat) bij mannen met recidiverende of persistente urineweginfecties ondanks adequate behandeling.
- Overweeg cystoscopie bij patiënten ouder dan 50 jaar.

### 3.5 Welke aanvullende radiologische diagnostiek moet men minimaal verrichten bij patiënten met verdenking op een urineweginfectie?

#### Inleiding

De zin van aanvullend beeldvormend onderzoek bij patiënten met verdenking op een urineweginfectie is vooral het opsporen van een anatomisch of functioneel defect dan wel obstructie van de urinewegen.

#### Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

#### Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

#### Overwegingen

##### ➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing.

##### ➤ *Waarden en voorkeuren*

Op het gebied van diagnostiek bij urineweginfecties heeft de patiënt geen specifieke keuzemogelijkheid doordat er geen diversiteit aan keuzes bestaat. Zodoende is gezamenlijke besluitvorming in dit onderdeel van de medische hulpverlening niet aan de orde: informed consent is voldoende.

##### ➤ *Kosten en middelen*

Het valt niet te verwachten dat toepassing van de aanbevelingen extra kosten met zich mee zal brengen aangezien deze grotendeels al worden toegepast in de huidige praktijk.

##### ➤ *Professioneel perspectief*

###### *Echografie van de urinewegen*

Echografie van de urinewegen is geïndiceerd indien er bij presentatie verdenking is op een obstructie van de urinewegen, zodat vervolgens adequate drainage danwel het direct verhelpen van de obstructie kan plaatsvinden. Vaak zijn er hierbij symptomen van flankpijn, urineretentie of koorts. Indien er 72 uur na het starten van adequate antibiotische therapie, of eerder bij klinische achteruitgang, geen verbetering is opgetreden dient echografie te worden verricht om obstructie van de urinewegen uit te sluiten. Ook bij onbegrepen nierinsufficiëntie dient echografisch onderzoek plaats te vinden om hydronefrose uit te sluiten.

###### *CT-abdomen*

Indien echografisch onderzoek afwijkingen laat zien die niet volledig geïnterpreteerd kunnen worden dient een CT scan van de urinewegen te worden verricht. Bij ernstig zieke patiënten kan overwogen worden om direct een CT scan van de urinewegen te maken om hiermee zoveel mogelijk informatie te krijgen over de urinewegen en sneller een adequate therapie in te stellen.

**MRI**

Bij zwangere patiënten met indicatie voor een CT scan dient er een MRI van de urinewegen te worden verricht om de oorzaak van een urineweginfectie te achterhalen. Een MRI scan in het 1e trimester van de zwangerschap is niet gerelateerd aan foetale afwijkingen. Gadolinium contrast kan mogelijk leiden tot afwijkingen bij de foetus of overlijden van de foetus en dient te worden vermeden. Indien er bij patiënten met een contrastallergie een indicatie is voor een CT scan met intraveneus contrast kan er een MRI scan van de urinewegen worden verricht om deze toch optimaal te kunnen beoordelen. Indien er bij patiënten aanwijzingen zijn voor een urethradivertikel (palpabele zwelling ter hoogte van de vaginavorwand, vaginale of onderbuikspijn, onbegrepen recidiverende urineweginfecties) is een MRI scan het onderzoek van keuze om dit uit te sluiten c.q. aan te tonen.

➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

Onderstaande aanbevelingen zijn haalbaar en aanvaardbaar voor de belangrijkste stakeholders omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

**Aanbevelingen**

- Verricht echografie urinewegen bij:
  - verdenking op een urinewegobstructie
  - uitblijven van klinische verbetering ondanks 72 uur adequate therapie
  - onbegrepen nierinsufficiëntie.
- Laat een CT-abdomen met/of zonder contrast verrichten:
  - op indicatie na eerdere echografische bevindingen
  - indien de ernst van het klinische beeld daar direct aanleiding toe geeft.
- Laat een MRI verrichten bij:
  - zwangeren met een indicatie voor een CT-scan
  - patiënten met een indicatie voor een CT-scan met contrast en een contrastallergie
  - verdenking op een urethradivertikel.

## Hoofdstuk 4 Conservatieve therapie

### Uitgangsvragen

- 4.1 Wat is de behandeling van een ongecompliceerde urineweginfectie?
- 4.2 Wat is de behandeling van een gecompliceerde urineweginfectie?
- 4.3 Op welke wijze wordt een eenmalige acute cystitis zonder systemische symptomen behandeld waarbij er in verband met multiresistentie en/of allergie geen orale behandelopties met antibiotica zijn?
- 4.4 Op welke wijze wordt een urineweginfectie veroorzaakt door bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) behandeld?

### 4.1 Wat is de behandeling van een ongecompliceerde urineweginfectie?

Onderstaande aanbevelingen zijn overgenomen uit de NHG-Standaard 'Urineweginfecties', versie 5.0, april 2020. Deze aanbevelingen zijn door het NHG geautoriseerd. Deze aanbevelingen zijn niet meegenomen in de commentaarfase van de NVU-richtlijn 'Urineweginfecties bij volwassenen' (2020).

### Aanbevelingen

#### Overgenomen uit de NHG-Standaard Urineweginfecties (versie 5.0, april 2020):

#### Voorlichting

- Leg uit dat een cystitis veel voorkomt, niet besmettelijk is, maar kan terugkomen. Het betreft een hinderlijke, in principe onschuldige aandoening, die spontaan binnen 1 week kan genezen.
- Met antibiotische behandeling zijn de klachten doorgaans eerder verdwenen. Klachten kunnen tot enkele dagen na afloop van de behandeling blijven bestaan. Antibioticagebruik kan echter leiden tot bijwerkingen en antibioticaresistentie.
- Laat de patiënt bij verergering van de klachten (koorts, algemeen ziek-zijn) direct contact opnemen met de (dienstdoende) huisarts.

#### Behandelopties

- Bespreek met de vrouw de behandelingsopties met de verschillende voor- en nadelen.
  - Afwachtend beleid: er zijn geen antibiotica nodig, wel ruim drinken en zo nodig pijnstilling. Het risico op een pyelonefritis is mogelijk licht verhoogd (risicoverschil ongeveer 1,6%). Dit is een optie voor ongecompliceerde urineweginfecties bij niet-zwangere, gezonde vrouwen, indien vrouwen gebruik van antibiotica willen vermijden en niet eerder een pyelonefritis hebben doorgemaakt.
  - Antibiotische behandeling: de klachten zijn doorgaans eerder verdwenen. Klachten kunnen tot enkele dagen na afloop van de behandeling blijven bestaan.
  - 'Uitgesteld antibioticumrecept': de vrouw beslist zelf over het starten van het antibioticum als de klachten blijven bestaan of toenemen. Hiermee kan antibioticagebruik verminderd worden.
- Behandel vrouwen die eerder een urineweginfectie met tekenen van weefselinvasie hebben doorgemaakt bij voorkeur met een antibioticum.

- Start alsnog antibiotische behandeling indien de urineweginfectie langer dan een week aanhoudt bij behandeling met alleen pijnstilling.
- Verwijs de patiënt in aansluiting op de gegeven mondelinge informatie zo nodig naar [Thuisarts.nl](http://Thuisarts.nl).

#### **Medicamenteuze behandeling**

##### **Pijnstilling**

- Adviseer zo nodig pijnstilling conform de NHG-Standaard Pijn.

##### **Antibiotische behandeling**

Behandel, indien gekozen wordt voor antibiotische behandeling, gezonde, niet-zwangere vrouwen met een cystitis met:

- 1e keus: een 5-daagse kuur nitrofurantoïne (2 dd 100 mg met geregleerde afgifte of 4 dd 50 mg)
  - Contra-indicaties zijn onder andere ernstige nierfunctiestoornissen (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en G6PD-deficiëntie.
- 2e keus: een eenmalige gift fosfomycine (3 gram, indien gewicht < 50 kg 2 gram, 2-3 uur na de maaltijd), bij voorkeur voor de nacht en na het legen van de blaas
  - Leg uit dat de klachten niet meteen zijn verdwenen na inname van de eenmalige gift.
  - Geef vrouwen die borstvoeding geven bij voorkeur geen fosfomycine. Indien er toch een indicatie bestaat voor het gebruik van fosfomycine, is dit waarschijnlijk wel veilig, maar dient de borstvoeding 24 uur onderbroken te worden door wel te kolven maar de gekolfde melk niet te gebruiken.
- 3e keus: een 3-daagse kuur trimethoprim (1 dd 300 mg voor de nacht)
  - Contra-indicaties zijn onder andere ernstige leverfunctiestoornissen, ernstige afwijkingen in het bloedbeeld, acute porfyrie en methotrexaatgebruik.
  - Bij een eGFR van 10-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: geef de 1e 3 dagen de normale dosering. Er is een risico op therapeutisch falen door verminderde concentraties in de urine.

## 4.2 Wat is de behandeling van een urineweginfectie met systemische symptomen?

Onderstaande aanbevelingen zijn overgenomen uit de "SWAB guideline for antimicrobial therapy of urinary tract infections in adults" (2020). Deze aanbevelingen zijn niet meegenomen in de commentaarfase van de NVU-richtlijn 'Urineweginfecties bij volwassenen' (2020).

### Aanbevelingen

#### **Overgenomen uit de SWAB guidelines for antimicrobial therapy of urinary tract infections in adults (2020)**

##### WHAT IS THE OPTIMAL EMPIRICAL ANTIMICROBIAL AGENT?

- In patients suspected of having UTI with systemic symptoms, a urine culture and susceptibility test should always be performed.
- Amoxicillin, co-amoxiclav, TMP and TMP-SMX are not suitable for the empirical treatment of UTI with systemic symptoms.
- The combination of a 2nd generation cephalosporin + an aminoglycoside, a 3rd generation cephalosporin or amoxicillin + an aminoglycoside intravenously can be recommended as empirical treatment of UTI with systemic symptoms. Empirical treatment should be continued until the susceptibility of the pathogen is determined.
- Empirical treatment with ciprofloxacin is only recommended when treatment is started orally, when patients do not require hospitalization or when the patient had an anaphylactic reaction on beta-lactam antibiotics, provided that the local resistance percentages are < 10%.
- Ciprofloxacin and other fluoroquinolones are not suitable for the empirical treatment of UTI with systemic symptoms in patients from the urology department or when patients have used fluoroquinolones in the last 6 months.
- When the results of the urine culture are known, therapy must be adjusted and if possible narrowed. If the patient is clinically stable, able to tolerate oral medication and if an adequate oral antibiotic can be given, the patient should get oral treatment.
- If symptoms have resolved after treatment, follow-up cultures are not recommended. Recommendation New antibiotic agents such as ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam and fosfomycin for injection are currently not recommended in the empirical treatment of UTI with systemic symptoms.
- We recommend empirical therapy against Enterobacterales resistant to 3rd generation cephalosporins in patients with UTI with systemic symptoms and prior (1 year) colonization or infection with such micro-organisms. The resistance pattern of the strain should guide empirical therapy.

•

##### WHAT IS THE OPTIMAL TREATMENT DURATION?

- Non-pregnant women with UTI with systemic symptoms should be treated for 7 days when treated with ciprofloxacin.
- Non-pregnant women with UTI with systemic symptoms should be treated for 10-14 days when treated with TMP-SMX or a beta-lactam<sup>1</sup>.

Men with UTI with systemic symptoms should be treated for 14 days<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> In patients where a shorter treatment duration is desired due to relative-contraindications, 7 days of treatment may be considered if the patient is hemodynamically stable and afebrile for at least 48 hours.

##### WHAT IS THE OPTIMAL TREATMENT OF UTI IN MEN?

- For the treatment of a UTI without systemic symptoms men with no medical history and no previous lower urinary tract symptoms, see the recently updated Guideline for Urinary Tract Infections of the Dutch College of General Practitioners (NHG). First choice is nitrofurantoin with a treatment duration of 7 days.
- For all men with a UTI with systemic symptoms we refer to the general treatment guidelines.
- In chronic bacterial prostatitis there is no need for empirical antimicrobial treatment and treatment should be guided by the resistance pattern of the cultured micro-organism. First choices are fluoroquinolones and TMP-SMX.
- The duration of antibiotic treatment of chronic bacterial prostatitis should be at least 4 weeks.

#### WHAT IS THE OPTIMAL TREATMENT OF UTI IN PREGNANT WOMEN?

- Nitrofurantoin (2 dd 100 mg) is the first choice and co-amoxiclav (3 dd 500/125 mg) is the second choice drug for the treatment of cystitis during pregnancy. Nitrofurantoin must not be used within 30 days before delivery.
- A 3rd generation cephalosporin (4 dd 1000 mg cefotaxim or 1 dd 2000 mg ceftriaxon) is the drug of first choice for the treatment of UTI with systemic symptoms during pregnancy. Recommendation The treatment duration of cystitis during pregnancy should be 5 days.
- The treatment duration of UTI with systemic symptoms during pregnancy should be 10-14 days.
- Antepartum UTI with systemic symptoms should be treated in a hospital setting and treatment should be started intravenously. Recommendation Screening of asymptomatic bacteriuria at 16-20 weeks gestation for better maternal and neonatal outcome is not recommended. Recommendation When ASB is diagnosed, it should be treated as a cystitis regardless of the pregnancy term.
- When Group B streptococcus (GBS) is present in the urine, which is a symptom of severe maternal GBS colonization, consultation with the gynaecologist is recommended, because antibiotic prophylaxis during delivery is necessary. Recommended If symptoms have resolved after treatment of urinary tract infection, follow up cultures are not recommended.

### 4.3 Op welke wijze wordt een eenmalige acute cystitis zonder systemische symptomen behandeld waarbij er in verband met multiresistentie en/of allergie geen orale behandelopties met antibiotica zijn?

#### Definitie

Een acute cystitis is een acute bacteriële infectie beperkt tot de blaas zonder systemische verschijnselen.

In deze paragraaf wordt nadrukkelijk niet alleen bedoeld op ongecompliceerde urineweginfecties, omdat ook bij gecompliceerde urineweginfecties er sprake kan zijn van een acute cystitis zonder systemische verschijnselen (zoals bijv. bij een neurogene blaas).

In de uitgangsvraag is het woord eenmalig gebruikt om met nadruk onderscheid te maken met een chronische cystitis.

#### Inleiding

Door toenemende antimicrobiële resistentie wordt de behandeling van acute cystitis steeds vaker bemoeilijkt. Indien er geen geschikt oraal antibioticum beschikbaar is en klachten persisteren met conservatief beleid (voldoende hydratatie en eventueel pijnstilling) wordt vaker gekozen voor behandeling met intraveneuze antibiotica. De werkgroep is van mening dat intraveneuze antibiotica in principe voorbehouden zijn aan patiënten met een urineweginfectie met systemische symptomen, of in uitzonderingen zoals bij kwetsbare patiënten of bij patiënten met ernstige klachten van de lage urinewegen. Blaasspoelingen met antibiotica of antiseptische middelen (zoals betadine-jodium, chloorhexidine) vormen in dit geval mogelijk een alternatieve behandeling.

Ter informatie: therapie met zogenaamde bacteriofagen blijft buiten beschouwing. In Nederland is hier geen ervaring mee en is deze behandelvorm, buiten studieverband, niet toegelaten.

#### Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de werkgroep de volgende PICO-vraagstelling geformuleerd:

Wat is bij patiënten met acute cystitis voor wie geen orale antibiotica beschikbaar zijn i.v.m. multiresistentie en/of allergie en voor wie een behandelindicatie bestaat, het effect (succes therapie, bijwerkingen) van blaasspoeling met antiseptische of antimicrobiële middelen (aminoglycoside, betadine-jodium oplossing, chloorhexidine) in vergelijking met intraveneuze antibiotica?

#### Selectie- en exclusiecriteria:

Type studies	- Systematische reviews van voldoende kwaliteit, wat opzet en uitvoering betreft - gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde studies met of zonder controlegroep
Type patiënten	- patiënten met eenmalige acute cystitis voor wie geen orale antibiotica beschikbaar zijn i.v.m. multiresistentie en/of allergie en voor wie een behandelindicatie bestaat
Type interventies	- blaasspoeling met antiseptische of antimicrobiële middelen, al of niet in vergelijking met - intraveneuze antibiotica
Type uitkomstmaten	- succes therapie - bijwerkingen



Type setting	- 1 <sup>e</sup> , 2 <sup>e</sup> of 3 <sup>e</sup> lijn
Exclusiecriteria	- aantal 'events' <10 of aantal patiënten <20 - brieven aan de editor - editorials - narratieve reviews

Op 3 december 2018 werd in Cochrane Central, Medline en Embase gezocht naar gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde studies met een controlegroep waarin *aminoglycoside of betadine-jodium* werd vergeleken met intraveneuze antibiotica voor de behandeling van cystitis. Er werden geen studies gevonden die aan de inclusiecriteria voldeden.

Op 19 december 2018 werd in Medline en Embase gezocht naar studies al of niet met een controlegroep waarin blaasspoeling met antiseptica voor behandeling van cystitis werd toegepast.

Er werden geen studies gevonden die aan de inclusiecriteria voldeden: er was sprake van recidiverende infecties, van profylaxe of het aantal patiënten / events (zie selectietabel) was te gering.

Raadpleging van de *EAU Guidelines on Urological Infections (2018)* leverde evenmin literatuur of aanbevelingen op in verband met antiseptische blaasspoelingen bij acute cystitis. Deze richtlijn bespreekt alleen blaasspoelingen (met hyaluronzuur en chondroïtine) in verband met *recidiverende* urineweginfecties en concludeert (pp. 15-16): "A recent review of 27 clinical studies concluded that large-scale trials are urgently needed to assess the benefit of this type of therapy. Therefore, no general recommendation is possible at this stage".

### Samenvatting

Er werden geen studies gevonden die aan de inclusiecriteria voldeden.

### Conclusie

<b>GRADE</b>	Er werden geen studies gevonden waarbij patiënten met acute cystitis voor wie geen orale antibiotica beschikbaar zijn i.v.m. multiresistentie en/of allergie en voor wie een behandelindicatie bestaat, het effect van blaasspoeling met een antiseptisch of antimicrobieel middel werd onderzocht.
--------------	---

### Overwegingen

#### *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing.

#### *Waarden en voorkeuren*

De werkgroep is van mening dat intraveneuze antibiotica in principe voorbehouden zijn aan patiënten met een urineweginfectie met systemische symptomen, of in uitzonderingen zoals bij kwetsbare patiënten, of patiënten met ernstige klachten. Naast het negatieve effect op verdere ontwikkeling van antimicrobiële resistentie, gaat intraveneuze behandeling gepaard met andere nadelen, zoals de invasieve behandeling voor de patiënt, meestal de noodzaak tot opname en hogere kosten.

#### *Professioneel perspectief*

Bekend is dat een ongecompliceerde urineweginfectie vaak self-limiting is. De werkgroep is daarom voorstander om bij elke acute cystitis zonder ernstige klachten terughoudend te zijn met antibiotica, vanwege de kans op toenemende resistentie voor antibiotica.

### Blaasspoelingen

Er zijn geen studies beschikbaar met een direct-vergelijkende opzet waarin blaasspoelingen met een antiseptisch of antimicrobieel middel als behandeling (dus niet als profylaxe) van een acute cystitis vergeleken zijn met intraveneuze antibiotica. Evenmin zijn er relatief grote patiëntenseries bekend waarin blaasspoelingen met een antiseptisch of antimicrobieel middel als behandeling van een acute cystitis werden onderzocht.

Er zijn wel enkele studies, met minder dan 10 patiënten, soms alleen bij kinderen uitgevoerd en alle zonder direct-vergelijkende opzet (Pietropaolo et al., 2018), die hebben laten zien dat voor *recidiverende urineweginfecties* een blaasspoeling met een aminoglycoside, meestal gentamicine, in 66 tot 94% van de gevallen een succesvolle uitkomst geeft. Een succesvolle uitkomst werd gedefinieerd als eradicatie van alle micro-organismen of verandering van de gevoeligheid ervan, zodat orale antibiotica konden worden gegeven. De werkgroep is er niet zeker over of deze resultaten geëxtrapoleerd kunnen worden naar een andere 'setting', namelijk eenmalige acute cystitis. Om deze reden meent de werkgroep dat er geen uitspraak kan worden gedaan over de effectiviteit van blaasspoelingen met een antiseptisch of antimicrobieel middel in de behandeling van patiënten met acute cystitis voor wie geen oraal antibioticum beschikbaar is i.v.m. multiresistentie en/of allergie en voor wie een behandelindicatie bestaat.

### Intraveneuze antibiotica

De werkgroep is van mening dat in het algemeen de ernst van de pijn en/of mictieklachten en de aanwezigheid van risicofactoren voor een gecompliceerd beloop ten gevolge van een acute cystitis leidend moeten zijn in het bepalen of intraveneuze antibiotica in aanmerking komen. Bij minder ernstige pijn en/of mictieklachten kunnen pijnstillers en veel water drinken voldoende verlichting brengen.

Voor bepaalde risicogroepen, zoals kwetsbare ouderen, zwangeren of immuungecompromitteerden is het verstandig het criterium 'ernst van de symptomen' minder zwaar te laten wegen, omdat een acute cystitis bij hen een ernstiger beloop kan hebben.

De werkgroep is van mening dat het belangrijk is om laagdrempelig te overleggen met de arts-microbioloog en/of de internist-infectioloog en/of het Antibiotica-team. Niet in elk antibiogram worden alle mogelijke behandelopties opgenomen en verdere informatie kan dan de antibioticum keuze en vervolgstap van de behandeling gunstig beïnvloeden.

### *Balans van gewenste en ongewenste effecten*

Indien gekozen wordt voor intraveneuze antibiotica, dient de behandeling te worden afgestemd op het resistentiepatroon van de gekweekte verwekker. Hierbij wordt gekozen voor het middel met het smalst mogelijke spectrum en meest optimale bijwerkingenprofiel. Hierover kan ook overleg gevoerd worden met de arts-microbioloog en/of de internist-infectioloog en/of het Antibiotica-team.

### *Kosten*

Het toepassen van de aanbeveling zal waarschijnlijk geen effect hebben op de structurele kosten, omdat de aanbevelingen aansluiten op de bestaande praktijk.

### *Haalbaarheid en aanvaardbaarheid*

Volgens de werkgroep zijn de aanbevelingen haalbaar en aanvaardbaar voor de belangrijkste betrokkenen omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

**Rationale**

De werkgroep heeft in haar aanbevelingen de ernst van de pijnklachten en aanwezigheid van risicofactoren enerzijds en het voeren van een terughoudend antibioticabeleid anderzijds zwaar laten wegen.

**Aanbevelingen**

*Patiënten met een eenmalige acute cystitis zonder systemische symptomen bij wie geen orale behandeling met antibiotica mogelijk is door resistentie en/of allergie*

- Overweeg in onderstaande volgorde de volgende stappen:
  4. Adviseer de patiënt met milde tot matige pijn en/of mictieklachten voldoende te drinken en overweeg pijnstilling voor te schrijven. Adviseer de patiënt/mantelzorg contact op te nemen bij tekenen van weefselinvasie of persisterende klachten met de behandelend arts.
  5. Overleg met arts-microbioloog, internist-infectioloog en/of het Antibiotica-team over alternatieve orale antibiotische behandelingsopties inclusief reserveantibiotica in geval van
    - ernstige of persisterende pijn, en/of
    - ernstige of persisterende mictieklachten, en/of
    - patiënt is zwanger of immuungecompromiteerd of een kwetsbare oudere
  6. Overweeg alleen intraveneuze antibiotica indien geen geschikte orale antibiotica beschikbaar zijn.

*Bij indicatie voor intraveneuze behandeling met antibiotica:*

- Kies een geschikt intraveneus antibioticum op geleide van de kweek en patiëntkarakteristieken (b.v. allergie, nierfunctie).

**Kennishiaat**

Er zijn geen (gerandomiseerde) studies waarin de effecten van behandeling van een acute cystitis door middel van een blaasspoeling met een antiseptisch middel is onderzocht in vergelijking met intraveneuze antibiotica.

**Literatuur**

Pietro Paolo A, Jones P, Moors M, Birch B, Somani BK. Use and Effectiveness of Antimicrobial Intravesical Treatment for Prophylaxis and Treatment of Recurrent Urinary Tract Infections (UTIs): a Systematic Review. *Curr Urol Rep.* 2018 Aug 9;19(10):78.

European Association of Urology (EAU) Urological Infections Guidelines Panel. EAU Guidelines on Urological Infections. LIMITED UPDATE MARCH 2018.

#### **4.4 Op welke wijze wordt een urineweginfectie veroorzaakt door bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) behandeld?**

Onderstaande aanbevelingen zijn overgenomen uit de “SWAB guideline for antimicrobial therapy of urinary tract infections in adults” (2020). Deze aanbevelingen zijn niet meegenomen in de commentaarfase van de NVU-richtlijn ‘Urineweginfecties bij volwassenen’ (2020).

##### **Aanbevelingen**

###### **Overgenomen uit de SWAB guidelines for antimicrobial therapy of urinary tract infections in adults (2020)**

In the choice of antibiotics for treatment of recurrent UTI the increased risk for ESBL-related infections should be considered. Therefore, earlier culture results in the last 12 months have to be checked.

## Hoofdstuk 5 Drainage van urinewegen en mannelijke geslachtsorganen

### Uitgangsvragen

5.1 Wat zijn indicaties voor drainage bij een urineweginfecties?

5.2 Wat is de behandeling van een hydronefrose bij een patiënt met een urineweginfectie?

### 5.1 Wat zijn indicaties voor drainage bij een urineweginfectie ?

#### Inleiding

Onbelemmerde afvloed van urine is een essentieel afweermechanisme tegen urineweginfecties. Zodoende kan elke stase van urine door functionele of anatomische afwijkingen van de urinewegen leiden tot een acute, persisterende of recidiverende urineweginfectie. Hierdoor kan bij een acute urineweginfectie, ondanks adequate antibiotische therapie, toch ook een chirurgische interventie noodzakelijk zijn.

#### Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning.

#### Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht.

#### Overwegingen

##### ➤ *Algehele kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing

##### ➤ *Waarden en voorkeuren*

Ten aanzien van aanbevelingen acute behandeling: bij een acute behandeling zal er in principe geen uitgebreid overleg met een patiënt plaatsvinden over het te volgen beleid. Naar de mening van de werkgroep zullen de meeste patiënten de aanbevelingen in 5.1 onderschrijven.

Ten aanzien van aanbevelingen electieve behandeling: er zijn meerdere behandelopties mogelijk (zie professioneel perspectief). Naar de mening van de werkgroep zullen niet alle patiënten voor dezelfde behandeling kiezen. Daarom is het belangrijk de opties met de patiënt te bespreken en hem/haar te betrekken in de uiteindelijke keuze.

##### ➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbeveling zal geen effect hebben op de structurele kosten, omdat de aanbevelingen aansluiten op de bestaande praktijk.

##### ➤ *Professioneel perspectief*

#### *Acute behandeling*

Bij retentie van geloketteerde pus of geïnfecteerde urine in een afgesloten deel van de urinewegen dient er spoedige drainage plaats te vinden. De lokalisatie en klinische toestand van de patiënt bepalen de mate van urgentie. Drainage kan gebeuren door het plaatsen van een katheter of stent, door directe punctie, door plaatsing van een percutane drain of door chirurgische incisie.

Een percutaan geplaatste nefrostomie-katheter (NSK) danwel een endoscopisch geplaatste dubbel-J (JJ) katheter zijn beiden geschikt voor drainage van het nierbekken. De specifieke

voorkeur voor één van beiden wordt mede bepaald door patiëntfactoren zoals ernst ziekte, lokalisatie en (co)morbiditeit alsook arts-factoren zoals ziekenhuissetting, plaatselijke afspraken of voorkeuren van de urologische medische staf (zie § 3.2)

#### *Electieve behandeling*

Voor een mogelijk meer duurzame behandeling van urineweginfecties bij patienten met urologische (functionele of anatomische) afwijkingen is soms een electieve chirurgische behandeling aan te raden.

Echter, voor alle onderstaande indicaties zijn geen algemene aanbevelingen te doen:

#### - Blaasontledingstoornissen:

De relatie tussen blaasontledingstoornissen en urineweginfecties is niet zo evident als vaak wordt aangenomen. De weging van afwijkende bevindingen zal door arts en patiënt samen moeten worden gemaakt, waarbij de kans op slagen of falen van de operatie ingeschat moet worden. Bij patiënten met aanwijzingen van een blaasuitgangsobstructie bij een prostaatvergroting en tevens persisterende of recidiverende urineweginfecties, kan een prostaatdesobstructie overwogen worden. Bij vrouwen met een evidente meatusstenose kan een meatusplastiek of meatotomie bij persisterende of recidiverende cystitiden een indicatie zijn.

#### - Stenen:

Stenen in blaas of nier kunnen geïnfecteerd raken. Omgekeerd kan steenvorming ontstaan door infectie. Het verwijderen van de stenen is dan een voorwaarde om een urineweginfectie effectief te bestrijden. Voor de rol van (asymptomatische) nierstenen als oorzakelijke factor bij recidiverende lage urineweginfecties is geen duidelijk wetenschappelijk bewijs voorhanden.

#### - Nierinfecties:

Een nefrectomie kan een laatste optie zijn bij recidiverende of persisterende pyelonefritiden. Hierbij moet dan sprake zijn van

- ernstig functieverlies van de nier, of
- de nier als bewezen focus van de infecties.

In zeldzame gevallen is een nefrectomie geïndiceerd bij een acute urineweginfecties. Hierbij moet dan sprake zijn van:

- een ernstige infectie van de nier, zoals emfysemateuze pyelonefritis, waarbij adequate antibiotische behandeling geen afdoende baat geeft en de ernst van ziekte chirurgisch ingrijpen noodzakelijk maakt.

#### ➤ *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

Het willen en kunnen toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de richtlijncommissie aanvaardbaar zijn voor alle stakeholders, omdat dit aansluit bij de huidige praktijk.

#### Rationale van de aanbeveling(en)

Er is naar de mening van de werkgroepleden onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van chirurgie bij persisterende of recidiverende urineweginfecties. Alleen in specifieke gevallen en in overleg met de patiënt kan een ingreep worden overwogen.

**Aanbevelingen***Acut*

- Dreneer, naast antibiotische behandeling, geïnfecteerde urine bij een afgesloten deel van de urinewegen of indien er sprake is van een abces.

*Electief*

- Overweeg chirurgische behandeling bij persisterende of recidiverende urineweginfecties in specifieke urologische aandoeningen zoals bij urolithiasis of anatomische afwijkingen.
- Bespreek de mogelijkheid van de verschillende alternatieven om wel of niet electief chirurgisch te interveniëren met de patiënt (shared decision making).

## 5.2 Wat is de behandeling van een hydronefrose bij een patiënt met een urineweginfectie?

### Inleiding

Er bestaat onduidelijkheid over wat optimale methoden van drainage zijn voor obstructieve urolithiasis, met name wat betreft de relatieve voor- en nadelen (effectiviteit, complicaties, pijn) van het gebruik van een nefrostomie-katheter (NSK) en een dubbel-J (JJ) katheter.

### Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de werkgroep zich gebaseerd op een systematische literatuuranalyse van Weltings et al. (2019) met de volgende PICO-vraagstelling<sup>1</sup>:

Wat is bij patiënten met obstructief urinesteenlijden (eng: obstructive urolithiasis) het effect van het plaatsen van een nefrostomie-katheter (NSK) vergeleken met het plaatsen van een JJ-katheter op de uitkomstmaten in tabel 1?

Tabel 1. Inclusie- en selectiecriteria PICO 1

Type studies	- studies waarin een nefrostomie-katheter (NSK) en een JJ-katheter worden vergeleken
Type patiënten	- volwassenen met urinesteenlijden
Interventie	- nefrostomiekatheter
Control	- JJ-katheter
Type uitkomstmaten	Effectiviteit - klinische verbetering: normalisatie index parameters (leukocyten; lichaamstemperatuur; C-reefief proteïne; trombocytopenie) - mortaliteit - verblijfsduur ziekenhuis - spontane passage van stenen
Type setting	- ziekenhuis
Exclusiecriteria	- patiënten met een maligniteit als oorzaak voor obstructie - geen vergelijking tussen een nefrostomie en JJ-katheter - studies over kinderen - studies over drainage vanwege niertransplantatie - congresverslagen - patiëntenseries met <10 patiënten - zwangeren

### Literatuurzoekactie

<sup>1</sup> Deze review is gepubliceerd als Weltings S, Schout BMA, Roshani H, Kamphuis GM, Pelger RCM. Lessons from literature, nephrostomy versus double J ureteral catheterization in patients with obstructive urolithiasis - Which method is superior? J Endourol. 2019 Jun 28. doi: 10.1089/end.2019.0309. De tweede auteur maakt deel uit van de richtlijnwerkgroep.

Ten behoeve van deze richtlijn is de reviewtekst van Weltings et al. (2019) bewerkt. De reden hiervoor is dat de literatuursamenvatting en -beoordeling dient te voldoen aan de criteria van het kwaliteitsdocument richtlijnen 2.0.



In de databases Web of Science, Medline, Embase, Emcare en de Cochrane controlled trial databases werd door Weltings et al. (2019) een search verricht naar publicaties tot november 2018 voor de PICO-vraagstelling. De search is niet beperkt in jaren, wel naar taal (Engels en Nederlands). Zoektermen die werden gebruikt waren onder meer: urolithiasis, nephrolithiasis, calculi, stones, drainage, nephrostomy, JJ, stent, decompression, obstruction, ureteral, hydronephrosis, dilatation, acute and costs. De zoekverantwoording en PRISMA flow diagram zijn weergegeven in bijlage 1.

De literatuurzoekactie leverde 1111 unieke treffers op. De reviewers selecteerden op basis van titel en abstract 21 artikelen waarvan de volledige tekst werd gelezen. Na lezing werden hiervan uiteindelijk negen studies opgenomen in de literatuuranalyse (Pearle et al., 1998; Mokhmalji et al., 2001; Yoshimura et al., 2005; Song Yan et al., 2012; Goldsmith et al., 2013; Sammon et al., 2013; Wang et al., 2014; Rammohan et al., 2015; De Sousa Morais et al., 2018). De werkgroep heeft twee studies (Wang et al., 2014; Song Yan et al., 2013) buiten beschouwing gelaten omdat deze specifiek zwangere vrouwen betreffen; deze behoren niet tot de doelgroepen van de richtlijn.

#### Onderzoeksdesigns

Drie studies hebben een gerandomiseerde onderzoeksopzet (Pearle et al., 1998; Mokhmalji et al., 2001; Rammohan et al., 2015); vier studies zijn observationele cohortstudies (tabel 2).

Tabel 2. Overzicht onderzoeksdesign

Onderzoeksdesign	Aantal studies
Gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT)	3 studies (Rammohan et al., 2015; Mokhmalji et al., 2001; Pearle et al., 1998)
Prospectief cohort onderzoek met controlegroep	1 studie (de Sousa Morais et al., 2018)
Retrospectief cohortonderzoek <i>zonder vergelijkende studieopzet</i>	3 studies (Sammon et al., 2013*; Goldsmith et al., 2013; Yoshimura et al., 2005)

\*gebruikt propensity score matching om gerandomiseerde gecontroleerde trial na te bootsen.

Omdat zowel gerandomiseerd als niet-gerandomiseerde studies zijn meegenomen, worden deze studies en de beoordeling van de kwaliteit ervan afzonderlijk gepresenteerd. De reden is dat bij de beoordeling van het kwaliteit van bewijs gerandomiseerde studies beginnen als hoge kwaliteit van bewijs en niet-gerandomiseerde studies als lage kwaliteit van bewijs (zie ook hoofdstuk 2 van de richtlijn).<sup>2</sup>

#### Samenvatting literatuur

*Ad: review van gerandomiseerde studies over nefrostomie-katheter (NSK) vergeleken met JJ-katheter bij patiënten met obstructief urinesteenlijden*

Ter informatie: zie bijlage 2 voor gedetailleerde informatie betreffende studiepopulatie, interventie, uitkomstmaten en resultaten. Voor gedetailleerde informatie over het risico op bias per studie en kwaliteit van bewijs zie bijlage 3.

#### Studiepopulaties

<sup>2</sup> The Cochrane Collaboration focuses particularly on systematic reviews of randomized trials because they are more likely to provide unbiased information than other study designs about the differential effects of alternative forms of health care. Bron: [https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_13/13\\_1\\_2\\_why\\_consider\\_non\\_randomized\\_studies.htm](https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_13/13_1_2_why_consider_non_randomized_studies.htm)

De studies onderzochten mannelijke en vrouwelijke patiënten met hydronefrose als gevolg van urineleider- of nierstenen, en met klinische tekenen van infectie. In de drie studies waren de redenen voor het inbrengen van een katheter of stent: infectie (Rammohan et al., 2015; Pearle et al., 1998); infectie, pijn, verlies van nierfunctie (Mokhmalji et al., 2001).

### Interventies

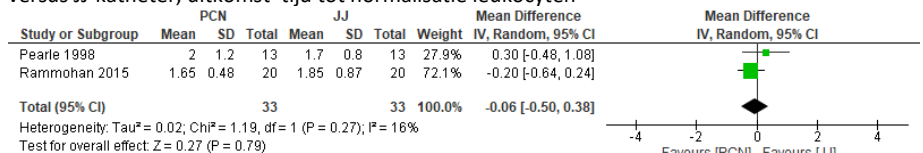
De studies onderzochten het effect van een nefrostomie-katheter ten opzichte van een JJ-katheter. In de studies werden verschillende maten katheters gebruikt. Pearle et al. (1998) vermeldden: 8F nefrostomie-katheters bij 90% van de patiënten, 10F katheters bij 5% en 12F katheters bij 5%. Bij de JJ-katheter was dat 7F. Rammohan et al. (2015) vermeldden: een 12F nefrostomie-katheter bij 85% van de patiënten, een 14F katheter bij 15%, en de maat voor de JJ-katheter was bij 90% van de patiënten een 4.5F katheter en bij 10% een 5F katheter. Mokhmalji et al. (2001) vermeldden alleen de afmeting van de nefrostomie-katheter: 12F.

De katheters werden meestal in een operatiekamer ingebracht onder lokale anesthesie, al of niet aangevuld met intraveneuze sedatie-medicatie.

### Klinische verbetering: tijd tot normalisatie van leukocyten en lichaamstemperatuur

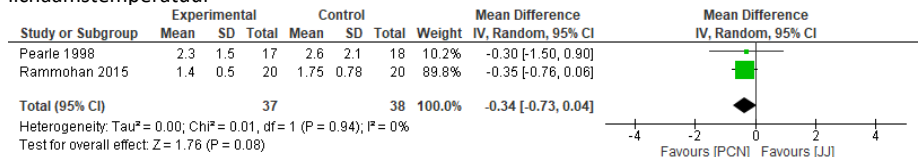
Twee studies onderzochten de normalisatie van leukocyten. Pearle et al. (1998) hanteerden als normaalwaarde voor leukocyten 10.000/mm<sup>3</sup> en voor de lichaamstemperatuur ≤37.4 C. Rammohan et al. (2015) hanteerden als normaalwaarde voor leukocyten 11.000/mm<sup>3</sup>. De normaalwaarde voor de lichaamstemperatuur werd niet vermeld. Pooling van de twee studies laat zien dat het aantal leukocyten in de groep met patiënten die een nefrostomie-katheter kregen, in nauwelijks minder tijd (-0,06 dag; 95% BI: -0,50 tot 0,38) normaliseerde (figuur 1). De boven- en ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval laten echter zien dat ook een verschil van ongeveer een halve dag ten gunste van een nefrostomie-katheter of een JJ katheter nog mogelijk is.

Figuur 1. Analyse nefrostomie-katheter (hier weergegeven als PCN, percutaneous nephrostomy) versus JJ-katheter; uitkomst 'tijd tot normalisatie leukocyten'



Pooling van de twee studies laat zien dat normalisatie van de lichaamstemperatuur met een nefrostomiekatheter minder tijd (-0,34 dag; 95% BI: -0,73 tot 0,04) vergt (figuur 2). De bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval laat echter zien dat ook een verwaarloosbaar verschil nog mogelijk is.

Figuur 2. Analyse nefrostomie-katheter (PCN) versus JJ-katheter; uitkomst 'tijd tot normalisatie lichaamstemperatuur'



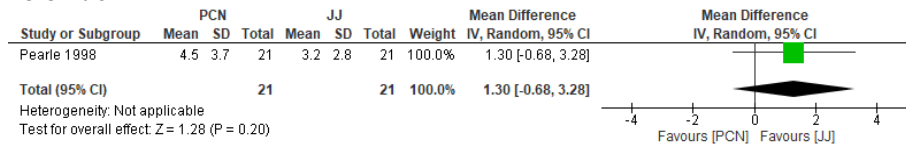
### Mortaliteit

Geen data in review van Weltings et al. (2019).

### Verblijfsduur in het ziekenhuis

Een studie onderzocht deze uitkomstmaat (figuur 3). Patiënten met een JJ-katheter verbleven gemiddeld 1,3 dagen (95% BI: -0,68 tot 3,28) korter in het ziekenhuis. De ondergrens (-0,68) laat zien dat ook een wat korter verblijf bij gebruik van een nefrostomie-katheter tot de mogelijkheden behoort. Omgekeerd laat de bovengrens (3,28) zien dat een aanzienlijk korter verblijf bij gebruik van een JJ-katheter ook nog mogelijk is.

Figuur 3. Analyse nefrostomie-katheter (PCN) versus JJ-katheter; uitkomst 'verblijfsduur ziekenhuis'



### Spontane passage van stenen

Geen data in review van Weltings et al. (2019).

### Kwaliteit van bewijs

De werkgroep heeft de kwaliteit van bewijs beoordeeld volgens de GRADE-methodiek. Voor studies over interventies starten gerandomiseerde onderzoeken in de categorie hoog en observationele studies in de categorie laag. Zie ook bijlage 3 en 4.

### Klinische verbetering: tijd tot normalisatie van leukocyten en van lichaamstemperatuur

De kwaliteit van bewijs werd verlaagd van hoog naar redelijk vanwege ernstig risico op vertekening (bijlage 3). Daarnaast werd afgewaardeerd van redelijk naar laag vanwege ernstige onnauwkeurigheid (wijd betrouwbaarheidsinterval; figuur 1 en 2).

### Verblijfsduur in het ziekenhuis

De kwaliteit van bewijs werd verlaagd van hoog naar redelijk vanwege ernstig risico op vertekening (bijlage 3). Daarnaast werd afgewaardeerd van redelijk naar laag vanwege ernstige onnauwkeurigheid (wijd betrouwbaarheidsinterval; figuur 3).

### Conclusies

<b>Laag GRADE</b>	<i>Klinische verbetering: tijd tot normalisatie van leukocyten en van lichaamstemperatuur</i> Mogelijk leidt gebruik van een nefrostomie-katheter tot een iets snellere normalisatie van het aantal leukocyten en van de lichaamstemperatuur dan gebruik van een JJ-katheter.  <i>Bronnen: Mokhmalji et al., 2001; Pearle et al., 1998</i>
-------------------	---

<b>GRADE</b>	<i>Mortaliteit</i> Hierover werd in gerandomiseerde studies niet gerapporteerd.
--------------	--

<b>Laag</b>	<i>Verblijfsduur in het ziekenhuis</i> Mogelijk leidt gebruik van een JJ-katheter tot een korter verblijf in het ziekenhuis dan gebruik van een nefrostomiekatheter.
<b>GRADE</b>	<i>Bron: Pearle et al., 1998</i>

-----	<i>Spontane passage van stenen</i> Hierover werd in gerandomiseerde studies niet gerapporteerd.
<b>GRADE</b>	

**Ad PICO-vraagstelling 1: review van niet-gerandomiseerde studies over nefrostomie-katheter vergeleken met JJ-katheter bij patiënten met urinesteenlijden**

Ter informatie: zie bijlage 2 voor gedetailleerde informatie betreffende studiepopulatie, interventie, uitkomstmaten en resultaten. Voor gedetailleerde informatie over het risico op bias per studie en kwaliteit van bewijs zie bijlage 4.

*Studiepopulaties*

De niet-gerandomiseerde studies onderzochten mannelijke en vrouwelijke patiënten met hydronefrose als gevolg van urineleider- of nierstenen, en met klinische tekenen van infectie. In de vier studies waren de redenen voor het inbrengen van een katheter of stent: infectie (Sammon et al., 2013; Goldsmith et al., 2013; Yoshimura et al., 2005); infectie, pijn, verlies van nierfunctie (De Sousa Morais et al., 2018).

*Interventies*

De studies onderzochten (onder andere) het effect van een nefrostomie-katheter ten opzichte van een JJ-katheter. Deze studies rapporteerden noch over type anesthesie noch over de afmetingen van de gebruikte katheters.

*Klinische verbetering: piekwaarden leukocyten en C-reactief proteïne; trombocytopenie*

Yoshimura et al. (2015) onderzochten onder andere de piekwaarden van leukocyten en C-reactief Proteïne (CRP). Patiënten met een JJ-katheter hadden hogere piekwaarden dan patiënten met een nefrostomie-katheter. Voor CRP was dit verschil: 1,1 (mg/L) [19,4 ± 6,7 versus 20,5 ± 8,3; p=0,30] en voor leukocyten: 1,7 (x1000/mm<sup>3</sup>) [18,7 ± 9,5 versus 17,0 ± 9,8; p=0,25]. Daarnaast hadden patiënten met een JJ-katheter meer trombocytopenie dan patiënten met een nefrostomie-katheter: 34% versus 25% (odds ratio: 1,57; 95% BI: 0,49 tot 4,98).<sup>3</sup>

Nota bene: patiënten die een nefrostomie-katheter kregen hadden grotere stenen dan patiënten met een JJ-katheter: 9,7 versus 2,6 mm (p=0,006).

*Mortaliteit*

Op basis van propensity score matching vonden Sammon et al. (2013) dat toepassen van een nefrostomie-katheter gepaard ging met een ongeveer driemaal zo grote kans op mortaliteit dan gebruik van een JJ-katheter: OR 3,14 (95% BI: 2,13 tot 4,63). Deze uitkomst is waarschijnlijk niet het gevolg van het zeker-zijn van patiënten die een nefrostomie-katheter kregen. Immers, wanneer voor subgroepen (pyelonefritis versus cystitis en electief versus spoed) de uitkomsten van JJ en nefrostomie-katheter werden vergeleken, bleven de verschillen (in dezelfde orde van grootte) bestaan. In absolute termen: per jaar sterven tijdens ziekenhuisopname 9 per 1.000

<sup>3</sup> Berekend door de werkgroep op basis van Yoshimura et al. (2005; tabel 2).

patiënten bij wie een nefrostomie-katheter werd toegepast tegen 3 per 1.000 patiënten bij wie een JJ-katheter werd toegepast.<sup>4</sup>

#### Verblijfsduur in het ziekenhuis

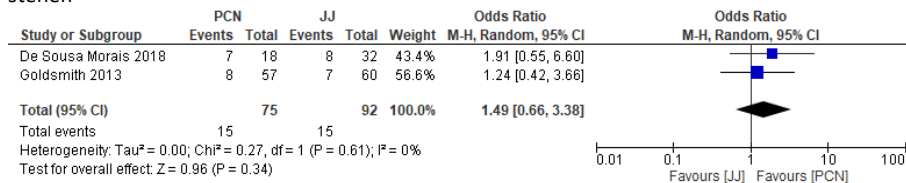
Goldsmith et al. (2013) vonden dat toepassen van een JJ-katheter gepaard ging met een *korter* verblijf dan toepassen van een nefrostomie-katheter. Univariate analyse wees op een verschil van 2,4 dagen ( $p=0,001$ ).<sup>5</sup> Multivariate analyse, waarbij rekening werd gehouden met leeftijd, APACHE score en Charlson Comorbidity Index score, leverde een verschil van 2,1 dagen ( $p=0,001$ ) op.<sup>6</sup>

Sammon et al. (2013) berekenden op basis propensity score matching dat de kans op een verblijf langer dan 5 dagen bij gebruik van een nefrostomie-katheter ruim tweemaal zo groot was (OR 3,18, 95% BI: 3,01 tot 3,34): in plaats van 19% - ca. 2.000 patiënten per jaar – bij gebruik van een JJ-katheter dus bijna 50% - ruim 5.000 patiënten per jaar – in geval van een nefrostomie-katheter.<sup>7</sup>

#### Spontane passage van stenen

Twee studies onderzochten deze uitkomstmaat. Pooling van de twee studies laat ca 50% meer kans op spontane passage van stenen zien met een nefrostomie-katheter (odds ratio (OR) 1,49; 95% BI: 0,66 tot 3,38 (figuur 4)) dan een JJ-katheter.<sup>8</sup> De ondergrens laat echter zien dat de omvang van de studies te gering was om een gunstig effect van een JJ-katheter uit te sluiten.

Figuur 4. Analyse nefrostomie-katheter versus JJ-katheter; uitkomst 'spontane passage van stenen'



De Sousa Morais et al. (2018) toonden in een multivariate analyse waarin werd gecorrigeerd voor expulsieve medicamenteuze therapie, eerdere manipulatie van de urethra, grootte en plaats (distaal/proximaal) van de stenen, een sterk verhoogde kans op spontane passage bij gebruik van een nefrostomie-katheter ten opzichte van een JJ-katheter: OR 6,67; 95% BI: 1,034–42,970.<sup>9</sup>

<sup>4</sup> De auteurs schatten de sterfte op ca. 0,3% wanneer een JJ-katheter wordt toegepast. De 10-jaars prevalentie kan dan op basis van De Sousa Morais et al. (2018; tabel 4 en 5) geschat worden op bijna 30 per 1.000, per jaar dus bijna 3 per 1.000. Bij een odds ratio van 3,14 (nefrostomie- versus JJ-katheter) is het aantal sterftegevallen onder patiënten met nefrostomie-katheter dus ca. 9 per 1.000, ofwel ca. 6 per 1.000 patiënten per jaar meer.

<sup>5</sup> Geen spreidingsmaat of betrouwbaarheidsinterval gerapporteerd door auteurs.

<sup>6</sup> Geen spreidingsmaat of betrouwbaarheidsinterval gerapporteerd door auteurs.

<sup>7</sup> Gebaseerd op Sammon et al. (2013; tabel 4 en 10-jaars prevalentie). Odds ratio's niet te verwarren met relatieve risico's (RR). Bij lage incidenties is OR=RR. Bij incidenties vanaf 10% RR<OR.

<sup>8</sup> Berekend door de werkgroep.

<sup>9</sup> In de review van Weltjens et al. (2019) staat als ondergrens 1.1034 vermeld. De Sousa Morais et al. (2018) vermeldden in tabel 2 van hun artikel als betrouwbaarheidsinterval 1.034–42.970.

Goldsmith et al. (2013) corrigeerden het gevonden verschil in spontane passage van stenen niet voor grootte van de stenen, terwijl er wel een verschil in grootte was: 10 mm voor de nefrostomie-kathetergroep en 7 mm voor de JJ-kathetergroep.

#### Kwaliteit van bewijs

De werkgroep heeft de kwaliteit van bewijs beoordeeld volgens de GRADE-methodiek. Voor studies over interventies starten gerandomiseerde onderzoeken in de categorie hoog en observationele (c.q. niet-gerandomiseerde) studies in de categorie laag. Zie ook bijlage 4.

#### *Klinische verbetering: piekwaarden leukocyten en C-reefief proteïne*

De kwaliteit van bewijs werd verlaagd van laag naar zeer laag vanwege vanwege ernstige onnauwkeurigheid (ontbreken betrouwbaarheidsinterval; klein aantal patiënten). Zie ook toelichting op risk op bias beoordeling (bijlage 4).

#### *Mortaliteit*

De kwaliteit van bewijs (laag) werd niet verder verlaagd vanwege risk of bias of andere GRADE-factoren. Zie ook toelichting op risk op bias beoordeling (bijlage 4).

#### *Verblijfsduur in het ziekenhuis*

De kwaliteit van bewijs (laag) werd niet verder verlaagd vanwege risk of bias of andere GRADE-factoren. Zie ook toelichting op risk op bias beoordeling (bijlage 4).

#### *Spontane passage van stenen*

De kwaliteit van bewijs werd verlaagd van laag naar zeer laag vanwege ernstige onnauwkeurigheid (wijde betrouwbaarheidsintervallen). Zie ook toelichting op risk op bias beoordeling (bijlage 4).

#### **Conclusies**

<b>Ze er laag  GRADE</b>	<p><i>Klinische verbetering: piekwaarden leukocyten en C-reefief proteïne; trombocytopenie</i></p> <p>De evidence is zeer onzeker of er een verschil is in de piekwaarden van leukocyten, C-reefief proteïne en trombocytopenie tussen gebruik van nefrostomie-katheter en JJ-katheter.</p> <p><i>Bron: Yoshimura et al., 2015</i></p>
<b>Laag  GRADE</b>	<p><i>Mortaliteit</i></p> <p>Mogelijk gaat het gebruik van een JJ-katheter gepaard met een geringer risico op mortaliteit dan gebruik van een nefrostomie-katheter.</p> <p><i>Bron: Sammon et al., 2013</i></p>
<b>Laag  GRADE</b>	<p><i>Verblijfsduur ziekenhuis</i></p> <p>Mogelijk gaat gebruik van een JJ-katheter gepaard met een korter verblijf in het ziekenhuis dan gebruik van een nefrostomie- katheter.</p> <p><i>Bronnen: Goldsmith et al., 2013; Sammon et al., 2013</i></p>
<b>Ze er laag</b>	<p><i>Spontane passage van stenen</i></p>

<b>GRADE</b>	De evidence is zeer onzeker of er een verschil is in de mate van spontane passage van stenen tussen gebruik van nefrostomie-katheter en JJ-katheter.  <i>Bronnen: De Sousa Morais et al., 2018; Goldsmith et al., 2013</i>
--------------	--

### Overwegingen

#### ➤ *Kwaliteit van bewijs*

De algehele kwaliteit van bewijs is laag tot zeer laag omdat de kwaliteit van bewijs van kritieke uitkomstmaten zoals klinische verbetering c.q. normalisatie van leukocyten, trombocyten en lichaamstemperatuur laag tot zeer laag is.

#### ➤ *Waarden en voorkeuren*

Er zijn twee reële opties om obstructieve urolithiasis te draineren: het plaatsen van een JJ-katheter of een nefrostomie-katheter. Naar mening van de werkgroep zullen sommige patiënten kiezen voor de optie JJ-katheter en sommige patiënten voor de optie nefrostomie-katheter. Een van de redenen hiervoor is dat niet elke patient een korte verblijfsduur in het ziekenhuis even belangrijk vindt. Gezamenlijke besluitvorming is daarom aangewezen.

#### ➤ *Kosten en middelen*

In één gerandomiseerde studie (Pearle et al., 1998) werd over de kosten gerapporteerd. Toepassen van een JJ-katheter zou tweemaal zo veel kosten met zich meebrengen als een nefrostomiekatheter. Sammon et al. (2013) berekenden op basis propensity score matching in een observationele studie dat toepassen van een JJ-katheter juist met minder kosten gepaard ging dan toepassen van een nefrostomie-katheter. Nederlandse kosteneffectiviteitsstudies ontbreken.

#### ➤ *Professioneel perspectief*

In één observationele studie, verricht in de Verenigde Staten (Sammon et al., 2013), werd bij gebruik van een nefrostomie-katheter in vergelijking met een JJ-katheter een aanzienlijk verhoogd risico op mortaliteit tijdens verblijf in het ziekenhuis gerapporteerd. In hoeverre het hier een causale relatie betreft, daarover kan de studie geen uitsluitsel geven, zoals ook de auteurs erkennen.

Het is mogelijk dat bij ziekere patiënten frequenter een nefrostomie-katheter werd toegepast. Dat strookt ook met de klinische ervaring van Nederlandse urologen. Dit zou grotendeels het verhoogde risico op mortaliteit kunnen verklaren. Tegelijkertijd is de ervaring van Nederlandse urologen dat gebruik van een nefrostomie-katheter wel meer complicaties kan geven, zoals sepsis, pneumothorax, of hematurie waarvoor transfusie noodzakelijk is. Het is echter niet waarschijnlijk dat de meeste van deze complicaties zorgen voor een sterk verhoogd risico op sterfte. Alles bijeengenomen is er reden om het gebruik van een nefrostomie-katheter als de oorzaak van een verhoogd risico op mortaliteit te relativiseren.

#### ➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

De aanbevelingen sluiten goeddeels aan bij de huidige Nederlandse praktijk. Op grond hiervan kan verwacht worden dat de aanbevelingen aanvaardbaar en haalbaar zijn.

#### ➤ *Balans van gewenste en ongewenste effecten*

De balans van gewenste en ongewenste effecten is moeilijk te maken, omdat de effecten van een nefrostomie- en JJ-katheter op de uitkomsten klinische verbetering, verblijfsduur in het

ziekenhuis en spontane passage van stenen, onzeker zijn; en omdat patiënten de voor- en nadelen van de twee types katheters waarschijnlijk anders tegen elkaar afwegen.

### **Rationale van de aanbeveling(en)**

De werkgroep heeft de geringe mate van zekerheid ten aanzien van de effecten van gebruik van een nefrostomie- en JJ-katheter op de uitkomsten klinische verbetering, verblijfsduur in het ziekenhuis en spontane passage van stenen zwaar laten wegen. Zij meent daarom dat gedeelde besluitvorming een belangrijke plaats moet hebben.

### **Aanbevelingen**

- Bespreek met de patiënt de voor- en nadelen van een nefrostomie- en JJ-katheter, ga na wat voor de patiënt belangrijke voor- en nadelen zijn, en kom samen tot een besluit.

### **Kennishiaat**

Gerandomiseerde en goed uitgevoerde studies die rapporteren over het effect van gebruik van een nefrostomie-katheter of JJ-katheter op *mortaliteit, complicaties, verblijfsduur in het ziekenhuis, kwaliteit van leven en kosten* ontbreken. Onder goed uitgevoerd wordt begrepen: berekening van minimale studieomvang voor de primaire uitkomstmaat, adequate statistische analyse, en analyse van subgroepen (met name naar steengrootte, sekse en leeftijd).

### **Literatuurlijst**

- Goldsmith, Z.G., et al., Emergent ureteric stent vs percutaneous nephrostomy for obstructive urolithiasis with sepsis: patterns of use and outcomes from a 15-year experience. *BJU Int*, 2013. 112(2): p. E122-E128.
- Mokhmalji, H., et al., Percutaneous nephrostomy versus ureteral stents for diversion of hydronephrosis caused by stones: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol*, 2001. 165(4): p. 1088-1092.
- Pearle, M.S., et al., Optimal method of urgent decompression of the collecting system for obstruction and infection due to ureteral calculi. *J Urol*, 1998. 160(4): p. 1260-1264.
- Rammohan, T., et al., A Comparative Study of Percutaneous Nephrostomy Versus Dj Stenting in Infective Hydronephrosis in Calculous Disease. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences-Jemds*, 2015. 4(18): p. 3143-3153.
- Sammon, J.D., et al., Temporal trends, practice patterns, and treatment outcomes for infected upper urinary tract stones in the United States. *Eur Urol*, 2013. 64(1): p. 85-92.
- Schünemann HJ, Cuello C, Akl EA, Mustafa RA, Meerpohl JJ, Thayer K, Morgan RL, Gartlehner G, Kunz R, Katikireddi SV, Sterne J, Higgins JP, Guyatt G, GRADE Working Group, Schünemann HJ, Cuello C, Akl EA, Mustafa R, Thayer K, Morgan R, Meerpohl J, Higgins J, Guyatt G, GRADE Guidelines 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence, *Journal of Clinical Epidemiology* (2018), Volume 111, 105 – 114.
- de Sousa Morais, N., et al., Percutaneous nephrostomy vs ureteral stent for hydronephrosis secondary to ureteric calculi: impact on spontaneous stone passage and health-related quality of life-a prospective study. *Urolithiasis*, 2018.
- Yoshimura, K., et al., Emergency drainage for urosepsis associated with upper urinary tract calculi. *J Urol*, 2005. 173(2): p. 458-62.



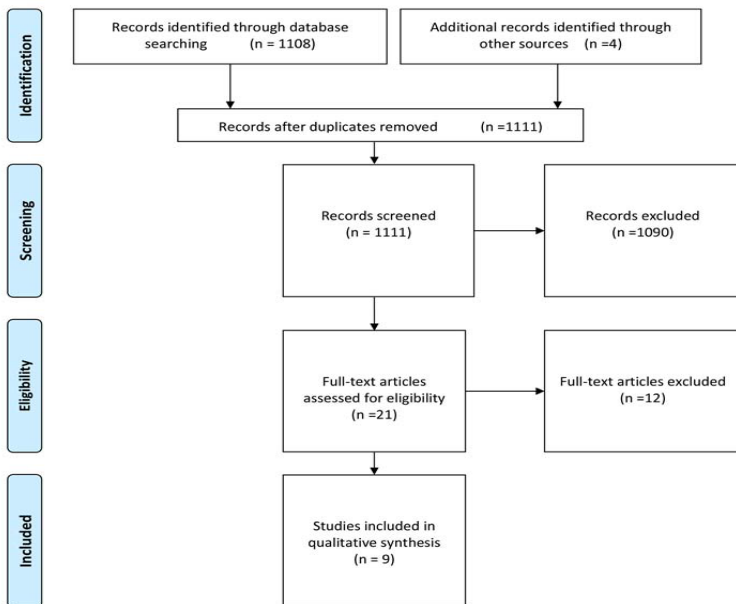
## Bijlage 1

### *Zoekverantwoording en prisma flowdiagram*

#### **Search terms:**

(("Urolithiasis"[Mesh] OR "urolithiasis"[tw] OR "urinary lithiasis"[tw] OR "Nephrolithiasis"[tw] OR "Kidney Calculi"[tw] OR "Staghorn Calculi"[tw] OR "Ureterolithiasis"[tw] OR "Ureteral Calculi"[tw] OR "Urinary Calculi"[tw] OR "Urinary Bladder Calculi"[tw] OR "Kidney Stones"[tw] OR "Kidney Stone"[tw] OR "Renal Stones"[tw] OR "Renal Stone"[tw] OR "Staghorn Stones"[tw] OR "Staghorn Stone"[tw] OR "Ureteral Stones"[tw] OR "Ureteral Stone"[tw] OR "Urinary Stones"[tw] OR "Urinary Stone"[tw] OR "Bladder Calculi"[tw] OR "Bladder Stones"[tw] OR "Bladder Stone"[tw] OR "Kidney Calculus"[tw] OR "Staghorn Calculus"[tw] OR "Ureteral Calculus"[tw] OR "Urinary Calculus"[tw] OR "Urinary Bladder Calculus"[tw] OR "Bladder Calculus"[tw]) AND ("Drainage"[Mesh:noexp] OR "drainage"[tw] OR drain\*[tw] OR "Nephrostomy, Percutaneous"[Mesh] OR "nephrostomy"[tw] OR nephrostom\*[tw] OR "Stents"[Mesh:NoExp] OR "stent"[tw] OR "stents"[tw] OR "stenting"[tw] OR "decompression"[tw] OR "double j"[tw] OR "doublej"[tw] OR doublej\*[tw]) AND ("intrinsic obstruction"[tw] OR "intrinsic obstructions"[tw] OR "Ureteral Obstruction"[Mesh] OR "Ureteral Obstruction"[tw] OR "Ureteral Obstructions"[tw] OR "Ureteropelvic obstruction"[tw] OR "Ureteropelvic obstructions"[tw] OR "Hydronephrosis"[Mesh] OR "hydronephrosis"[tw] OR "renal dilatation"[tw] OR "kidney dilatation"[tw] OR "renal dilation"[tw] OR "kidney dilation"[tw] OR "acute"[tw] OR ("obstruction"[tw] AND ("ureteral"[tw] OR ureteral\*[tw] OR "ureteropelvic"[tw] OR ureteropelvic\*[tw]))) NOT (("Case Reports"[ptyp] OR "case report"[ti]) NOT ("Clinical Study"[ptyp] OR "RCT"[ti] OR random\*[ti])) NOT ("Animals"[mesh] NOT "Humans"[mesh]) AND (english[la] OR dutch[la]))

Bron: Weltings et al. (2019)



## Bijlage 2. Samenvatting van studiekarakteristieken

Study	Study design (level of evidence)	Gender distribution (M:F)	Mean age in years (range or SD)	Procedure of PCN	Procedure of JJ	N total (PCN/JJ)	Reason for drainage	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Primary outcome	Secondary outcome
<b>Pearle et al 1998</b>	Randomized controlled trial (1b) 1995-1997	PCN group: (8:13) JJ group: (10:11) P value not significant	PCN group: 41.3 (+/- 13) JJ group: 41.3 (+/- 14.5)	Angiography suite by interventional radiologist Local anesthesia supplemented with iv sedation	Operating room, under supervision of a urologist and under general anesthesia	42 (21/21)	- infection	Obstructing ureteral calculi + clinical signs of infection *  *T>38C and/or white blood count (WBC) > 17,000/mm	Contraindication to either form of drainage	Time to normalization of WBC or temperature	Length of hospitalization
<b>Mokhmalji et al 2001</b>	Randomized prospective study (1b) 1996-1998	PCN group: (12:8) JJ group: (9:11)  Comparable groups	PCN group: 55 (24-78) JJ group: 49 (24 - 76)  Comparable groups	Sonographically guided renal puncture, facial dilatation over guidewire. Local anesthesia Placement under fluoroscopy of 12 French (F) drain	Rigid cystoscopy Prior local anesthetic using lidocaine instillation Fluoroscopic guidance, placement over guidewire	40 (20/20)	- infection - pain - loss of renal function	Hydronephrosis caused by urolithiasis and: Renal colic or T>38 or stone >15 mm or urosepsis or creatinin increase or UTI and incipient sepsis in blood count	End stage hydronephrosis, choice for 1 procedure to facilitate further diagnostic imaging. Anatomical: pouch, solitary kidney, poor coagulation, children	Course of procedure, subsequent progress and quality of life (QoL)	Use of analgesics, duration of x-ray exposure, success, iv antibiotics, duration of diversion
<b>Rammohan et al 2015</b>	Randomized prospective study (1b) 2012-2014	PCN group: (8:12) JJ group: (9:11) P value not significant	Overall 46.47 (+/- 9.36)	In the operating room Local anesthesia 12F or 14F drain	In the operating room Local anesthesia 4.5F or 5Fstent	40 (20/20)	- infection	Obstructing ureteral or renal pelvic stones with clinical signs of infection*  *fever, WBC elevated	Calculus > 15mm, multiple calculi, pregnancy, urinary diversion, ureteral/urethral stricture, coagulopathy, solitary kidney	Time to normalization WBC, normalization of temperature, resolution of pyuria if seen	Procedural time, fluoroscopy time, complications, VAS. Time to definitive treatment and modality
<b>Sammon et al 2013</b>	Observational cohort (2b) 1999-2009	PCN group: (35:65) JJ group: (28:72)  P< 0.001	PCN group: 53 (40-68) JJ group: 51 (37 - 65)  P< 0.001	No information on procedure	No information on procedure	396.385  (13.967 / 99.492)	- infection	Adult patients hospitalized with infected urolithiasis	Patients undergoing URS or PCNL	Sepsis, organ failure, mortality length of hospital stay, cost	Procedural time, fluoroscopy time, complications, VAS. Time to definitive treatment and modality
<b>De Sousa Morais et al 2018</b>	Prospective cohort (2b) 2017	PCN group: (6:12) JJ group: (19:13)  P=0.077	PCN group: 63.1 (+/- 12.5) JJ group: 54.5 (+/- 15.5)  P=0.048	No information on procedure	No information on procedure	50 (18/32) = 36% vs 64%	- infection - pain - loss of renal function	Adult patients with urinary tract obstruction due to kidney stones, confirmed on non-contrast enhanced computed tomography (NCCT)	Not mentally capable, patients lost to follow-up after urinary diversion and pregnant women	Spontaneous stone passage (SSP) and quality of life (QoL)	
<b>Yoshimura</b>	Retrospective case	PCN group:	PCN group:	No information on	No information	59	- infection	Patients with urosepsis	Prior antibiotic,	Course of	Blood tests for

<b>et al 2005</b>	study (2c) 1994-2003	(12:12) JJ group: (12:23)  P=0.034	67.3 (+/- 15.7) JJ group: 59.5 (+/- 17.4)  P=0.042	procedure	on procedure	(24/35)  = 41% vs 59%		associated with upper urinary tract and requiring emergency drainage	negative urine culture, other focus of sepsis	procedure and subsequent progress	infection parameters (CRP/leukocytes/th rombocytes) Antibiotics
<b>Goldsmith et al 2013</b>	Retrospective case study (2c) 1995-2011	NR	56 (19-88)	No information on procedure	No information on procedure	130 (59/71)  = 45% vs 55%	- infection	CT diagnosis of obstructive urolithiasis and 2/4 SIRS criteria (T / HR / RR / WBC)	Non-infectious indication (pain / acute renal failure)	Stone related and clinical variables which predicted use of each treatment method APACHE/ BMI / CCI / age etc)	Length of hospital stay, risk of ICU admission, surgical approach for definitive stone management

Study	Technical aspects and outcome (success / complications)	Efficacy	QoL	Length of stay and costs	Other results	Conflict of interest or sources of funding
<b>Pearle et al 1998</b>	Procedural and fluoroscopy times were significantly shorter for JJ compared with PCN  Success PCN: 95% Success JJ: 100%  Complication: unsuccessful PCN requiring salvage ureteric stenting	No significant difference in normalization of clinical parameters (WBC / temperature)	More back pain in PCN group compared with the stenting group (37.2 versus 6.5 on a scale of 0 to 100, p<0.05).  No difference in the use of analgesics	No difference in length of stay (4.5 days in PCN group vs. 3.2 days in the JJ group).  JJ under general anesthesia was twice costly at \$2401 versus \$1137 for PCN	No significant difference in time to definitive drainage	NR
<b>Mokhmalji et al 2001</b>	X-ray exposure shorter in PCN group (NS)  Success PCN: 100% Success JJ: 80% (20% conversion to nephrostomy)  Stent failure more frequently with proximal stones and age >60	Antibiotics >5 days 64% in stent group vs 0% in PCN group	Analgesics more frequently in stent group (NS) QoL reduction bigger in stent group. QoL improved in PCN group and deteriorated in stent group, especially in males and people <40	NR	PCN indwelling time significantly shorter due to persisting infection in JJ group This was more pronounced in patients with hydronephrosis and stones in the proximal ureter	Financial interest and/or other relationship with Storz America, Inc. and Storz Medical.
<b>Rammohan et al 2015</b>	Procedural and fluoroscopy time significantly shorter in stenting group  1PCN related complication (dislodgement of tube)	No significant difference in time to clinical improvement	Back pain significantly greater in PCN group  No significant difference in duration of pain.	NR	NR	None
<b>Sammon et al 2013</b>	PCN showed higher rates of sepsis and mortality in matched analysis	NR	NR	PCN showed prolonged length of stay and elevated hospital charges in matched analysis  Procedural costs and length of stay strongly favored JJ on propensity-score-matched analysis.	28.6% of hospitalized patients underwent immediate decompression (n=113459)  Women >2 likely to have associated infection and more likely to experience sepsis when intervention is needed	None

Study	Technical aspects and outcome (success / complications)	Efficacy	QoL	Length of stay and costs	Other results	Conflict of interest or sources of funding
<b>De Sousa Morais et al 2018</b>	No significant difference for need of antibiotics and urinary infections was found	NR	Decrease of QoL pre- and post-intervention - in JJ group (P<0.001) - in PCN group (p=0.206)  Patients in JJ group more urinary symptoms, mostly hematuria (p<0.001) and dysuria (p<0.001)  More analgesics needed in JJ group (p=0.004)	NR	Rate of spontaneous stone passage (SSP) - 25% in JJ group - 38.9% in PCN group (NS in univariate analysis)  SSP influenced by stone size (NS)  30.2% (n=13) of stones in JJ group upward displaced  Stone size higher in PCN group vs JJ (p=0.12)	None
<b>Yoshimura et al 2005</b>	NR	More rapid progression of inflammation and more severe thrombocytopenia in JJ group vs PCN group Peak CRP en WBC did not differ	NR	Patients undergoing emergency drainage required more treatment interventions and a longer hospital stay than other patients with urolithiasis (10 days longer) P<0.001	Stones larger in PCN group (9.7 vs 2.6mm) Performance status, patient age and sex were independent risk factors	NR
<b>Goldsmith et al 2013</b>	Overall rate of failed procedure = 2,3% (3/130) with 1 hospital death (0,8%)  2 JJ failures → PCN 1 PCN failure → JJ (P = 0.571)	NR	NR	PCN group significant longer hospital stay on multivariable analysis and higher rate of ICU admission. No difference in stone location	More severely ill patients (Higher APACHE scores) and larger stones (10 vs 7mm) in PCN group  Method of drainage correlated with later treatment method  Time from drainage to definitive treatment and rates of spontaneous stone passage equal in both groups	None

\*NS = Non significant; \*NR= Not reported

### Bijlage 3 Methodologische beoordeling van gerandomiseerde studies

Onderstaande beoordeling is verricht door de methodologen van de richtlijnwerkgroep.

#### Pearle et al., 1998

Bias	Judgment reviewer	Support for judgement
Random sequence generation	Unclear	Quote: "A total of 42 patients were randomized to receive percutaneous nephrostomy (21) or retrograde ureteral catheterization (21)." This is the one and only sentence pertaining to randomization.
Allocation concealment	Unclear	No information on allocation concealment was reported.
Baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No	Quote: "The 2 groups were comparable in patient, stone and clinical characteristics (table 1); p values were not significant".
Blinding of outcome assessment	Low risk	Outcome assessor was not blinded. However, the outcome measures were objective measures.
Incomplete outcome data	High risk	There is no specific information on attrition. However table 3 and text below this table shows that 15 patients are missing for the outcome <b>time to normal WBC</b> , and 7 patients for the outcome <b>time to normal temperature</b> . Whether or not attrition occurred for the outcomes <b>back or bladder pain, duration of pain medication</b> is unclear.
Selective reporting	Low risk	No reason to suspect selective reporting.
<i>Overall risk of bias: serious risk of bias for all outcome measures above (GRADE: rate down by one level for serious risk of bias).</i>		

#### Mokhmalji et al., 2001

Bias	Judgment reviewer	Support for judgement
Random sequence generation	High risk	Quote: "From March 1, 1996 to April 3, 1998, 20 patients ( <u>even numbered birth year</u> ) were randomized into the ureteral stent (pigtail) group and 20 (uneven numbered birth year) into the percutaneous nephrostomy group." <b>Birth year is not a random element.!</b>
Allocation concealment	High risk	No information on allocation concealment was reported. Concealment of allocation is difficult to realize when even and uneven 'random' number are used because the investigator may know the allocation of the next patient after some allocations have taken place.
Baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Unclear	No specific information on baseline characteristics was reported.
Blinding of outcome assessment	Unclear	Outcome assessor was probably not blinded. This may have influenced <b>Quality of Life measures (WHO instrument; back pain)</b> since it was unclear how assessment of this subjective measures did take place.
Incomplete outcome data	Low risk	There is no specific information on attrition. But it seems there was no attrition: tables report the included number of patients.
Selective reporting	Unclear	Study was not registered as clinical trial.

Overall risk of bias: serious risk of bias for all outcome measures (GRADE: rate down by one level for serious risk of bias).		
---	--	--

**Rammohan et al., 2015**

Bias	Judgment reviewer	Support for judgement
Random sequence generation	Unclear	Quote: "The study was conducted from October 2012 to January 2014 patients of obstructing ureteral or renal pelvic stones with clinical signs of infection were randomized for decompression by either percutaneous nephrostomy or double J stenting in a tertiary care teaching hospital". This is the one and only sentence pertaining to randomization.
Allocation concealment	Unclear	No information on allocation concealment was reported.
Baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No	Table 3 reports more or less equal values for both treatment groups. No significant p values.
Blinding of outcome assessment	Low risk	Outcome assessor was probably not blinded. However, all outcome measures were objective measures.
Incomplete outcome data	Low risk	There is no specific information on attrition. But it seems there was no attrition: tables report the included number of patients.
Selective reporting	High risk	Outcome measures are reported that were measured by other researches but were presented as their own research results.
Other bias	High risk	p-values were infrequently reported. Instead the authors reported "not significant". So, it is unknown whether or not some results were borderline significant ( $<0.05 < p < 0.10$ ).
Overall risk of bias: very serious risk of bias for all outcome measures (GRADE: rate down by two levels for very serious risk of bias).		

**Bijlage 4 Methodologische beoordeling niet-gerandomiseerde studies**

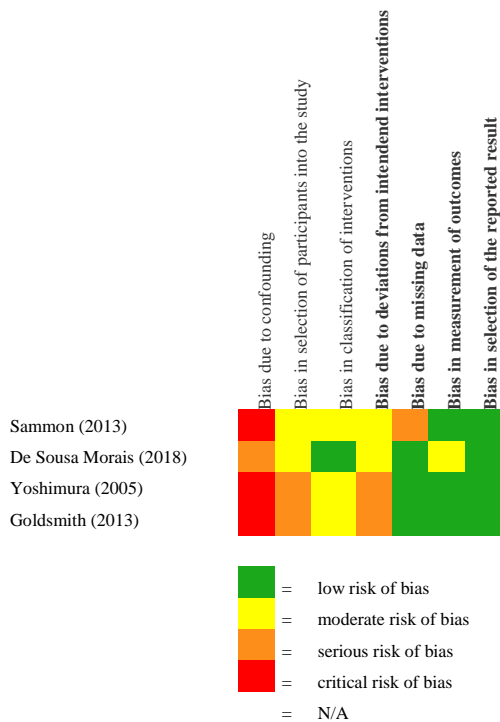
Onderstaande beoordeling is beschikbaar gesteld door de 1<sup>e</sup> auteur van de review (Saskia Weltings).

**Toelichting:** Beoordeling met ROBINS-I veronderstelt dat de niet-gerandomiseerde studies een gerandomiseerde studie nabootsen. Voor de toepassing van GRADE betekent dit dat *niet* gestart wordt met lage maar met *hoge* kwaliteit van bewijs. Volgens de GRADE working group betekent dit echter dat in de praktijk veelvuldig zal worden afgewaardeerd tot lage kwaliteit van bewijs vanwege confounding (d.w.z. geen balans tussen prognostische factoren in interventie- en controlegroep) en selectiebias (Schünemann et al., 2018).

Onderstaande beoordeling bevestigt dit gezien het veelvuldig voorkomen van ‘critical risk’ in het domein bias due to confounding en serious risk in het domein selectie bias.

De “klassieke” GRADE-benadering die in de hiervoor gepresenteerde literatuursamenvatting en -beoordeling is gehanteerd -observationale studies starten als lage kwaliteit van bewijs- leidt dus tot dezelfde eindbeoordeling van de risk of bias.

ROBINS-I





**Bijlage 5**

<p><b>Uit Pearle et al., 1998 (Results section, p. 1263)</b></p>	<p><b>Uit Rammohan et al., 2015 (Results section, p. 3146)</b></p>
<p>“When the patient was questioned about generalized back or bladder pain during or immediately after the procedure (when awake enough to answer appropriately), only <u>back pain</u> was perceived to be greater in the percutaneous nephrostomy compared with the retrograde ureteral catheterization group (<u>37.2 versus 6.5</u> on a scale of 0 to 100, where 100 is the worst pain imaginable, <math>p &lt; 0.05</math>). General anesthesia in the retrograde ureteral catheterization group undoubtedly contributed to decreased pain during the procedure. There was no significant difference in the <u>duration of pain medication</u> used after the procedure between the 2 groups (<u>2.1 days in the percutaneous nephrostomy versus 1.5</u> in the retrograde ureteral catheterization group, <math>p = 0.83</math>).</p>	<p>When the patient was questioned about generalized back pain or bladder pain during or immediately after the procedure (when awake enough to answer appropriately), only <u>back pain</u> was perceived to be greater in the percutaneous nephrostomy compared with the double j stenting (<u>37.2 versus 6.5</u> on a scale of 0 to 100, where 100 is the worst pain imaginable, <math>p &lt; 0.05</math>). There was no significant difference in the <u>duration of pain medication</u> used after the procedure between the 2 groups (<u>2.1 days in the percutaneous nephrostomy versus 1.5</u> in the double J stenting group (<math>p = 0.83</math>).</p>

## Hoofdstuk 6 Profylaxe bij recidiverende urineweginfecties

### Uitgangsvragen

- 6.1 Wat is de plaats van niet-antibiotische profylaxe bij recidiverende urineweginfecties?
- 6.2 Wat is de plaats van antibiotische profylaxe bij recidiverende urineweginfecties?
- 6.3 Wat is de plaats van blaasspoelingen bij recidiverende urineweginfecties?

### 6.1 Wat is de plaats van niet-antibiotische profylaxe bij recidiverende urineweginfecties?

#### Inleiding

In het beleid m.b.t. recidiverende urineweginfecties kan, naast een afwachtend beleid of een behandeling, het voorkómen van een nieuwe infectie een belangrijke rol spelen. Er zijn voor preventie van recidiverende urineweginfecties meerdere opties mogelijk: antibiotische en niet-antibiotische middelen, of blaasspoelingen met middelen die een herstel van de blaaswand beogen.

#### Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden plande de werkgroep om drie systematische reviews te verrichten met de volgende PICO-vraagstelling:

1. Wat is het effect van het profylactisch gebruik van niet-antibiotische middelen vergeleken met een placebo op de uitkomstmaten succes therapie en bijwerkingen bij vrouwen met recidiverende urineweginfecties en een indicatie voor profylaxe?
2. Wat is het effect van het profylactisch gebruik van verschillende niet-antibiotische middelen ten opzichte van elkaar op de uitkomstmaten succes therapie en bijwerkingen bij vrouwen met recidiverende urineweginfecties en een indicatie voor profylaxe?
3. Wat is het effect van het gebruik van niet-antibiotische middelen vergeleken met een andere actieve interventie op de uitkomstmaten succes therapie en bijwerkingen bij vrouwen met recidiverende urineweginfecties en een indicatie voor profylaxe?

Voor de uitwerking van deze PICO's wordt verwezen naar de NHG-standaard "Urineweginfecties" en de SWAB-richtlijn "Antimicrobiële therapie bij gecompliceerde urineweginfecties".

#### Samenvatting literatuur

Zie NHG en SWAB.

#### Overwegingen

Zie NHG en SWAB.

Onderstaande aanbevelingen zijn overgenomen uit de NHG-Standaard 'Urineweginfecties', versie 5.0, april 2020. Deze aanbevelingen zijn door het NHG geautoriseerd. Deze aanbevelingen zijn niet meegenomen in de commentaarfase van de NVU-richtlijn 'Urineweginfecties bij volwassenen' (2020).

#### Aanbevelingen

**Overgenomen uit de NHG-Standaard Urineweginfecties (versie 5.0, april 2020):**

#### Voorlichting

- Leg uit dat er vaak geen duidelijke oorzaak is voor het ontstaan of recidiveren van een cystitis en dat er meestal sprake is van  $\geq 1$  risicofactor(en) die de kans op een cystitis vergroten.
- Adviseer de volgende maatregelen:
  - ruim drinken (tot 3 liter per dag; houd bij het advies rekening met comorbiditeit, zoals hartfalen)
  - blaas geheel leegplassen
  - bij aandrang de mictie niet uitstellen
  - lediging van de blaas post coïtum
  - indien relevant: heroverweeg het gebruik van condooms/pessarium met spermadodende glijmiddelen
- Verwijs de patiënt in aansluiting op de gegeven mondelinge informatie zo nodig naar Thuisarts.nl.
- Laat de patiënt bij verergering van de klachten (koorts, algemeen ziek-zijn) direct contact opnemen met de (dienstdoende) huisarts.

#### **Medicamenteuze behandeling**

- Bespreek bij patiënten met  $\geq 3$  urineweginfecties per jaar de mogelijkheid van profylaxe met zelfzorgmiddelen, vaginaal estriol (bij postmenopauzale vrouwen) of antibiotica.
- Bespreek ook de mogelijkheid van zelfbehandeling.
- Maak daarbij samen met de patiënt een afweging tussen effectiviteit, bijwerkingen en het risico op de ontwikkeling van antibioticaresistentie.

#### **Zelfzorgmiddelen**

- Er zijn enige aanwijzingen dat cranberries en D-mannose effect hebben op het voorkomen van recidiverende urineweginfecties.
  - Zowel cranberrytabletten (2 dd 500 mg) als drank kunnen worden gebruikt, hoewel de optimale dosering en toedieningsvorm niet vaststaan.
  - Cranberrydrank wordt meestal matig verdragen.
  - Ook voor D-mannose is de optimale dosering onbekend.
- Probiotica lijken geen effect te hebben.
- Van gebruik van deze zelfzorgmiddelen zijn geen ernstige bijwerkingen gemeld. De veiligheid is echter onbekend bij zwangere vrouwen, kinderen en patiënten met nierfunctiestoornissen.
- Heroverweeg het gebruik afhankelijk van het effect na enkele maanden tot een jaar.

#### **Vaginaal estr(ad)iol**

- Vaginaal gebruik van estr(ad)iol beperkt het aantal recidieven bij postmenopauzale vrouwen.
- Lokale oestrogenen hebben bij postmenopauzale vrouwen de voorkeur indien er geen contra-indicaties zijn. Het betreft off-label gebruik. Maak hierbij een keuze uit:
  - vaginaal gebruik van estriolovules of -crème (1 dd 0,5 mg, na 2 weken af te bouwen tot maximaal 0,5 mg tweemaal per week), of
  - vaginaal gebruik van estradiol (1 dd 10 microgram, na 2 weken af te bouwen tot maximaal 10 microgram tweemaal per week)
- Contra-indicaties voor vaginaal estr(ad)iol zijn:
  - (voorgeschiedenis van) borstkanker, oestrogeengevoelige tumoren
  - onverklaarde vaginale bloedingen
  - onbehandelde endometriumhyperplasie

- (voorgeschiedenis van) veneuze trombo-embolieën (diepveneuze trombose, longembolie), trombofiele aandoening (zoals proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie), actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening (angina pectoris, myocardinfarct)
- acute leveraandoening, leverfunctiestoornis
- acute porfyrie
- Vaginaal estr(ad)iol kan vooral lokale bijwerkingen geven, zoals jeuk, een branderig gevoel en fluor vaginalis.
- Evalueer ten minste jaarlijks en overweeg in overleg met de patiënt de behandeling te stoppen.

#### **Zelfbehandeling**

- Behandeling vindt bij voorkeur plaats na adequate diagnostiek middels een urinestick en zo nodig dipslide of sediment. Soms stuit dit echter op praktische bezwaren (bijvoorbeeld in het weekend of op vakantie).
- Zelfbehandeling is in dat geval een optie indien urineweginfecties eerder geobjectiveerd zijn en patiënte deze duidelijk herkent.
- Bespreek de mogelijkheid van een afwachtend beleid (ruim drinken en zo nodig pijnstilling).
- Geef daarnaast een recept mee voor een 5-daagse kuur nitrofurantoïne (2 dd 100 mg met gereguleerde afgifte of 4 dd 50 mg) of een eenmalige gift fosfomycine 3 gram (indien gewicht < 50 kg 2 gram), waarmee de vrouw kan starten wanneer zich herkenbare tekenen van een infectie voordoen, eventueel na initieel behandeling met alleen pijnstilling.
  - Contra-indicaties voor gebruik van nitrofurantoïne zijn onder andere ernstige nierfunctiestoornissen (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en G6PD-deficiëntie.
- Geef vrouwen die borstvoeding geven bij voorkeur geen fosfomycine. Indien er toch een indicatie bestaat voor het gebruik van fosfomycine, is dit waarschijnlijk wel veilig, maar dient de borstvoeding 24 uur onderbroken te worden door wel te kolven maar de gekolfde melk niet te gebruiken.
- Instrueer patiënte contact op te nemen als verbetering uitblijft, bij een afwijkend beloop of bij frequente recidieven.

## 6.2 Wat is de plaats van antibiotische profylaxe bij recidiverende urineweginfecties?

### Inleiding

In het beleid m.b.t. recidiverende urineweginfecties kan, naast een afwachtend beleid of een behandeling, het voorkómen van een nieuwe infectie een belangrijke rol spelen. Er zijn voor preventie van recidiverende urineweginfecties meerdere opties mogelijk: antibiotische en niet-antibiotische middelen, of blaasspoelingen met middelen die een herstel van de blaaswand beogen.

### Zoeken en selecteren

De werkgroep plande drie systematische reviews om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden met de volgende PICO-vraagstelling:

1. Wat is het effect van het profylactisch gebruik van antibiotische middelen vergeleken met een placebo op de uitkomstmaten succes therapie en bijwerkingen bij vrouwen met recidiverende urineweginfecties en een indicatie voor profylaxe?
2. Wat is het effect van het profylactisch gebruik van verschillende antibiotische middelen ten opzichte van elkaar op de uitkomstmaten succes therapie en bijwerkingen bij vrouwen met recidiverende urineweginfecties en een indicatie voor profylaxe?
3. Wat is het effect van het gebruik van antibiotische middelen vergeleken met een andere actieve interventie op de uitkomstmaten succes therapie en bijwerkingen bij vrouwen met recidiverende urineweginfecties en een indicatie voor profylaxe?

Voor de uitwerking van deze PICO's wordt verwezen naar de NHG-standaard "Urineweginfecties" en de SWAB-richtlijn "Antimicrobiële therapie bij gecompliceerde urineweginfecties".

### Samenvatting literatuur

Zie NHG en SWAB.

### Overwegingen

Zie NHG en SWAB.

Onderstaande aanbevelingen zijn overgenomen uit de NHG-Standaard 'Urineweginfecties', versie 5.0, april 2020. Deze aanbevelingen zijn door het NHG geautoriseerd. Deze aanbevelingen zijn niet meegenomen in de commentaarfase van de NVU-richtlijn 'Urineweginfecties bij volwassenen' (2020).

### Aanbevelingen

#### Overgenomen uit de NHG-Standaard Urineweginfecties (versie 5.0, april 2020):

##### Antibioticumprofylaxe

- Antibioticumprofylaxe beperkt het aantal recidieven.
- Langdurig gebruik van antibiotica werkt antibioticaresistentie in de hand, mede door selectie van resistente bacteriën.
- Informeer de patiënt over zeldzame, maar ernstige bijwerkingen die bij langdurig gebruik (met name > 6-12 maanden) van nitrofurantoïne kunnen optreden. Dit betreft een – soms irreversibele – polyneuropathie, waarvan paresthesieën een 1e symptoom zijn, en het pulmonair syndroom, met kortademigheid en prikkelhoest als klachten (en dat kan leiden tot

irreversibele fibrose).

- Kies, indien er een indicatie is voor antibiotische profylaxe, bij voorkeur voor postcoïtumprofylaxe in plaats van continue profylaxe, gezien het lagere risico op resistentieontwikkeling en bijwerkingen, bij gelijke effectiviteit.
- Baseer de keuze voor het antibioticum mede op eerdere kweekresultaten (arbitrair: tot 1 jaar terug).
- Kies bij antibiotische profylaxe voor:
  - 1e keuze: postcoïtumprofylaxe (off-label gebruik); nitrofurantoïne (50 tot 100 mg) of trimethoprim 100 mg, in te nemen binnen 2 uur na iedere coïtus, maximaal 1 dd.
  - 2e keuze: continue antibioticumprofylaxe; nitrofurantoïne (50 tot 100 mg) of trimethoprim (100 mg), dagelijks in te nemen voor de nacht.
- Contra-indicaties voor gebruik van nitrofurantoïne zijn onder andere ernstige nierfunctiestoornissen (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en G6PD-deficiëntie.
- Contra-indicaties voor gebruik van trimethoprim zijn onder andere ernstige lever- en nierfunctiestoornissen, ernstige afwijkingen in het bloedbeeld, acute porfyrie en methotrexaatgebruik.
- De optimale duur van antibiotische profylaxe is onbekend. Staak de medicatie na 6 maanden tot maximaal 1 jaar in verband met de toename van het risico op bijwerkingen (met name hepatotoxiciteit en pulmonaire fibrose) en resistentieontwikkeling bij langdurig gebruik.

#### **Cystitis onder antibioticumprofylaxe**

- Instrueer de patiënte om de urine te laten controleren indien er tekenen van een urineweginfectie zijn.
- Stop antibiotische profylaxe indien een cystitis onder antibiotische profylaxe optreedt, en behandel de urineweginfectie met een ander antibioticum (nitrofurantoïne, fosfomycine of trimethoprim; zie voor de dosering onder Cystitis bij gezonde, niet-zwangere vrouwen).
- Stuur verse urine of een dipslide naar een laboratorium voor kweek en resistentiebepaling voor start van de behandeling.

#### **Controle bij cystitis onder antibiotische profylaxe**

- Controle van de urine is niet nodig indien de klachten na de kuur verdwijnen.
- Overweeg na afloop van de cystitis een ander middel als profylaxe, afhankelijk van het resistentiepatroon, of stop de antibiotische profylaxe geheel.
- Verricht, wanneer de klachten 24 tot 48 uur na afloop van de antibioticumkuur niet duidelijk zijn afgenomen, opnieuw urineonderzoek en verstrek, indien aangewezen, een alternatief middel.
- Pas, indien tijdens de antibioticumkuur tekenen van weefselinvasie ontstaan, de antibiotische behandeling aan op geleide van de kweekuitslag.

### 6.3 Wat is de plaats van blaasspoelingen als profylaxe bij recidiverende urineweginfecties?

#### Inleiding

Bij patiënten met recidiverende urineweginfecties wordt geadviseerd om, wanneer levensstijladviezen en niet-antibiotische maatregelen onvoldoende effect hebben, een behandeling met profylactische antibiotica te overwegen. Echter, door toenemende antimicrobiële resistentie en intolerantie of allergie voor orale antibiotica wordt de keuze in profylactische therapie steeds vaker bemoeilijkt. Profylactische blaasspoelingen vormen in dit geval mogelijk een alternatieve behandeling.

#### Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de werkgroep zes systematische literatuuranalyses verricht met de volgende PICO-vraagstellingen:

#### PICO-vraagstellingen ten aanzien van profylactische blaasspoelingen met niet-antibiotische middelen

4. Wat is het effect van profylactische blaasspoelingen met *niet-antibiotische middelen* vergeleken met profylactische blaasspoelingen met een placebo op de uitkomstmaten in onderstaande tabel 1 bij patiënten (mannen en vrouwen) met recidiverende urineweginfectie waarbij geen orale behandelopties meer mogelijk zijn?
5. Wat is het effect van profylactische blaasspoelingen met verschillende *niet-antibiotische* middelen ten opzichte van elkaar op de uitkomstmaten in onderstaande tabel 1 bij patiënten (mannen en vrouwen) met recidiverende urineweginfectie waarbij geen orale behandelopties meer mogelijk zijn?
6. Wat is het effect van profylactische blaasspoelingen met *niet-antibiotische* middelen vergeleken met een andere profylactische actieve interventie op de uitkomstmaten in onderstaande tabel 1 bij patiënten (mannen en vrouwen) met recidiverende urineweginfectie waarbij geen orale behandelopties meer mogelijk zijn?

#### PICO-vraagstellingen ten aanzien van profylactische blaasspoelingen met antibiotische middelen

7. Wat is het effect van profylactische blaasspoelingen met *antibiotische* middelen vergeleken met profylactische blaasspoelingen met een placebo op de uitkomstmaten in onderstaande tabel 1 bij patiënten (mannen en vrouwen) met recidiverende urineweginfectie waarbij geen orale behandelopties meer mogelijk zijn ?
8. Wat is het effect van profylactische blaasspoelingen met verschillende *antibiotische* middelen ten opzichte van elkaar op de uitkomstmaten in onderstaande tabel 1 bij patiënten (mannen en vrouwen) met recidiverende urineweginfectie waarbij geen orale behandelopties meer mogelijk zijn?
9. Wat is het effect van profylactische blaasspoelingen met *antibiotische* middelen vergeleken met een andere profylactische actieve interventie op de uitkomstmaten in onderstaande tabel 1 bij patiënten (mannen en vrouwen) met recidiverende urineweginfectie waarbij geen orale behandelopties meer mogelijk zijn?

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is een overkoepelende, systematische search verricht voor de zes PICO-vraagstellingen. Aanvankelijk is alleen gezocht naar RCTs vanaf het jaar 2000. Later is de search uitgebreid naar alle typen onderzoek en zonder beperking in publicatiejaren. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage 1.

Tabel 1 Inclusie- en selectiecriteria PICO

Type studies	- systematische reviews van gerandomiseerde studies of observationele studies - oorspronkelijk gerandomiseerde studies of observationele studies
Type patiënten	- patiënten (mannen en vrouwen) met recidiverende urineweginfecties waarbij geen orale behandelopties meer mogelijk zijn/gewenst zijn
Interventie	<u>Review over niet-antibiotische middelen</u> - profylactische blaasspoelingen met niet-antibiotische middelen, zoals betadine-jodium, hyaluronzuur en/of chondroitinesulfaat <u>Review over antibiotische middelen</u> - profylactische blaasspoelingen met antibiotische middelen, zoals aminoglycosiden
Control	- profylactische blaasspoelingen met placebo - andere profylactische actieve interventie (antibiotica, cranberry, immunoprophylaxe, probiotica, ect)
Type uitkomstmaten	<u>Effectiviteit</u> - Succesvolle preventie: - reductie aantal infecties per jaar; - afname van infecties veroorzaakt door resistente verwekkers; - kwaliteit van leven.  <u>Bijwerkingen</u> - Bijwerkingen: - allergie; - irritatieve klachten urethra (door katheterisatie).
Type setting	- ziekenhuis
Exclusiecriteria	- registratiestudies

De literatuurzoekactie leverde 883 treffers op.

De volgende studies voldeden aan de selectiecriteria:

Ten aanzien van de review over profylactische blaasspoelingen met niet-antibiotische middelen:  
Ad hyaluronzuur en/of chondroitinesulfaat

Eén systematic review werd geselecteerd op basis van titel en abstract (Goddard et al., 2018). Na het lezen van het volledige artikel werd besloten de review mee te nemen, omdat het onderwerp van de review overeenkwam met dat van de werkgroep, de auteurs op een adequate manier in de verschillende databases zochten, literatuur selecteerden en data extraheerden (zie bijlage 2). De werkgroep heeft wel de analyse van Goddard et al. aangepast, omdat de auteurs in de analyse de verschillende controlegroepen bij elkaar hebben gevoegd.



#### *Ad betadine-jodium*

Twee studies werden geselecteerd op basis van titel en abstract (Van den Broek et al., 1985; Sharp et al.; 1981). Bij nader inzien voldeden echter beide studies niet aan de selectiecriteria: van den Broek (1985) onderzocht geen patiënten met recidiverende urineweginfecties. Sharp (1981) onderzocht alleen indirecte uitkomstmaten.

#### Ten aanzien van de review over blaasspoelingen met antibiotische middelen:

Zeven studies werden geselecteerd op basis van titel en abstract. Na het lezen van de volledige artikelen voldeed hiervan uiteindelijk één studie aan de selectiecriteria en werd meegenomen in de literatuuranalyse (Pietropaolo et al., 2018). Deze studie betreft een systematische review. In bijlage 3 staan de redenen van exclusie van de andere 6 studies vermeld.

Eén studie, die na de searchdatum gepubliceerd werd (Stalenhoef et al., 2018), voldeed eveneens aan de selectiecriteria en werd meegenomen in de literatuuranalyse.

#### *Ter informatie:*

De systematische review van Pietropaolo (2018) voldeed aan de vereiste AMSTAR-kwaliteitscriteria (zie bijlage 4).

#### **Samenvatting literatuur**

Ad PICO-vraagstelling 1: review van profylactische blaasspoelingen met niet-antibiotische middelen vergeleken met blaasspoelingen met een placebo

#### Ten aanzien van hyaluronzuur en/of chondroitinesulfaat (werkzaam onderdeel van GAG-blaasinstillaties)

Vijf van de acht studies van de review van Goddard (2018) voldeden aan de selectiecriteria van de werkgroep: Damiano et al., 2011; Constantinides et al., 2004; Lipovac et al., 2007; Centemero et al., 2011; en Cicone et al., 2014.

#### *Onderzoeksdesign*

Zie tabel hieronder.

Tabel 2. Overzicht onderzoeksdesign

Onderzoeksdesign	Aantal studies
RCT	1 studie (Damiano et al., 2011)
Niet-RCT	4 studies (Constantinides et al., 2004; Lipovac et al., 2007; Centemero et al., 2011; en Cicone et al., 2014)

#### *Studiepopulaties*

De studies onderzochten vrouwelijke volwassen patiënten met een gedocumenteerde geschiedenis van recidiverende urineweginfectie, i.e. ten minste drie episodes van ongecompliceerde urineweginfectie met klinische symptomen en / of een positieve urinekweek het voorkomen een belangrijke rol spelen, dus preventie. Er zijn voor preventie van recidiverende urineweginfecties meerdere opties mogelijk: (> 10<sup>3</sup> cfu / ml) in de afgelopen 12 maanden.

### Interventies

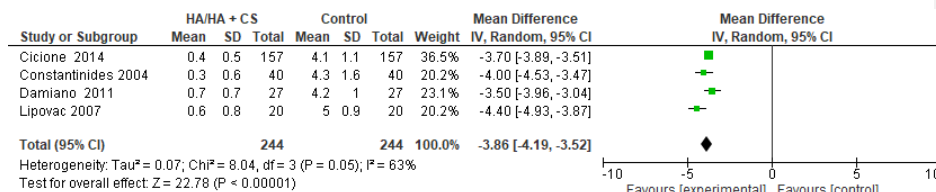
De studies onderzochten het effect van profylactische blaasspoelingen met hyaluronzuur en chondroitinesulfaat. Bij patiënten in de controlegroep werd de blaas gespoeld met een placebo (Damiano et al., 2011). In de vier niet-gerandomiseerde onderzoeken bestond de controlegroep uit retrospectieve patiëntenseries van vóór de periode van de profylactische blaasspoelingen.

Tabel 3 Onderzochte interventies

	Interventie	Controle
Damiano (2011)	50 mL of HA 1.6% plus CS 2.0% solution (Ialuril®) once weekly for 4 weeks, then once monthly for 5 months, followed for 12 months in total (n = 28)	50-mL placebo (saline) administered with the same schedule, followed for 12 months in total (n = 29)
Constantinides (2004)	HA (Cystistat®) 40 mg in 50 mL of PBS once weekly for 4 weeks, then once monthly for 4 months, followed for a further 7 months	Retrospective review of patient records from before HA treatment (mean duration 15.8 months)
Lipovac (2007)	HA (Cystistat®) 40 mg in 50 mL of PBS once weekly for 4 weeks, then once monthly for 5 months, followed for a further 6 months	Retrospective review of patient records from before HA treatment (mean duration 36 weeks)
Centemero (2011)	HA (Cystistat®) 40 mg in 50 mL of PBS once weekly for 8 weeks, followed for 18 months in total	Retrospective review of patient records from before HA treatment
Cicione 2014	50 mL of HA 1.6% plus CS 2% (Ialuril®) once weekly for 4 weeks, then once monthly for 5 months, followed for up to 24 months	Retrospective review of patient records before HA-CS treatment (12 months)

### Succesvolle preventie van recidiverende urineweginfectie

Vier studies onderzochten deze uitkomstmaat. Pooling van de 4 studies liet zien dat vrouwen waarbij de blaas profylactisch gespoeld werd met hyaluronzuur in combinatie met chondroitinesulfaat gemiddeld 3,86 urineweginfecties per jaar minder hadden vergeleken met het gemiddeld aantal infecties in de periode voorafgaand aan de profylactische blaasspoelingen of met vrouwen waarbij de blaas gespoeld werd met een placebo (zie figuur hieronder).



Centemero et al. (2011) (N=96) hebben de uitkomstmaat ‘gemiddeld aantal dagen tot aan eerst recidief’ onderzocht. De resultaten wezen ook in het voordeel van hyaluronzuur en chondroitinesulfaat: 151 dagen langer tot eerste recidief, 95% BI (147 tot 154).

### Bijwerkingen

De meest frequente klachten waren milde tot matige pijn tijdens of na de blaasspoelingen (zie tabel hieronder).

Tabel 4 Resultaten uitkomstmaat bijwerkingen

	<b>Bijwerkingen</b>
Damiano (2011)	- geen ernstige bijwerkingen - 3 keer matige aandrangklachten in de groep hyaluronzuur en chondroitinesulfaat. Eén patiënt had anti-inflammatoire medicatie nodig.
Constantinides (2004)	- geen ernstige bijwerkingen - 9 keer milde blaasirritatie in de groep hyaluronzuur en chondroitinesulfaat. Drie patiënten hadden anti-inflammatoire medicatie nodig.
Lipovac (2007)	- geen ernstige bijwerkingen - 18 keer milde tot matige pijn gedurende de instillaties. Zes keer blaaskramen/brandend gevoel in de blaas. Drie patiënten hadden anti-inflammatoire medicatie nodig.
Centemero (2011)	- geen ernstige bijwerkingen
Cicione 2014	- 10 keer matige aandrangklachten in de groep hyaluronzuur en chondroitinesulfaat. Eén patiënt had medicatie tegen pijn nodig.

### Ten aanzien van betadine-jodium

Er werden geen studies gevonden die aan de selectiecriteria voldeden.

### Kwaliteit van bewijs

De werkgroep heeft de kwaliteit van bewijs beoordeeld volgens de GRADE-methodiek. Voor studies over interventies starten gerandomiseerde onderzoeken in de categorie hoog en observationele studies in de categorie laag.

### Succesvolle preventie van recidiverende urineweginfectie, bijwerkingen

Vanwege het observationele karakter van vier van de vijf onderzoeken start de kwaliteit van bewijs voor alle uitkomstmaten laag (slechts 54 van de 584 patiënten komen uit gerandomiseerd onderzoek). De kwaliteit van bewijs werd verlaagd van laag naar zeer laag, omdat de studieaantallen laag zijn (imprecisie) en er sprake is van matige statische heterogeniteit (chikwadraat 63%). Verder is het de vraag of de studieresultaten ook extrapoleerbaar zijn naar mannelijke patiënten (indirectheid).

### Conclusies

<b>Ze<sup>e</sup>r laag GRADE</b>	<b>Ten aanzien van blaasspoelingen met hyaluronzuur en chondroitinesulfaat</b>
	Er zijn aanwijzingen dat profylactische blaasspoelingen met hyaluronzuur en chondroitinesulfaat geassocieerd zijn met 3,5 tot 4 urineweginfecties minder per jaar in vergelijking met zonder profylactische blaasspoelingen met hyaluronzuur en chondroitinesulfaat bij patiënten met recidiverende urineweginfecties waarbij geen orale behandelopties meer mogelijk of gewenst zijn.  <i>Bron: Damiano et al., 2011; Constantinides et al., 2004; Lipovac et al., 2007;</i>

Centemero et al., 2011; Cicione et al., 2014

**Ten aanzien van blaasspoelingen met hyaluronzuur en chondroitinesulfaat**

*Afname van infecties veroorzaakt door resistente verwekkers, kwaliteit van leven*  
Er werden geen studies geïdentificeerd die deze uitkomstmaten hebben onderzocht.

**Ten aanzien van blaasspoelingen met betadine-jodium**

Er werden geen studies gevonden waarin bij patiënten met recidiverende urineweginfectie en een indicatie voor blaasspoeling het effect werd onderzocht van blaasspoelingen met betadine-jodium ten opzichte van blaasspoelingen met een placebo.

**Ad PICO-vraagstelling 2: review van profylactische blaasspoelingen met *niet-antibiotische* middelen ten opzichte van elkaar**

Er werden geen studies gevonden die aan de selectiecriteria voldeden.

**Conclusies**

Er werden geen studies gevonden waarin bij patiënten met recidiverende urineweginfectie en een indicatie voor profylactische blaasspoeling het effect werd onderzocht van blaasspoelingen met niet-antibiotische middelen ten opzichte van elkaar.

**Ad PICO-vraagstelling 3: review van profylactische blaasspoelingen met *niet-antibiotische* middelen vergeleken met een actieve interventie**

**Ten aanzien van hyaluronzuur en/of chondroitinesulfaat**

Drie van de acht studies van de review van Goddard (2018) voldeden aan de selectiecriteria van de werkgroep: De Vita et al., 2012; Gugliotta et al., 2015; en Ciani et al., 2016.

**Onderzoeksdesign**

Zie tabel hieronder.

Tabel 5. Overzicht onderzoeksdesign

Onderzoeksdesign	Aantal studies
RCT	1 studie (De Vita et al., 2012)
Niet-RCT	2 studies (Gugliotta et al., 2015; Ciani et al., 2016)

**Studiepopulaties**

De studies onderzochten vrouwelijke volwassen patiënten met een gedocumenteerde geschiedenis van recidiverende urineweginfectie, i.e. ten minste drie episodes van ongecompliceerde urineweginfectie met klinische symptomen en / of een positieve urinekweek ( $> 10^3$  cfu / ml) in de afgelopen 12 maanden.

### Interventies

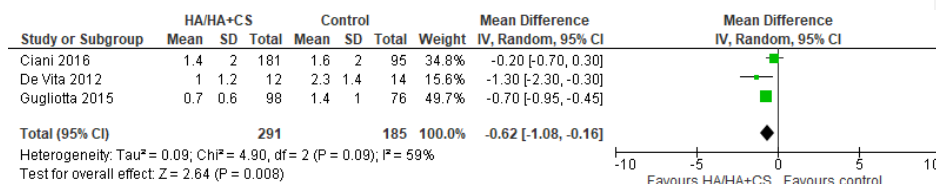
De studies onderzochten het effect van profylactische blaasspoelingen met hyaluronzuur en chondroitinesulfaat. In de controlegroep kregen patiënten profylactisch sulfamethoxazole trimethoprim (De Vita et al., 2012; Gugliotta et al., 2015) of standaard profylaxe (Ciani et al., 2016), waaronder antibiotica-profylaxe, immuun-actieve medicatie, probiotica, cranberry of een combinatie hiervan (zie tabel hieronder).

Tabel 6 Onderzochte interventies

	Interventie	Controle
De Vita (2012)	HA 800 mg plus CS 1 g (Ialuril®) in 50 mL of saline solution once weekly for 4 weeks, then once every 2 weeks for 4 weeks, followed for 12 months in total (n = 12)	SMX 200 mg plus TMP 40 mg once weekly for 6 weeks, followed for 12 months in total (n = 14)
Gugliotta (2015)	HA 1.6% plus CS 2% (Ialuril®) in 50 mL of water plus calcium chloride once weekly for 4 weeks, then once monthly for 4 months, followed for a further 12 months (n = 98)	SMX 200 mg plus TMP 40 mg once daily for 6 weeks, followed for a further 12 months (n = 76)
Ciani (2016)	HA 1.6% plus CS 2.0% (Ialuril®) once weekly for 4 weeks, then once every 2 weeks for 4 weeks and once monthly thereafter (different patterns used; a maximum of 7 installations; n = 181)	Standard of care prophylaxis (antimicrobial, immunoactive, probiotics, cranberry or a combination; n = 95)

### Succesvolle preventie van recidiverende urineweginfectie

De pooling van de 3 studies liet zien dat vrouwen waarbij de blaas profylactisch gespoeld werd met hyaluronzuur en chondroitinesulfaat, gemiddeld 0,63 urineweginfecties per jaar minder hadden vergeleken met vrouwen die orale profylaxe met sulfamethoxazole trimethoprim kregen (De Vita et al., 2012; Gugliotta et al., 2015) of standaard profylaxe, waaronder antibiotica-profylaxe, immuun-actieve medicatie, probiotica, cranberry of een combinatie hiervan (Ciani et al., 2016) (zie figuur X). Het 95% betrouwbaarheidsinterval laat zien dat de reductie varieerde van gemiddeld 1.08 minder urineweginfecties per jaar tot gemiddeld 0,16 minder urineweginfecties per jaar.



### Bijwerkingen

Twee van de 3 studies hebben deze uitkomstmaat gerapporteerd. Bij één studie hadden 22 van de 98 patiënten anti-inflammatoire medicatie nodig vanwege pijn of een brandend gevoel tijdens instillatie (Gugliotta et al., 2015) (zie tabel hieronder).

Tabel 7 Resultaten uitkomstmaat bijwerkingen

	Bijwerkingen
De Vita 2012	- geen
Gugliotta 2015	- geen ernstige bijwerkingen - 78% van de patiënten meldde milde / matige pijn of brandend gevoel tijdens instillatie. 22 patiënten hadden anti-inflammatoire medicatie nodig.
Ciani 2016	- niet gerapporteerd

#### Ten aanzien van betadine-jodium

Er werden geen studies gevonden die aan de selectiecriteria voldeden.

#### Kwaliteit van bewijs

De werkgroep heeft de kwaliteit van bewijs beoordeeld volgens de GRADE-methodiek. Voor studies over interventies starten gerandomiseerde onderzoeken in de categorie hoog en observationele studies in de categorie laag.

#### Succesvolle preventie van recidiverende urineweginfectie, bijwerkingen

Vanwege het observationele karakter van twee van de drie onderzoeken start de kwaliteit van bewijs voor alle uitkomstmaten laag (slechts 26 van de 476 patiënten komen uit een gerandomiseerd onderzoek). De kwaliteit van bewijs werd verlaagd van laag naar zeer laag, omdat de studieaantallen laag zijn en de werkgroep het gevonden verschil klinisch niet relevant vond (imprecisie), en er sprake is van matige statische heterogeniteit (chi-kwadraat 59%). Verder is het de vraag of de studieresultaten ook extrapoleerbaar zijn naar mannelijke patiënten (indirectheid).

#### Conclusies

<b>Zeer laag GRADE</b>	<p><b>Ten aanzien van blaasspoelingen met hyaluronzuur en chondroitinesulfaat</b></p> <p>Het is zeer onzeker of profylactische blaasspoelingen met hyaluronzuur en chondroitinesulfaat geassocieerd zijn met minder urineweginfecties per jaar in vergelijking met orale profylaxe met sulfamethoxazole trimethoprim of andere standaard profylaxe bij patiënten met recidiverende urineweginfecties waarbij geen orale behandelopties meer mogelijk of gewenst zijn.</p> <p><i>Bron: De Vita et al., 2012; Gugliotta et al., 2015; en Ciani et al., 2016</i></p>
—	<p><b>Ten aanzien van blaasspoelingen met hyaluronzuur en chondroitinesulfaat</b></p> <p><i>Afname van infecties veroorzaakt door resistente verwekkers, kwaliteit van leven</i></p> <p>Er werden geen studies geïdentificeerd die deze uitkomstmaten hebben onderzocht.</p>
—	<p><b>Ten aanzien van blaasspoelingen met betadine-jodium</b></p> <p>Er werden geen studies gevonden waarin bij patiënten met recidiverende urineweginfectie en een indicatie voor blaasspoeling het effect werd onderzocht van profylactische blaasspoelingen met betadine-jodium ten opzichte van een andere actieve interventie.</p>

**Ad PICO-vraagstelling 4: review van profylactische blaasspoelingen met antibiotische middelen vergeleken met profylactische blaasspoelingen met een placebo**

De systematic review van Pietropaolo (2018) werd als uitgangspunt genomen en ge-update met de recent gepubliceerde studie van Stalenhoef (2018). In de review van Pietropaolo zijn de volgende 6 studies opgenomen: Waites et al., 2006; Haldorson et al., 1978; Abrams et al., 2017; Dray et al., 2017; Cox et al., 2017; Stalenhoef et al., 2013.

*Onderzoeksdesign*

Zie tabel hieronder.

Tabel 8. Overzicht onderzoeksdesign

Onderzoeksdesign	Aantal studies
RCT	1 studie (Waites et al., 2006)
Prospectief observationeel onderzoek zonder controlegroep	3 studies (Haldorson et al., 1978; Cox et al., 2017; Stalenhoef et al., 2018)
Retrospectief observationeel onderzoek zonder controlegroep	3 studies (Abrams et al., 2017; Dray et al., 2017; Stalenhoef et al., 2013)

*Studiepopulaties*

De studies onderzochten patiënten met recidiverende urineweginfectie waarbij geen effectieve behandeling met orale antibiotica meer mogelijk was. Veelal betrof het patiënten met een neurogene blaas of intermitterende zelfkatheterisatie. Eén studie (Waites et al., 2006) includeerde specifiek patiënten met verblijfskatheters, in één studie (Abrams et al., 2017) was een beperkt aantal patiënten met een suprapubische katheter (5/27), in de overige studies waren patiënten met verblijfskatheters uitgesloten.

De auteurs hanteerden uiteenlopende definities voor recidiverende urineweginfecties. In de tabel hieronder zijn deze definities weergegeven.

Tabel 9 Definities recidiverende urineweginfectie

	Recidiverende urineweginfectie
Waites 2006	Recurrent microscopic bacteriuria and pyuria
Haldorson 1978	Recurrent bacteriuria during intermittent catheterisation
Abrams 2017	Recurrent UTI, failed oral prophylaxis
Dray 2017	4 UTIs in the preceding 6-month period
Cox 2017	4 UTIs in the preceding 6-month period
Stalenhoef 2013	Recurrent UTI, failed oral prophylaxis
Stalenhoef 2018	In women: 3 or more episodes of UTI in the last 12 months; In men: 2 or more episodes of UTI in the last 12 months

*Interventies*

Vijf studies onderzochten het effect van profylactische blaasspoelingen met gentamicine, één studie onderzocht het effect van profylactische blaasspoelingen met neomycine en één studie met een combinatie van neomycine en polymyxine (zie tabel hieronder).

Tabel 10 Onderzochte interventies

	Interventie	Dosering	Duur van behandeling
Waites 2006	Neomycine/	30 of 40 mg/ml neomycin sulfate	2/day for 8 weeks

	polymyxine	and 200,000 units/ml polymyxin B	
Haldorson 1978	Neomycine	0.1% of neomycin solution	After each intermittent catheterisation
Abrams 2017	Gentamicine	80 mg in 10 ml saline solution	Nightly
Dray 2017	Gentamicine	14.4–28.8 mg in 30–60 ml of saline solution	Nightly
Cox 2017	Gentamicine	14.4–28.8 mg in 30–60 ml of saline solution	Nightly
Stalenhoef 2013	Gentamicine	80 mg in 20 ml of saline solution	Nightly then once a week
Stalenhoef 2018	Gentamicine	80 mg in 20 ml of saline solution	Nightly for 6 month: daily for 2 weeks, every other day for 10 weeks and twice weekly for 12 weeks (total 24 weeks).

#### *Succesvolle preventie van recidiverende urineweginfectie*

Pietropaolo (2018) definieerde succesvolle preventie van recidiverende urineweginfecties als volgt: eradicatie van alle micro-organismen in de urine of verandering van de antibiotische gevoeligheid zodat behandeling met orale antibiotica weer een optie is. Het succespercentage op korte termijn was 71% (zie tabel hieronder).

Tabel 11 Resultaten uitkomstmaat succes therapie

	Succesvolle preventie van urineweginfectie therapie	Follow-up
Waites 2006	23/30 (76%)	8 weeks (no range)
Haldorson 1978	16/53 (30%)	6 weeks (1–19)
Abrams 2017	27/27 (100%)	24 months (2–67)
Dray 2017	22/22 (100%)	not available
Cox 2017	22/22 (100%)	6 weeks (no range)
Stalenhoef 2013	10/14 (71%)	42 weeks (6–148)
<b>Totaal</b>	<b>120/168% (71%)</b>	

Stalenhoef (2018) definieerde succesvolle preventie als het uitblijven van urineweginfecties.

Urineweginfectie definieerde Stalenhoef (2018) als volgt: episode met een of meerdere van de volgende symptomen: dysurie, toegenomen mictiefrequentie, klachten van urgentie, suprapubische en/of perineale pijn; en aanwezigheid van  $\geq 10^3$  cfu uropathogenen/ml urine met leucocyturie.

Het gemiddelde aantal urineweginfecties in de 6 maanden voor de gentamicine blaasspoelingen was 4.8 (SD 1.5). Het gemiddelde aantal urineweginfecties tijdens de 6 maanden durende profylactische blaasspoelingen was 1.2 (SD 1.3). Deze reductie van 4.8 naar 1.2 was statistisch significant ( $p < 0.001$ ).

Gedurende de 6 maanden gentamicine blaasspoelingen hadden 26 van de 63 patiënten geen urineweginfectie (41%). Bij 82% van de patiënten (52/63) halveerde het aantal urineweginfecties in die periode.



De resultaten van Pietropaolo (2018) en Stalenhoef (2018) konden niet worden gepoold, omdat de studies verschillen in de rapportage van de gevonden resultaten (methodologische heterogeniteit).

*Afname van infecties veroorzaakt door resistente verwekkers*

Pietropaolo (2018) definieerde afname van resistente verwekkers als volgt: eradicatie van het resistente micro-organisme of verandering van de antibiotische gevoeligheid zodat behandeling met orale antibiotica weer een optie is. De reductie van multiresistente uropathogenen was 30% (50/168) (zie tabel hieronder).

Ook Stalenhoef (2018) rapporteerde een daling van het percentage multiresistente uropathogenen van 78% naar 23%.

Tabel 12 Resultaten uitkomstmaat 'afname van infecties veroorzaakt door resistente verwekkers'

	Verandering van de antibiotische gevoeligheid	Follow-up
Waites 2006	19/30 (63%)	8 weeks (no range)
Haldorson 1978	not available	6 weeks (1–19)
Abrams 2017	18/27 (66%)	24 months (2–67)
Dray 2017	not available	not available
Cox 2017	9/22 (40%)	6 weeks (no range)
Stalenhoef 2013	4/14 (28%)	42 weeks (6–148)
Stalenhoef 2018	14/60 (23%)	
<b>Totaal</b>	<b>64/228 (28%)</b>	

*Kwaliteit van leven*

Niet onderzocht.

*Bijwerkingen*

Zes van de 7 studies hebben deze uitkomstmaat gerapporteerd. Eén studie vermeldde twee maal het optreden van autonome dysreflectie, een tweede studie rapporteerde een voorkomen van een vaginale gistinfectie en van diarree (zie tabel hieronder).

Tabel 13 Resultaten uitkomstmaat bijwerkingen

	Bijwerking
Waites 2006	2 keer autonoom dysreflexia
Haldorson 1978	No data
Abrams 2017	0
Dray 2017	0
Cox 2017	1 yeast infection, 1 diarrhoea
Stalenhoef 2013	0
Stalenhoef 2018	0

Kwaliteit van bewijs

De werkgroep heeft de kwaliteit van bewijs beoordeeld volgens de GRADE-methodiek. Voor studies over interventies starten gerandomiseerde onderzoeken in de categorie hoog en observationele studies in de categorie laag.

*Succesvolle preventie van recidiverende urineweginfectie, afname van infecties veroorzaakt door resistente verwekkers, bijwerkingen*

Vanwege het observationele karakter van de onderzoeken in combinatie met het feit dat geen van de onderzoeken een controlegroep heeft, is de kwaliteit van bewijs voor alle uitkomstmaten zeer laag.

Ter info: de individuele onderzoeken zijn niet op 'risk of bias' beoordeeld, omdat het allemaal niet-vergelijkende onderzoeken betreft met een kleine studieomvang.

**Conclusies**

<b>Ze er Laag GRADE</b>	<p><i>Succesvolle preventie van recidiverende urineweginfectie</i> Bij patiënten met recidiverende urineweginfecties die geen verblijfskatheter hebben en waarbij geen orale behandelopties mogelijk zijn, zouden profylactische blaasspoelingen met antibiotica* het aantal urineweginfecties kunnen reduceren. Lange termijn resultaten zijn niet bekend. *gentamicine; neomycine/polymyxine; neomycine</p> <p>Bron: Pietrapoalo et al., 2018; Stalenhoef et al., 2018</p>
<b>Ze er Laag GRADE</b>	<p><i>Afname van infecties veroorzaakt door resistente verwekkers</i> Bij patiënten met recidiverende urineweginfecties die geen verblijfskatheter hebben en waarbij geen orale behandelopties mogelijk zijn, zouden profylactische blaasspoelingen met antibiotica* het percentage resistente uropathogenen kunnen reduceren. *gentamicine; neomycine/polymyxine; neomycine</p> <p>Bron: Pietrapoalo et al., 2018; Stalenhoef et al., 2018</p>
<b>Ze er Laag GRADE</b>	<p><i>Bijwerkingen</i> Het lijkt er op dat de bijwerkingen van antibiotische blaasspoelingen niet ernstig zijn en niet frequent voorkomen. *gentamicine; neomycine/polymyxine</p> <p>Bron: Pietrapoalo et al., 2018; Stalenhoef et al., 2018</p>
	<p><i>Kwaliteit van leven</i> Er werden geen studies geïdentificeerd die de uitkomstmaat kwaliteit van leven hebben onderzocht.</p>

Ad PICO-vraagstelling 5: review van blaasspoelingen met antibiotische middelen ten opzichte van elkaar

Er werden geen studies gevonden die aan de selectiecriteria voldeden.

**Conclusies**

	Bij patiënten met recidiverende urineweginfectie waarbij geen orale behandelopties meer mogelijk zijn
	Er werden geen studies gevonden waarin het effect van verschillende antibiotische blaasspoelingen als profylaxe met elkaar werden vergeleken.

**Ad PICO-vraagstelling 6: review van blaasspoelingen met antibiotische middelen vergeleken met een actieve interventie**

Er werden geen studies gevonden die aan de selectiecriteria voldeden.

**Conclusies**

	Bij patiënten met recidiverende urineweginfectie waarbij geen orale behandelopties meer mogelijk zijn
	Er werden geen studies gevonden waarin het effect van profylactische antibiotische blaasspoelingen met een andere profylactische actieve interventie vergeleken werd.

**Overwegingen**

➤ *Kwaliteit van bewijs*

*Profylactische blaasspoelingen met niet-antibiotische middelen versus profylactische blaasspoelingen met een placebo*

De kwaliteit van bewijs is zeer laag voor zowel de wenselijke effecten als voor de bijwerkingen vanwege het observationele karakter van de onderzoeken, de lage studieaantallen, de aanwezigheid van statische heterogeniteit en de vraag of de studieresultaten ook extrapoleerbaar zijn naar mannelijke patiënten.

*Profylactische blaasspoelingen met verschillende niet-antibiotische middelen ten opzichte van elkaar*

De kwaliteit van bewijs is niet te beoordelen, omdat geen studie gevonden is die deze vraag heeft onderzocht.

*Profylactische blaasspoelingen met niet-antibiotische middelen versus een andere profylactische actieve interventie*

De kwaliteit van bewijs is zeer laag voor zowel de wenselijke effecten als voor de bijwerkingen vanwege het observationele karakter van de onderzoeken, de lage studieaantallen, het gevonden verschil klinisch niet relevant bevonden is, de aanwezigheid van statische heterogeniteit en de vraag of de studieresultaten ook extrapoleerbaar zijn naar mannelijke patiënten.

*Profylactische blaasspoelingen met antibiotische middelen versus profylactische blaasspoelingen met een placebo*

De kwaliteit van bewijs is zeer laag voor zowel de wenselijke effecten als voor de bijwerkingen vanwege het observationele karakter van de onderzoeken in combinatie met het feit dat geen van de onderzoeken een controlegroep had.

*Profylactische blaasspoelingen met verschillende antibiotische middelen ten opzichte van elkaar*

De kwaliteit van bewijs is niet te beoordelen, omdat geen studie gevonden is die deze vraag heeft onderzocht.

*Profylactische blaasspoelingen met antibiotische middelen versus een andere profylactische actieve interventie*

De kwaliteit van bewijs is niet te beoordelen, omdat geen studie gevonden is die deze vraag heeft onderzocht.

➤ *Waarden en voorkeuren*

Het is mogelijk dat patiënten afzien van profylactische blaasspoelingen gezien het invasieve karakter van deze behandeling. Voor patiënten met een indicatie voor intermitterende katheterisatie zal deze behandeling als minder invasief worden beschouwd. Indien er geen orale behandelopties voor de recidiverende urineweginfectie mogelijk zijn, zal de preventieve behandeling in ieder geval moeten bestaan uit niet-medicamenteuze adviezen (zie NHG standaard Urineweginfecties).

Ten aanzien van de blaasspoelingen moet per patiënt een individuele afweging worden gemaakt. Bij patiënten die wel de voorkeur geven aan profylactische blaasspoelingen is het aannemelijk dat zij kiezen voor spoelingen met niet-antibiotische middelen, omdat de frequentie van deze blaasspoeling lager is (maximaal eenmaal per week gedurende een periode van 4 tot 6 weken), terwijl de in de studies onderzochte antibiotische blaasspoelingen voornamelijk eenmaal daags werden toegepast, en 1 studie met afbouwen tot 2x per week.

➤ *Kosten en middelen*

Voor niet-antibiotische blaasspoelingen:

Blaasspoelingen met niet-antibiotische samenstelling worden momenteel niet door de zorgverzekering vergoed. Deze blaasspoelingen vallen onder de medische hulpmiddelen en zijn derhalve geen medicijn. De kosten voor de patiënt zijn afhankelijk van de toedieningsfrequentie, alsook de samenstelling en leverancier van de gekozen blaasspoeling. Globaal bedraagt de prijs in Nederland tussen de € 45,- en € 90,- per blaasspoeling. Er zijn meerdere van deze zogenaamde GAG-herstellende blaasspoelingen in Nederland verkrijgbaar, alhoewel de directe beschikbaarheid ervan afhankelijk is van (toe)leveranciers. Deze blaasspoelingen kunnen bestaan uit alleen chondroitine sulfaat, of alleen hyaluronzuur, of een combinatie van beiden.

Het meest beschreven toedieningsschema in de literatuur voor de niet-antibiotische blaasspoelingen is 4x wekelijks met daarna 1x maandelijks als onderhoudsbehandeling. Als voor de prijs per blaasspoeling € 67,50 wordt genomen, wat het gemiddelde is van de hierboven beschreven prijzen, zijn de kosten voor de patiënt € 607,50 per half jaar, en € 1.012,50 per heel jaar. Daarmee komen nog bijkomende kosten voor de zelfkatherisatie, hetgeen € 22,50 bedraagt per half jaar, en € 37,50 per heel jaar voor de benodigde luer-lock instillatiekatheters. Soms worden deze katheters gratis meegeleverd bij de aanschaf van de blaasspoeling.

Voor antibiotische blaasspoelingen:

Alle middelen voor het gebruik en toedienen van blaasspoelingen met antibiotica worden in Nederland door de zorgverzekeraar vergoed. Gentamicine is een goedkoop medicijn en als 2 ml ampul (40 mg Gentamicine/ml) als zodanig bij de apotheek verkrijgbaar.

Als het toedieningsschema van de antibiotische blaasspoeling uit de studie van Stalenhoef et al (2019) aangehouden wordt, gaat het in deze berekening om de volgende frequentie: een intravesicale instillatie in de eerste twee weken dagelijks, daarna gedurende 10 weken een

instillatie om de dag en aansluitend gedurende 10 weken een instillatie 2x week. Voor deze blaasspoeling zijn dan de kosten voor de Gentamicine € 267,20 per half jaar, en € 442,85 per heel jaar. Bijkomende kosten voor de toediening zijn: flacons van 20ml NaCl 0,9% voor € 83,20 per half jaar, en € 137,94 per heel jaar; luerlock-spuiten voor € 58,40 per half jaar, en € 96,80 per heel jaar; luerlock-instillatiekatheters voor € 182,50 per half jaar, en € 302,50 per heel jaar. Opgeteld bedragen de totale toedieningskosten voor de antibiotische blaasspoeling met Gentamicine € 591,30 per half jaar, en € 980.10 per heel jaar.

Samengevat:

Gezien bovenstaande uiteenzetting is er **geen** duidelijk verschil in kosten tussen de antibiotische en niet-antibiotische blaasspoelingen. Daarentegen worden de kosten voor de antibiotische blaasspoelingen wel volledig vergoed door de zorgverzekering in tegenstelling tot de niet-antibiotische blaasspoelingen, waarvan de patiënt vooralsnog de kosten zelf moet dragen. Het is mogelijk dat deze vergoeding in de toekomst door het Zorginstituut Nederland (ZiN) wordt aangepast. Het is daarnaast het vermelden waard dat de hierboven genoemde productprijzen een schatting zijn, gebaseerd op internetprijzen (medicijnkosten.nl).

➤ *Professioneel perspectief*

Er zijn aanwijzingen dat profylactische blaasspoelingen zowel met antibiotica als met hyaluronzuur en/of chondroitinesulfaat het aantal infecties bij patiënten met recidiverende infecties kunnen verlagen. Er zijn geen studies beschikbaar waarin beide middelen met elkaar worden vergeleken. Bij profylactische blaasspoelingen gaat de voorkeur uit naar niet-antibiotische blaasspoelingen, i.e. hyaluronzuur en/of chondroitinesulfaat, omdat deze middelen geen bijdrage leveren aan de toename van antimicrobiële resistentie in de populatie. Daarnaast is de frequentie van toepassing lager, hetgeen makkelijker uitvoerbaar en beter aanvaardbaar voor de patiënt lijkt.

Ten aanzien van profylactische antibiotische blaasspoelingen gaat de voorkeur uit naar gentamicine. Reden hiervoor is dat neomycine in Nederland niet meer in de handel is. Er is nog wel grondstof te verkrijgen, maar dat betekent dat de blaasspoelingen zou moeten worden bereid in de ziekenhuisapotheek, hetgeen met extra kosten gepaard gaat. Polymyxine is lastig te bereiden en wordt beschouwd als een reserveantibioticum en wordt daarom niet aanbevolen. Gentamicine is in Nederland wel verkrijgbaar als injectievloeistof bij de apotheek, zodat een blaasspoeling eenvoudig klaargemaakt kan worden voor toediening poliklinisch of in de thuissituatie.

Ten aanzien van profylactische blaasspoelingen worden in de literatuur verschillende toedieningsschema's beschreven, maar deze zijn niet met elkaar vergeleken (zie de tabellen 3, 6 en 10).

*Europese richtlijn – Nederlandse richtlijn*

De aanbevelingen van deze Nederlandse richtlijn ten aanzien van profylactische blaasspoelingen met chondroitinesulfaat en/of hyaluronzuur zijn niet in lijn met deze van de Europese richtlijn (2018).

In de Europese richtlijn staat:

*“Endovesical instillations of hyaluronic acid and chondroitin sulphate have been used for glycosaminoglycan (GAG) layer replenishment in the treatment of interstitial cystitis, overactive bladder, radiation cystitis, and for prevention of rUTI (Madersbacher et al., 2013). A review of 27*

*clinical studies concluded that large-scale trials are urgently needed to assess the benefit of this type of therapy [135]; therefore, no general recommendation is possible at this stage”.*

Reden voor de discordantie is:

De Europese werkgroep baseert zich op de review van Madersbacher (2013). Dit is een narratieve review: er zijn geen PICO-vraagstelling(en) en de geïncludeerde studies zijn niet op kwaliteit beoordeeld.

Ten aanzien van blaasspoelingen met chondroitinesulfaat includeerde Madersbacher acht studies (zie tabel hieronder) die a) geen profylactische blaasspoelingen onderzochten maar therapeutische blaasspoelingen; en b) die geen patiënten met recidiverende urineweginfecties onderzochten maar patiënten met BPS/IC (blaaspijn syndroom/interstitiële cystitis), OAB (overactieve blaas) en radiatiecystitis.

Ten aanzien van blaasspoelingen met hyaluronzuur includeerde Madersbacher 14 studies (zie tabel hieronder). Slechts twee van de 14 studies onderzochten patiënten met recidiverende urineweginfecties (Constantinides et al., 2004; Lipovac et al., 2007). Deze studies zijn ook in de reviews van de Nederlandse werkgroep geïncludeerd. Daarnaast includeerde de Nederlandse werkgroep nog zes recentere studies: Damiano et al., 2011; Centemero et al., 2011; De Vita et al., 2012; Cicione et al., 2014; Gugliotta et al., 2015; Ciani et al., 2016.

	Patient population	Interventie	Control
<b>Chondroitin sulphate</b>			
Gauruder-Burmester 2006	Treatment of patients with overactive bladder	sodium chondroitin sulfate	anticholinergic treatment (Tolterodin)
Gauruder-Burmester 2009	Treatment of patients with overactive bladder	Bladder instillation with 0.2 % sodium chondroitin sulfate	anticholinergic treatment (Tolterodin)
Hazewinkel 2011	Women with acute radiation cystitis	<b>Prophylactic</b> bladder instillation with 0.2 % sodium chondroitin sulfate	No bladder instillations
Nickel 2009	Patients with the clinical diagnosis of interstitial cystitis	Bladder instillation with chondroitin sulphate 2,0%	
Nickel 2010	Interstitial cystitis/painful bladder syndrome (IC/PBS)	Bladder instillation with 2.0% sodium chondroitin sulfate in phosphate-buffered saline	intravesical vehicle control.
Nordling 2008	Patients with clinically diagnosed chronic forms of cystitis, such as bladder pain syndromel interstitial cystitis, radiation cystitis, overactive bladder syndrome and chronically-recurring cystitis	Bladder instillation with chondroitin sulphate instillation	
Steinhoff 2002	Patients with classic features of interstitial cystitis and positive potassium test	Bladder instillation with 0.2 % sodium chondroitin sulfate	
Steinhoff 2003	Patients with classic features of interstitial cystitis and positive potassium test	Bladder instillation with 0.2 % sodium chondroitin sulfate	
<b>Hyaluronic acid</b>			
Cipe 2010	Case report of late onset hemorrhagic cystitis in a hematopoietic stem cell recipient	Treatment with intravesical hyaluronic acid	

Constantinides 2004	Women with a history of recurrent UTI	Prophylactic intravesical instillations of hyaluronic acid	Rates of UTI before instillation)
Daha 2005	Patients with clinical symptoms of interstitial cystitis and a positive 0.4 M potassium sensitivity test	Hyaluronic acid	Pre-treatment symptoms)
Daha 2008	Female patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis	GAG substitution therapy	
Engelhardt 2011	Patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis	Intravesical hyaluronan therapy	
Gupta 2005	Patients with interstitial cystitis	Intravesical sodium hyaluronate and a potassium sensitivity test	
Hanno 2005	Patients with painful bladder syndrome		
Kallestrup 2005	Patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis	Intravesical hyaluronic acid	
Lipovac 2007	Women with a history of recurrent urinary tract infections	Prophylactic intravesical hyaluronic acid	
Miodosky 2006	Post-transplant with hemorrhagic cystitis	Treatment with intravesical instillation of sodium hyaluronate	
Morales 1996	Patients with characteristic findings of interstitial cystitis	Intravesical hyaluronic acid	
Morales 1997	Patients with characteristic findings of interstitial cystitis	Intravesical hyaluronic acid	
Porru 1997	Patients with interstitial cystitis	Intravesical hyaluronic acid	
Riedl 2008	Patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome	Intravesical hyaluronic acid	

➤ **Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)**

Volgens de werkgroep zijn de aanbevelingen haalbaar en aanvaardbaar voor de belangrijkste betrokkenen omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk. Niet-antibiotische blaasspoelingen worden momenteel in Nederland echter niet vergoed.

➤ **Balans van gewenste en ongewenste effecten**

*Profylactische antibiotische blaasspoelingen*

Voordeel is dat 1. hiermee het aantal urineweginfecties zou kunnen worden gereduceerd, 2. er geen noemenswaardige bijwerkingen lijken op te treden, en 3. het percentage van resistente uropathogenen bij de individuele patiënt wordt gereduceerd.

Nadeel is dat 1. de kwaliteit van evidence zeer laag is, en 2. de frequentie van toediening van deze blaasspoelingen voor de patiënt minder aanvaardbaar kan zijn.

*Profylactische niet-antibiotische blaasspoelingen*

Voordeel is dat 1. hiermee het aantal urineweginfecties zou kunnen worden gereduceerd, en 2. er geen noemenswaardige bijwerkingen lijken op te treden.

Nadeel is dat 1. de kwaliteit van evidence zeer laag is en 2. in Nederland deze door de zorgverzekeraar momenteel niet worden vergoed.

**Rationale van de aanbeveling(en)**

Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen is het feit dat profylactische blaasspoelingen met zowel antibiotische als niet-antibiotische middelen het aantal urineweginfecties kunnen reduceren. Niet-antibiotische blaasspoelingen hebben hierbij de voorkeur gezien deze middelen

minder frequent moeten worden toegediend en niet tot resistentieontwikkeling leiden. Gezamenlijk besluitvorming tussen arts en patiënt is hierbij van essentieel belang.

### Aanbevelingen

*Bij patiënten met recidiverende urineweginfecties die geen verblijfskatheter hebben en waarbij geen orale behandelopties meer zijn*

- Bespreek met de patiënt de keuze om wel of niet de blaas preventief te spoelen (gezamenlijke besluitvorming).

*Wanneer gekozen wordt voor profylactische blaasspoelingen*

- De voorkeur gaat uit naar niet-antibiotische blaasspoelingen, i.e. met hyaluronzuur en/of chondroitinesulfaat.
- Het alternatief is antibiotische blaasspoelingen (aminoglycosiden).
- Informeer de patiënt over potentiële nadelen van:
  - (zelf)katheterisatie
  - blaasspoeling met hyaluronzuur en/of chondroitinesulfaat, zoals de kosten (niet vergoed) en het beperkte wetenschappelijke bewijs.
  - blaasspoeling met antibiotica, zoals het beperkte wetenschappelijke bewijs, de frequentie van toediening, het off-label gebruik, het effect op de toename van resistentie op maatschappelijk niveau (niet individueel).

### Kennishiaat

Zie hoofdstuk kennislacunes.

### Literatuurlijst

#### Geïnccludeerde studies niet-antimicrobiële middelen

- Centemero A, Rigatti L, Lughezzani G, Larcher A, Lista G, Lazzeri M, et al. Testing the efficacy of intravesical hyaluronic acid instillations in the prevention of recurrent urinary tract infections. *Eur Urol Suppl.* 2011;10(2):164.
- Ciani O, Arends E, Romancik M, Lunik R, Costantini E, Di Biase M, et al. Intravesical administration of combined hyaluronic acid (HA) and (CS) for the treatment of female recurrent urinary tract infections: a European multicentre nested case-control study. *BMJ Open.* 2016;6(3):e009669.
- Cicione A, Cantiello F, Ucciero G, Salonia A, Torella M, De Sio M, et al. Intravesical treatment with highly-concentrated hyaluronic acid and chondroitin sulphate in patients with recurrent urinary tract infections: results from a multicentre survey. *Can Urol Assoc J.* 2014;8(9-10):E721-7.
- Constantinides C, Manousakas T, Nikolopoulos P, Stanitsas A, Haritopoulos K, Giannopoulos A. Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study. *BJU Int.* 2004;93(9):1262-6.
- Damiano R, Quarto G, Bava I, Ucciero G, De Domenico R, Palumbo MI, et al. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. *Eur Urol.* 2011;59(4):645-51.
- De Vita D, Giordano S. Effectiveness of intravesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in recurrent bacterial cystitis: a randomized study. *Int Urogynecol J.* 2012;23(12):1707-13.
- Goddard JC, Janssen DAW. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2018 Jul;29(7):933-942.
- Gugliotta G, Calagna G, Adile G, Polito S, Saitta S, Speciale P, et al. Is intravesical instillation of hyaluronic acid and chondroitin sulfate useful in preventing recurrent bacterial cystitis? A multicenter case control analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54(5):537-40.
- Lipovac M, Kurz C, Reithmayr F, Verhoeven HC, Huber JC, Imhof M. Prevention of recurrent bacterial urinary tract infections by intravesical instillation of hyaluronic acid. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;96(3):192-5.

#### Geëxcludeerde studies niet-antimicrobiële middelen

- Sharpe JR, Sadlowski RW, Finney RP, Halkias DG. Evaluation of povidone-iodine as vesical irrigant for treatment and prevention of urinary tract infections. *Urology.* 1981 Apr;17(4):335-8.
- van den Broek PJ, Daha TJ, Mouton RP. Bladder irrigation with povidone-iodine in prevention of urinary-tract infections associated with intermittent urethral catheterisation. *Lancet.* 1985 Mar 9;1(8428):563-5.

Gewijzigde veldcode

Gewijzigde veldcode

Gewijzigde veldcode

Gewijzigde veldcode

Gewijzigde veldcode



#### Geïnccludeerde studies antimicrobiële middelen

- Abrams P, Hashim H, Tomson C, Macgowan A, Skews R, Warren K. The use of intravesical gentamicin to treat recurrent urinary tract infections in lower urinary tract dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2017;9999:1–8.
- Cox L, He C, Bevins J, et al. Gentamicin bladder instillations decrease symptomatic urinary tract infections in neurogenic bladder patients on intermittent catheterization. *Can Urol Assoc J*. 2017;11(9):E350–4.
- Dray VE, Clemens JQ. Recurrent urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying: is there a role for intravesical therapy? *Transl Androl Urol*. 2017;6(2):163–70.
- Haldorson AM, Keys TM, Maker MD, et al. Non value of neomycin instillation after intermittent urinary catheterization. *Antimicrob Agents Chemother*. 1978;14:368–70.
- Pietropaolo A, Jones P, Moors M, Birch B, Somani BK. Use and Effectiveness of Antimicrobial Intravesical Treatment for Prophylaxis and Treatment of Recurrent Urinary Tract Infections (UTIs): a Systematic Review. *Curr Urol Rep*. 2018 Aug 9;19(10):78.
- Stalenhoef EJ, Van Nieuwkoop C, Elzevier HW, et al. Intravesical gentamicin for symptomatic recurrent urinary tract infection caused by multidrug-resistant microorganisms. Meeting of the Infectious Diseases Society of America. (2013). <https://idsa.confex.com/idsa/2013/webprogram/Paper41056.html>.
- Stalenhoef JE, van Nieuwkoop C, Menken PH, Bernards ST, Elzevier HW, van Dissel JT. Intravesical gentamicin treatment for recurrent urinary tract infections caused by multidrug-resistant bacteria. *J Urol*. 2018 Oct 11.
- Waites KB, Canupp KC, Roper JF, et al. Evaluation of 3 methods of bladder irrigation to treat bacteriuria in persons with neurogenic bladder. *J Spinal Cord Med*. 2006;29(3):217–26.

#### Geëxcludeerde studies antimicrobiële middelen

- Bonini, R., et al. (2001). "Treatment of recurrent bacterial cystitis with intravesical electromotive netilmicin." *Urogynaecologia International Journal* 15 (1 SUPPL.): 28-29.
- Cox, L., et al. (2015) Gentamicin intravesical instillations decrease symptomatic urinary tract infections and oral antibiotic use in patients with neurogenic bladder on intermittent catheterization. *Journal of urology*. 193, e203-e204
- Defoor, W., et al. (2006). "Safety of Gentamicin Bladder Irrigations in Complex Urological Cases." *Journal of Urology* 175(5): 1861-1864.
- Dewar, S. (2018). "A miracle cure - Novel treatment regimen for recurrent UTI in neurogenic bladder." *Journal of the American Medical Directors Association* 19 (3): B3-B4.
- Sprem, M. and D. Milicic (1997) Intravesical instillation of lidocaine and gentamycin in treatment of patients with unstable bladder. *Gynaecologia ET perinatologia* 6, 7-11
- van Nieuwkoop C1, den Exter PL, Elzevier HW, den Hartigh J, van Dissel JT. Intravesical gentamicin for recurrent urinary tract infection in patients with intermittent bladder catheterisation. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Dec;36(6):485-90.

#### Europese richtlijn ten aanzien van chondroitinesulfaat en hyaluronzuur

- Gauruder-Burmester A, Popken G. [Follow-up at 24 months after treatment of overactive bladder with 0.2 % sodium chondroitin sulfate]. *Aktuelle Urol*. 2009 Nov;40(6):355-9.
- Gauruder-Burmester A, Wildt B, Tunn R. [Treatment of overactive bladder with sodium chondroitin sulphate]. *Zentralbl Gynakol*. 2006; 128(6):336-40.
- Hazewinkel MH1, Stalpers LJ, Dijkgraaf MG, Roovers JP. Prophylactic vesical instillations with 0.2% chondroitin sulfate may reduce symptoms of acute radiation cystitis in patients undergoing radiotherapy for gynecological malignancies. *Int Urogynecol J*. 2011 Jun;22(6):725-30.
- Madersbacher H1, van Ophoven A, van Kerrebroeck PE. GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans--a review. *Neurourol Urodyn*. 2013 Jan;32(1):9-18.
- Nickel JC, Egerdie B, Downey J, Singh R, Skehan A, Carr L, Irvine-Bird K. A real-life multicentre clinical practice study to evaluate the efficacy and safety of intravesical chondroitin sulphate for the treatment of interstitial cystitis. *BJU Int*. 2009 Jan;103(1):56-60.
- Nickel JC, Egerdie RB, Steinhoff G, Palmer B, Hanno P. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group pilot evaluation of the efficacy and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate versus vehicle control in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*. 2010 Oct;76(4):804-9.
- Steinhoff G, Ittah B, Rowan S. The efficacy of chondroitin sulfate 0.2% in treating interstitial cystitis. *Can J Urol*. 2002 Feb;9(1):1454-8.
- Steinhoff G1, Ittah B, Rowan S. The efficacy of intravesicular sterile sodium chondroitin sulfate 0.2% in potassium tested positive patients with interstitial cystitis. *Adv Exp Med Biol*. 2003;539(Pt B):731-9.
- Cipe FE, Soygu`r T, Dog`u F, et al. Late onset hemorrhagic cystitis in a hematopoietic stem cell recipient: Treatment with intravesical hyaluronic acid. *Pediatr Transplant* 2010;14:79–82.
- Constantinides C, Manousakas T, Nikolopoulos P, et al. Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: A pilot study. *BJU Int* 2004;93:1262–6.
- Daha LK, Riedl CR, Lazar D, et al. Do cystometric findings predict the results of intravesical hyaluronic acid in women with interstitial cystitis? *Eur Urol* 2005;47:393–7.
- Daha LK, Riedl CR, Lazar D, et al. Effect of intravesical glycosaminoglycan substitution therapy on bladder pain syndrome/interstitial cystitis, bladder capacity and potassium sensitivity. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42:369–72.

Engelhardt PF, Morakis N, Daha LK, et al. Long-term results of intravesical hyaluronan therapy in bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2011;22:401–5.

Gupta SK, Pidcock L, Parr NJ. The potassium sensitivity test: A predictor of treatment response in interstitial cystitis. *BJU Int* 2005;96:1063–6.

Hanno P, Baranowski A, Fall M, et al. Painful bladder syndrome (including interstitial cystitis). In: Abrams PH, Wein AJ, Cardozo L, editors. *Incontinence*. 3rd edition. Paris: Health Publications Limited; 2005. 1456–520.

Kallestrup EB, Jorgensen SS, Nordling J, et al. Treatment of interstitial cystitis with Cystistat: A hyaluronic acid product. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 39:143–7.

Lipovac M, Kurz C, Reithmayr F, et al. Prevention of recurrent bacterial urinary tract infections by intravesical instillation of hyaluronic acid. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;96:192–5.

Miodosky M, Abdul-Hai A, Tsirigotis P, et al. Treatment of post-hematopoietic stem cell transplantation hemorrhagic cystitis with intravesicular sodium hyaluronate. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:507–11.

Morales A, Emerson L, Nickel JC, et al. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol* 1996;156:45–8.

Morales A, Emerson L, Nickel JC. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *Urology* 1997;49:111–3.

Porru D, Campus G, Tudino D, et al. Results of treatment of refractory interstitial cystitis with intravesical hyaluronic acid. *Urol Int* 1997;59:26–9.

Riedl CR, Engelhardt PF, Daha KL, et al. Hyaluronan treatment of interstitial cystitis / painful bladder syndrome. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19:717–21.

## Bijlage 1 Zoekverantwoording voor PICO 1 en 2

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 "urineweginfecties".ti. (0)	269
<19	2 "Recurrent urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying: is there a role for intravesical therapy".fc_titl. and "2017".fc_pubyr. (1)	
46	3 "Intravesical gentamicin for recurrent urinary tract infection in patients with intermittent bladder catheterisation".fc_titl. (1)	
to	4 "Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis".fc_titl. (1)	
201	5 2 or 3 or 4 (3)	
8	6 Urinary Tract Infections/ (36271)	
July	7 Urinary Tract Infections/dt (1038)	
>	8 exp Anti-Bacterial Agents/dt [Drug Therapy] (7)	
	9 Urinary Tract Infections/ (36271)	
	10 Bacteriuria/ (7405)	
	11 Pyuria/ (1078)	
	12 Cystitis/ (7208)	
	13 ((urin* adj3 infection*) or bacteriur* or pyuri* or uti or utis or cystitis).tw. (56061)	
	14 ((urin* adj3 infection*) or bacteriur* or pyuri* or uti or utis or cystitis).kf. (6058)	
	15 or/9-14 (74069)	
	16 recurre*.tw. (494407)	
	17 recurre*.kf. (13966)	
	18 Recurrence/ (170525)	
	19 or/16-18 (583464)	
	<b>20 15 and 19 (8072)</b>	
	21 administration, intravesical/ (3573)	
	22 ((intravesical or bladder) adj5 (drug or instillat* or inject* or administrat*)).tw. (4881)	
	23 ((intravesical or bladder) adj5 (drug or instillat* or inject* or administrat*)).kf. (100)	
	24 (intravesical adj3 irrigat*).tw. (39)	
	25 (intravesical adj3 irrigat*).kf. (0)	
	<b>26 or/21-25 (6862)</b>	
	27 aminoglycosides/ or exp gentamicins/ or exp kanamycin/ (37876)	
	28 Tobramycin/ (4079)	
	29 kanamycin/ or amikacin/ or dibekacin/ (9891)	
	30 Colistin/ (3487)	
	31 (antibiot* or aminoglycos* or gentam* or tobram* or amikac* or neomyc* or kanamyc* or colist*).tw. (330263)	
	32 (antibiot* or aminoglycos* or gentam* or tobram* or amikac* or neomyc* or kanamyc* or colist*).kf. (36888)	
	33 8 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 (351587)	
	34 Povidone-Iodine/ (2611)	
	35 (alphadine? or betadine? or disadine? or isodine? or pharmadine? or polyvinylpyrrolidone or povidon*).tw. (7143)	
	36 (alphadine? or betadine? or disadine? or isodine? or pharmadine? or polyvinylpyrrolidone or povidon*).kf. (960)	
	37 or/8,27-36 (359060)	
	38 exp chondroitin/ or exp heparin/ or hyaluronic acid/ (87340)	
	39 Chlorhexidine/ (7587)	
	40 exp Ethylenediamines/ (47879)	
	41 Edetic Acid/ (25824)	
	42 (heparin* or hyaluronic* or chondroiti* or chlorhexidin* or edta or ethylenediaminetetra*).tw. (150338)	
	43 (heparin* or hyaluronic* or chondroiti* or chlorhexidin* or edta or ethylenediaminetetra*).kf. (12510)	
	44 or/38-43 (217386)	
	<b>45 33 or 37 or 44 (571448)</b>	
	46 20 and 26 and 45 (47)	
	<b>47 20 and 45 (1481) = UTI en middelen</b>	
	48 Urinary Tract Infections/pc (3957)	
	49 "Drug Resistance, Multiple, Bacterial"/ (16458)	
	50 (rate or prevent* or reduct*).tw. (3792479)	
	51 (rate or prevent* or reduct*).kf. (87776)	

	<p>52 48 or 49 or 50 or 51 (3839490)  53 47 and 52 (712)  54 from 46 keep 1-47 (47)  55 "filter systematic reviews".ti. (0)  56 meta analysis.pt. (90038)  57 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (159017)  58 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (7570)  59 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (138948)  60 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (9860)  61 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (44)  62 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (11404)  63 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (53)  64 medline.tw. and review.pt. (71060)  65 (pooled adj3 analy*).tw. (15297)  66 (pooled adj3 analy*).kf. (168)  67 "cochrane\$".fc_jour. (13691)  68 or/56-67 (284739)  69 "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0)  70 randomized controlled trial.pt. (463956)  71 controlled clinical trial.pt. (92495)  72 (randomized or randomised).ab. (497405)  73 placebo.ab. (190135)  74 drug therapy.fs. (2029729)  75 randomly.ab. (293458)  76 trial.ab. (432605)  77 groups.ab. (1811690)  78 or/70-77 (4249418)  79 78 not (exp animals/ not humans/) (3674701)  80 53 and 68 (66)  81 (dutch or german or french or english).la. (25613275)  82 80 and 81 (63)  83 (53 and 79 and 81) not 68 (305)  84 83 (305)  85 limit 84 to yr="2000 -Current" (226)  86 treatment outcome/ (850375)  87 from 82 keep 1-63 (63)  88 "Quality of Life"/ (163578)  89 (reduc* or outcom* or result? or profit*).tw. (9917449)  90 (reduc* or outcom* or result? or profit*).kf. (66533)  91 or/86-90 (10208769)  92 85 and 91 (174)</p>	
<p>Uitbreiding  search  Med  line  (OVID)  &lt;19  46  to  22th  Oct  ober  201  8&gt;</p>	<p>1 "urinegeweginfecties".ti. (0)  2 "Recurrent urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying: is there a role for intravesical therapy".fc_titl. and "2017".fc_pubyr. (1)  3 "Intravesical gentamicin for recurrent urinary tract infection in patients with intermittent bladder catheterisation".fc_titl. (1)  4 "Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis".fc_titl. (1)  5 2 or 3 or 4 (3)  6 Urinary Tract Infections/ (36601)  7 Urinary Tract Infections/dt (10489)  8 exp Anti-Bacterial Agents/dt [Drug Therapy] (7)  9 Urinary Tract Infections/ (36601)  10 Bacteriuria/ (7437)  11 Pyuria/ (1083)  12 Cystitis/ (7254)  13 ((urin* adj3 infection*) or bacteriur* or pyuri* or uti or utis or cystitis).tw. (56830)  14 ((urin* adj3 infection*) or bacteriur* or pyuri* or uti or utis or cystitis).kf. (6293)  15 or/9-14 (74927)  16 recurre*.tw. (502502)  17 recurre*.kf. (14856)  18 Recurrence/ (172264)  19 or/16-18 (592315)</p>	178

20	15 and 19 (8174)
21	administration, intravesical/ (3623)
22	((intravesical or bladder) adj5 (drug or instillat* or inject* or administrat*)).tw. (4947)
23	((intravesical or bladder) adj5 (drug or instillat* or inject* or administrat*)).kf. (102)
24	(intravesical adj3 irrigat*).tw. (39)
25	(intravesical adj3 irrigat*).kf. (0)
26	or/21-25 (6955)
27	aminoglycosides/ or exp gentamicins/ or exp kanamycin/ (38110)
28	Tobramycin/ (4099)
29	kanamycin/ or amikacin/ or dibekacin/ (9948)
30	Colistin/ (3614)
31	(antibiot* or aminoglycos* or gentam* or tobram* or amikac* or neomyc* or kanamyc* or colist*).tw. (335479)
32	(antibiot* or aminoglycos* or gentam* or tobram* or amikac* or neomyc* or kanamyc* or colist*).kf. (38150)
33	8 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 (357014)
34	Povidone-Iodine/ (2642)
35	(alphadine? or betadine? or disadine? or isodine? or pharmane? or polyvinylpyrrolidone or povidon*).tw. (7257)
36	(alphadine? or betadine? or disadine? or isodine? or pharmane? or polyvinylpyrrolidone or povidon*).kf. (987)
37	or/8,27-36 (364595)
38	exp chondroitin/ or exp heparin/ or hyaluronic acid/ (88124)
39	Chlorhexidine/ (7686)
40	exp Ethylenediamines/ (48079)
41	Edetic Acid/ (25963)
42	(heparin* or hyaluronic* or chondroitin* or chlorhexidin* or edta or ethylenediaminetetra*).tw. (151720)
43	(heparin* or hyaluronic* or chondroitin* or chlorhexidin* or edta or ethylenediaminetetra*).kf. (12916)
44	or/38-43 (219148)
45	33 or 37 or 44 (578677)
46	20 and 26 and 45 (52)
47	20 and 45 (1518)
48	Urinary Tract Infections/pc (3995)
49	"Drug Resistance, Multiple, Bacterial"/ (16985)
50	(rate or prevent* or reduct*).tw. (3852930)
51	(rate or prevent* or reduct*).kf. (91607)
52	48 or 49 or 50 or 51 (3901110)
53	47 and 52 (737)
54	from 46 keep 1-47 (47)
55	"filter systematic reviews".ti. (0)
56	meta analysis.pt. (93287)
57	(meta-anal\$ or metaanal\$).af. (164802)
58	(quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (7793)
59	(systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (145112)
60	(methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (10121)
61	(quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (45)
62	(systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (12308)
63	(methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (56)
64	medline.tw. and review.pt. (73371)
65	(pooled adj3 anly*).tw. (15828)
66	(pooled adj3 anly*).kf. (176)
67	"cochrane\$".fc_jour. (13861)
68	or/56-67 (294431)
69	"sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0)
70	randomized controlled trial.pt. (469969)
71	controlled clinical trial.pt. (92707)
72	(randomized or randomised).ab. (507611)
73	placebo.ab. (192545)
74	drug therapy.fs. (2055263)
75	randomly.ab. (299003)
76	trial.ab. (442071)

	<p>77 groups.ab. (1843132)  78 or/70-77 (4314290)  79 78 not (exp animals/ not humans/) (3730902)  80 53 and 68 (69)  81 (dutch or german or french or english).la. (25934166)  82 80 and 81 (66)  83 (53 and 79 and 81) not 68 (315)  84 83 (315)  85 limit 84 to yr="2000 -Current" (236)  86 treatment outcome/ (867700)  87 from 82 keep 1-63 (63)  88 "Quality of Life"/ (167605)  89 (reduc* or outcom* or result? or profit*).tw. (10095035)  90 (reduc* or outcom* or result? or profit*).kf. (70743)  91 or/86-90 (10391551)  92 85 and 91 (181)  93 recidi*.tw. (5030)  94 recidi*.kf. (561)  95 19 or 93 or 94 (595824)  96 15 and 95 and 45 (1520)  97 15 and 95 and 45 and 26 (52)  98 96 and 82 (66)  99 (96 and 92) not 97 (168)  100 96 and (52 or 91) (1149)  101 100 and 82 (66)  102 (100 and 92) not 82 (181)  103 100 not (82 or 92) (902)  104 *Urinary Tract Infections/pc (2135)  105 **Drug Resistance, Multiple, Bacterial"/ (8965)  106 (rate or prevent* or reduct*).ti. (508786)  107 51 or 104 or 105 or 106 (583190)  108 103 and 107 (143)  109 86 or 88 or 89 or 90 (10391544)  110 *treatment outcome/ (6702)  111 *Quality of Life"/ (76399)  112 (reduc* or outcom* or result? or profit*).ti. (837165)  113 110 or 111 or 112 (909941)  114 90 or 113 (948879)  <b>115 103 and (107 or 114) (185) rest studie typen met focus outcome</b>  <b>116 96 and 114 and 82 (2) extra SR</b>  <b>117 96 and 114 and 92 (23) extra rct</b></p>	
Embase <19 74 to 201 8 July >	<p>1 "urinegewinfecties".ti. (1)  2 "Recurrent urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying: is there a role for intravesical therapy".fc_titl. and "2017".fc_pubyr. (1)  3 "Intravesical gentamicin for recurrent urinary tract infection in patients with intermittent bladder catheterisation".fc_titl. (1)  4 "Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis".fc_titl. (1)  5 2 or 3 or 4 (3)  6 urinary tract infection/ (93754)  7 urinary tract infection/dt (19222)  8 exp antiinfective agent/ve [Intravesical Drug Administration] (827)  9 bacteriuria/ (8284)  10 pyuria/ (3423)  11 cystitis/ (14281)  12 ((urin* adj3 infection*) or bacteriur* or pyuri* or uti or utis or cystitis).tw. (82907)  13 ((urin* adj3 infection*) or bacteriur* or pyuri* or uti or utis or cystitis).kw. (12022)  <b>14 or/6-13 (134619)=P</b>  15 recurrent infection/ (16457)  16 recurre*.tw. (714036)  17 recurre*.kw. (43435)  18 15 or 16 or 17 (723152)  <b>19 14 and 18 (14037)=P recurrent</b></p>	169

20	intravesical drug administration/ (2365)
21	((intravesical or bladder) adj5 (drug or instillat* or inject* or administrat*)).tw. (7257)
22	((intravesical or bladder) adj5 (drug or instillat* or inject* or administrat*)).kw. (426)
23	(intravesical adj3 irrigat*).tw. (50)
24	(intravesical adj3 irrigat*).kw. (1)
25	or/8,20-24 (9184)
26	<b>19 and 25 (702) P recurrent blaasspoeling</b>
27	aminoglycoside/ (14725)
28	gentamicin/ (99573)
29	kanamycin/ (26184)
30	tobramycin/ (30397)
31	exp amikacin/ (41855)
32	dibekacin/ or dibekacin derivative/ (1586)
33	colistin/ (15721)
34	(antibiot* or aminoglycos* or gentam* or tobram* or amikac* or neomyc* or kanamyc* or colist*).tw. (429813)
35	(antibiot* or aminoglycos* or gentam* or tobram* or amikac* or neomyc* or kanamyc* or colist*).kw. (54593)
36	8 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 (510874)
37	povidone iodine/ (9410)
38	(alphadine? or betadine? or disadine? or isodine? or pharomadine? or polyvinylpyrrolidone or povidon*).tw. (9886)
39	(alphadine? or betadine? or disadine? or isodine? or pharomadine? or polyvinylpyrrolidone or povidon*).kw. (1514)
40	8 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 37 or 38 or 39 (523342)
41	chlorhexidine/ (15574)
42	exp ethylenediamine derivative/ (2267)
43	edetic acid/ (47144)
44	(heparin* or hyaluronic* or chondroitin* or chlorhexidin* or edta or ethylenediaminetetra*).tw. (193542)
45	(heparin* or hyaluronic* or chondroitin* or chlorhexidin* or edta or ethylenediaminetetra*).kw. (28416)
46	37 or 38 or 39 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 (243369)
47	<b>36 or 40 or 46 (745261)alle middelen</b>
48	19 and 47 (3110)
49	exp urinary tract infection/pc [Prevention] (4764)
50	exp antibiotic resistance/ (143973)
51	exp multidrug resistance/ (40941)
52	(rate or prevent* or reduct*).tw. (4954458)
53	(rate or prevent* or reduct*).kw. (191531)
54	49 or 50 or 51 or 52 or 53 (5138274)
55	48 and 54 (1661)
56	19 and 25 and 47 (458)
57	54 and 56 (251)
58	6 or 7 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 (134028)
59	25 and 58 (2043)
60	47 and 59 (623)
61	19 and 60 (164)
62	(dutch or german or french or english).la. (29519140)
63	61 and 62 (158)
64	major clinical study/ (3157952)
65	63 and 64 (27)
66	63 not 65 (131)
67	"filter rct embase".ti. (0)
68	controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ (692175)
69	randomization/ (78719)
70	Major Clinical Study/ (3157952)
71	random\$.tw. (1319291)
72	Double Blind Procedure/ (151740)
73	or/68-72 (4364604)
74	"einde filter rct embase".ti. (0)
75	"filter systematic reviews & meta-analyses Embase".ti. (0)
76	meta analysis/ (146838)

	<p>77 "systematic review"/ (172958)  78 (meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (171982)  79 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (168885)  80 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw. (4342)  81 (methodologic adj5 (overview? or review?)).tw. (341)  82 (review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw. (22552)  83 (pooled adj3 analy\$).tw. (23591)  84 (extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw. (3211)  85 (meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw. (1282575)  86 review.pt. (2391059)  87 85 and 86 (127442)  88 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).kw. (20340)  89 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).kw. (54)  90 (pooled adj3 analy\$).kw. (414)  91 or/76-84,87-90 (442379)  92 59 and 62 and 91 (80)  93 54 and 92 (34)  94 exp *urinary tract infection/pc (2763)  95 (rate or prevent* or reduct*).ti. (603642)  96 53 or 94 or 95 (728279)  97 92 and 96 (5)  98 59 and 62 and 73 (510)  99 18 and 98 (164)  100 6 or 9 or 10 or 12 or 13 (129497)  101 98 and 100 (448)  102 "antibiotic prophylaxis"/ (28039)  103 54 or 96 or 102 (5153360)  104 103 and 19 and 25 (387)  105 26 and 47 and 103 (258)  106 105 and 62 and 91 (32)  107 (105 and 62 and 73) not 91 (109)  108 96 or 102 (752925)  109 26 and 47 and 108 (77)  110 26 and 47 and 103 and 62 (236)  111 "combination drug therapy"/ (5983)  112 "clinical effectiveness"/ (100835)  113 clinical outcome/ (56848)  114 111 or 112 or 113 (161227)  115 intravesical.tw. (12289)  116 25 or 115 (16072)  117 19 and 116 and 47 and 91 and 62 (47)  118 (19 and 116 and 47 and 73 and 62) not 91 (198)  119 103 or 111 or 112 or 113 (5262438)  120 118 and 119 (118)</p>	
<p>Uitbreiding  search  Emb  ase  &lt;1974 to  22th  Oct  ober  201  8&gt;</p>	<p>1 "urineweginfecties".ti. (1)  2 "Recurrent urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying: is there a role for intravesical therapy".fc_titl. and "2017".fc_pubyr. (1)  3 "Intravesical gentamicin for recurrent urinary tract infection in patients with intermittent bladder catheterisation".fc_titl. (1)  4 "Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis".fc_titl. (1)  5 2 or 3 or 4 (3)  6 urinary tract infection/ (89374)  7 urinary tract infection/dt (17746)  8 exp antiinfective agent/ve [Intravesical Drug Administration] (2553)  9 bacteriuria/ (6475)  10 pyuria/ (3162)  11 cystitis/ (13343)  12 ((urin* adj3 infection*) or bacteriur* or pyuri* or uti or utis or cystitis).tw. (80655)  13 ((urin* adj3 infection*) or bacteriur* or pyuri* or uti or utis or cystitis).kw. (11863)  14 or/6-13 (130269)  15 recurrent infection/ (16670)  16 recurre*.tw. (719642)</p>	211



17	recurre*.kw. (44093)
18	15 or 16 or 17 (728856)
19	14 and 18 (13926)
20	intravesical drug administration/ (2393)
21	((intravesical or bladder) adj5 (drug or instillat* or inject* or administrat*)).tw. (7291)
22	((intravesical or bladder) adj5 (drug or instillat* or inject* or administrat*)).kw. (429)
23	(intravesical adj3 irrigat*).tw. (52)
24	(intravesical adj3 irrigat*).kw. (1)
25	or/8,20-24 (11206)
26	19 and 25 (528)
27	aminoglycoside/ (14767)
28	gentamicin/ (98343)
29	kanamycin/ (23928)
30	tobramycin/ (30573)
31	exp amikacin/ (42308)
32	dibekacin/ or dibekacin derivative/ (1580)
33	colistin/ (15115)
34	(antibiot* or aminoglycos* or gentam* or tobram* or amikac* or neomyc* or kanamyc* or colist*).tw. (420516)
35	(antibiot* or aminoglycos* or gentam* or tobram* or amikac* or neomyc* or kanamyc* or colist*).kw. (50571)
36	8 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 (498920)
37	povidone iodine/ (9419)
38	(alphadine? or betadine? or disadine? or isodine? or pharmadine? or polyvinylpyrrolidone or povidon*).tw. (9665)
39	(alphadine? or betadine? or disadine? or isodine? or pharmadine? or polyvinylpyrrolidone or povidon*).kw. (1381)
40	8 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 37 or 38 or 39 (511040)
41	chlorhexidine/ (15678)
42	exp ethylenediamine derivative/ (1792)
43	edetic acid/ (41724)
44	(heparin* or hyaluronic* or chondroitin* or chlorhexidin* or edta or ethylenediaminetetra*).tw. (190537)
45	(heparin* or hyaluronic* or chondroitin* or chlorhexidin* or edta or ethylenediaminetetra*).kw. (27519)
46	37 or 38 or 39 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 (234487)
47	36 or 40 or 46 (724380)
48	19 and 47 (2951)
49	exp urinary tract infection/pc [Prevention] (4540)
50	exp antibiotic resistance/ (144477)
51	exp multidrug resistance/ (41337)
52	(rate or prevent* or reduct*).tw. (4976014)
53	(rate or prevent* or reduct*).kw. (192192)
54	49 or 50 or 51 or 52 or 53 (5157693)
55	48 and 54 (1545)
56	19 and 25 and 47 (260)
57	54 and 56 (103)
58	6 or 7 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 (127763)
59	25 and 58 (1925)
60	47 and 59 (462)
61	19 and 60 (111)
62	(dutch or german or french or english).la. (28041758)
63	61 and 62 (106)
64	major clinical study/ (3172382)
65	63 and 64 (12)
66	63 not 65 (94)
67	"filter rct embase".ti. (0)
68	controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ (698821)
69	randomization/ (79616)
70	Major Clinical Study/ (3172382)
71	random\$.tw. (1337577)
72	Double Blind Procedure/ (153895)
73	or/68-72 (4388430)

	<p>74 "einde filter rct embase".ti. (0)  75 "filter systematic reviews &amp; meta-analyses Embase".ti. (0)  76 meta analysis/ (149761)  77 "systematic review"/ (180007)  78 (meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (176822)  79 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (175279)  80 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw. (4441)  81 (methodologic adj5 (overview? or review?)).tw. (341)  82 (review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw. (23075)  83 (pooled adj3 analy\$).tw. (24157)  84 (extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw. (3244)  85 (meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw. (1267348)  86 review.pt. (2362911)  87 85 and 86 (129262)  88 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).kw. (21246)  89 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).kw. (56)  90 (pooled adj3 analy\$).kw. (416)  91 or/76-84,87-90 (452398)  92 59 and 62 and 91 (66)  93 54 and 92 (28)  94 exp *urinary tract infection/pc (2631)  95 (rate or prevent* or reduct*).ti. (579159)  96 53 or 94 or 95 (703874)  97 92 and 96 (4)  98 59 and 62 and 73 (481)  99 18 and 98 (156)  100 6 or 9 or 10 or 12 or 13 (123615)  101 98 and 100 (427)  102 "antibiotic prophylaxis"/ (28320)  103 54 or 96 or 102 (5172904)  104 103 and 19 and 25 (255)  105 26 and 47 and 103 (112)  106 105 and 62 and 91 (7)  107 (105 and 62 and 73) not 91 (31)  108 96 or 102 (728811)  109 26 and 47 and 108 (43)  110 26 and 47 and 103 and 62 (107)  111 "combination drug therapy"/ (6880)  112 "clinical effectiveness"/ (103719)  113 clinical outcome/ (66760)  114 111 or 112 or 113 (174471)  115 intravesical.tw. (12351)  116 25 or 115 (18360)  117 19 and 116 and 47 and 91 and 62 (12)  118 (19 and 116 and 47 and 73 and 62) not 91 (63)  119 103 or 111 or 112 or 113 (5291071)  120 118 and 119 (37)  121 recidi*.tw,kw. (6679)  122 14 and (18 or 121) and 25 and 47 and (114 or 96) and 62 (26)  123 14 and (18 or 121) and 25 and 47 and 62 (252)  124 <b>123 and 91 (11)</b>  125 <b>(123 and 73) not 91 (53)</b>  126 <b>123 not (91 or 73) (188) overige studeitypen</b></p>	
Cochrane	<p>ID Search  #1 MeSH descriptor: [Urinary Tract Infections] explode all trees  #2 ((urin* near/3 infection*) or bacteriur* or pyuri* or uti or utis or cystitis):ti,ab  #3 #1 or #2  #4 recurr*:ti,ab  #5 MeSH descriptor: [Recurrence] explode all trees  #6 #4 or #5  #7 #3 and #6  #8 MeSH descriptor: [Administration, Intravesical] explode all trees  #9 ((intravesical or bladder) near/5 (drug or instillat* or inject* or administrat*)):ti,ab</p>	56

	#10 #8 or #9	
	#11 #7 and #10	

**Bijlage 2 AMSTAR-beoordeling systematic review Goddard (Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. International Urogynecology Journal 2018)**

<b>Was an 'a priori' design provided?</b>	<b>Yes</b> The authors followed the PRISMA guidelines.
<b>Was there duplicate study selection and data extraction?</b>	<b>Yes</b> Titles and abstracts of retrieved articles were independently screened for eligibility by two external reviewers. - Subsequently, the two reviewers evaluated full-text articles to determine study eligibility. In the event that a disagreement occurred between the reviewers, a discussion took place and the final decision was made only once consensus had been reached.
<b>Was a comprehensive literature search performed?</b>	<b>Yes</b> The databases searched included MEDLINE (accessed by PubMed), Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials. The search was additionally supplemented from the reference lists of the systematic reviews identified and by a manual search of the reference lists of the articles.
<b>Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?</b>	<b>Unclear</b> The review was limited to English-language publications. Congress abstracts were also considered. The authors did not report whether they searched for grey literature.
<b>Was a list of studies (included and excluded) provided?</b>	<b>Yes</b> See supplementary material.
<b>Were the characteristics of the included studies provided?</b>	<b>Yes</b> See Table 1.
<b>Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?</b>	<b>Yes</b> See supplementary material.
<b>Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?</b>	<b>Partly</b> The authors didn't assess the quality of evidence by Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) method. However, in the conclusion the authors accounted for the weak evidence by saying "HA ± CS appears to reduce the rate of UTI and increase the time to recurrence in women with RUTI."
<b>Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?</b>	<b>Yes</b> The random-effects model was used for pooling data from the primary studies, as clinical heterogeneity was expected. Statistical heterogeneity of the treatment effect among studies was assessed using the inconsistency I <sup>2</sup> test, in which values >30% were considered to be indicative of high heterogeneity. Between-study heterogeneity was performed using the Chisquared test. A p value of <0.05 was considered statistically

	significant.
<b>Was the likelihood of publication bias assessed?</b>	<b>Yes</b> To assess the risk of bias across studies, a funnel plot of trial-standardized MD by standard error was constructed to evaluate the possibility of publication bias
<b>Was the conflict of interest included?</b>	<b>Yes</b> The authors have declared that no competing interests exist.  Note: The funding for this study was provided by IBSA Institut Biochimique SA, Switzerland.

**Bijlage 3 Tabel exclusie na het lezen van het volledige artikel**

Auteur	Redenen van exclusie
PICO 2	
Bonini et al. (2001)	Abstract (congres)
Cox et al. (2015)	Abstract (congres)
Defoor et al. (2006)	Studie bij kinderen
Dewar et al. (2018)	Case report
Sprem et al. (1997)	Geen duidelijk eindpunt
Van Nieuwkoop (2010)	Minder dan 3 patiënten geïncludeerd

**Bijlage 4 AMSTAR-beoordeling systematic review Pietropaolo (Use and Effectiveness of Antimicrobial Intravesical Treatment for Prophylaxis and Treatment of Recurrent Urinary Tract Infections (UTIs): a Systematic Review. Current Urology Reports 2018)**

<b>Was an 'a priori' design provided?</b>	<b>Yes</b> The authors followed the PRISMA guidelines.
<b>Was there duplicate study selection and data extraction?</b>	<b>Yes</b> The data extraction was carried out by two authors (AP and BS) and any discrepancy was resolved by mutual consensus.
<b>Was a comprehensive literature search performed?</b>	<b>Yes</b> The databases searched included MEDLINE, Scopus, Biomed Central, EMBASE, CINAHL and Web of Science with references cross-checked and individual urology journals hand-searched.
<b>Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?</b>	<b>Unclear</b> The authors did not report whether they searched for grey literature.
<b>Was a list of studies (included and excluded) provided?</b>	<b>Partly</b> The authors didn't provide a list of the excluded studies.
<b>Were the characteristics of the included studies provided?</b>	<b>Yes</b> See Table 1.
<b>Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?</b>	<b>Partly</b> The authors only documented the study type (almost all observational studies without control group).
<b>Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?</b>	<b>Partly</b> The authors didn't assess the quality of evidence by Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) method. However, in the conclusion the authors accounted for the weak evidence (observational studies with no control group) by saying "Intravesical antimicrobial instillation seems to be a relatively safe and effective method for the prophylaxis and treatment of recurrent UTIs, especially in the short term."
<b>Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?</b>	<b>Yes</b> Due a lack of trials, only pooled analysis of mean results and narrative descriptions have been carried out.
<b>Was the likelihood of publication bias assessed?</b>	<b>No</b> Funnel plots were not created to assess whether publication bias occurred.
<b>Was the conflict of interest included?</b>	<b>Yes</b> The authors have declared that no competing interests exist.

## Hoofdstuk 7 Antibiotica profylaxe bij (specifieke) urologische ingrepen

### Uitgangsvragen

- 7.1 Hoe om te gaan met antibiotica profylaxe bij een urologische ingreep?
- 7.2 Wat is het optimale orale antibioticum als profylaxe bij transrectale prostaatbipten?
- 7.3 Wat is het perioperatieve antibioticabeleid bij patiënten met een asymptomatische bacteriurie die een ingreep aan de urinewegen ondergaan?
- 7.4 Hoe dient te worden omgegaan met antibiotica profylaxe bij een specifieke urologische ingreep: JJ-katheter en nefrostomie katheter?

### 7.1 Hoe om te gaan met antibiotica profylaxe bij een urologische ingreep?

#### Inleiding

Deze paragraaf is merendeels slechts een samenvatting van de SWAB Richtlijn *Perioperatieve antibiotische profylaxe*, met een overzicht van de aanbevelingen per ingreep. Die richtlijn is grotendeels gebaseerd op de NVU-richtlijn uit 2009 en de EAU richtlijn uit 2018, en is door de NVU geaccordeerd in januari 2018.

Toch is gemeend in die aanbevelingen enkele tekstdelen aan te passen, verwoord in de overwegingen.

#### Overwegingen

In de SWAB-richtlijn Perioperatieve antibiotische profylaxe wordt ook advies gegeven over behandeling van aangetoonde urineweginfecties. Let wel: een infectie is per definitie symptomatische en is dus niet slechts bacteriurie. Die teksten zijn hier weggelaten, omdat dat geen profylaxe maar behandeling is.

Het advies m.b.t. de profylaxe bij prostaatbipten is niet overgenomen, omdat in de NVU-richtlijn dit onderwerp in een aparte uitgangsvraag wordt besproken, en er o.b.v. de PICO een genuanceerder advies is geformuleerd.

Noch in de SWAB richtlijn perioperatieve profylaxe, de EAU richtlijn urineweginfecties, of de NVU richtlijn urethrastrictuur wordt advies gegeven over profylaxe bij operatieve ingrepen als de anti-incontinentie sling prothesen en urethrotomie (a vue of blind). Deze onderwerpen zijn nu niet uitgediept.

Bij de transurethrale resectie van de prostaat (TURP) is aangenomen dat dit ook andere transurethrale behandelingen van de prostaat betreft. Dat is in het kader van deze richtlijn evenmin uitgediept.

Waar in de SWAB-richtlijn was geschreven dat over het te voeren antibiotica beleid moet worden overlegd met een deskundige, is dit vervangen door arts-microbioloog.

Voorts is ter verduidelijking bij prothesen kunststofmateriaal toegevoegd.

#### Aanbevelingen

##### Overgenomen uit de SWAB-richtlijn "Perioperatieve antibiotische profylaxe 2017":

##### *Cystoscopie en urodynamisch onderzoek*

- Geen profylaxe geïndiceerd.

##### *Transurethrale resectie van een blaastumor (TURP/TURB)*



- Geen profylaxe, echter: antibiotische profylaxe met een 2e generatie cefalosporine of een fluorochinolon kan worden overwogen bij grote tumoren, meerdere tumoren en necrotische tumoren.

*Ureterorenoscopie (URS), percutane nefrolithotripsie (PNL)*

- Bij URS en PNL wordt een eenmalige dosering van 2e generatie cefalosporine of een fluorochinolon geadviseerd.

*Prostaatbiopsie*

- Zie uitgangsvraag §7.2 'Wat is het optimale orale antibioticum als profylaxe bij transrectale prostaatbiopsie?'

*TURP*

- Eenmalige dosering 2e generatie cefalosporine of fluorochinolon.
- Bij kolonisatie van de urine met een micro-organisme dat resistent is voor bovengenoemde middelen moet worden overlegd met een arts-microbioloog.

*Open/laparoscopische ingrepen zonder opening van de urinewegen (incl. nefrectomie)*

- Geen profylaxe geïndiceerd, tenzij inbrengen prothesen/kunststofmateriaal.

*Open/laparoscopische ingrepen met opening van de urinewegen, en bij inbrengen prothesen (penis, sfincter, testis)*

- Eenmalige dosering van een 2e generatie cefalosporine. Bij gebruik darmweefsel: ook eenmalige dosering metronidazol.
- Bij kolonisatie met een micro-organisme dat resistent is voor bovengenoemde middelen moet worden overlegd met een arts-microbioloog.

**Referenties**

Richtlijn SWAB Perioperatieve antibiotische profylaxe (2019), p.26-35. Actueel d.d. 23082019:  
<https://www.swab.nl/richtlijnen>

## 7.2 Wat is het optimale orale antibioticum als profylaxe bij transrectale prostaatbipten?

### Inleiding

Bij het afnemen van transrectale prostaatbipten worden kleine perforaties in de rectale mucosa gemaakt om het prostaatweefsel te kunnen afnemen. Door de aanwezigheid van darmbacteriën gaat dit onderzoek gepaard met een verhoogde kans op infectieuze complicaties. In Nederland ontwikkelen na het afnemen van transrectale bipten jaarlijks naar schatting 1100 patiënten koorts. Om dit te voorkomen wordt voor het nemen van prostaatbipten antibiotische profylaxe gestart. Hoewel het gebruik van antibiotische profylaxe wijdverbreid is, heerst over de duur, het startmoment en de keuze van het antibioticum grote onduidelijkheid.

### Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de werkgroep een systematische literatuuranalyse verricht met de volgende PICO-vraagstelling:

Wat is het effect van antibiotische profylaxe gekozen op basis van gevoeligheid van micro-organismen in een rectumwab vergeleken met standaard fluoroquinolone profylaxe op de uitkomstmaten in onderstaande tabel 1 bij mannen die een transrectaal prostaatbipt ondergaan?

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is een overkoepelende, systematische search verricht voor de PICO-vraagstelling. De search is niet beperkt in jaren of in talen. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage 1.

Tabel 1 Inclusie- en selectiecriteria PICO 1

Type studies	- systematische reviews van gerandomiseerde studies - oorspronkelijk gerandomiseerde studies
Type patiënten	- mannen die een transrectaal prostaatbipt ondergaan
Interventie	- antibiotische profylaxe op basis van gevoeligheid van micro-organismen in een rectumwab
Control	standaard fluoroquinolone profylaxe
Type uitkomstmaten	<u>Effectiviteit</u> - tekenen van weefselinvasie, zoals koorts, rillingen, algemeen ziek zijn, flank/perineumpijn, scrotale pijn, delier <u>Kosten</u> - kosteneffectiviteit
Type setting	- ziekenhuis
Exclusiecriteria	- niet-gerandomiseerde studies - brieven aan de editor - editorials - narratieve reviews

### Selectie:

#### *Systematic review van Cussons (2016)*

Uitgangspunt bij de selectie van de artikelen was de search strategie van de systematic review van Cussons (2016). Hierin waren negen studies geïncludeerd (Dai et al., 2015; Duplessis et al., 2012; Suwantararat et al., 2013; Taylor et al., 2012; Aradas et al., 2015; Caskurlu et al., 2015;

Trujillo et al., 2015; Farrell et al., 2015; Cook et al., 2015). De werkgroepleden besloten van deze negen artikelen vier artikelen toch niet mee te nemen in de literatuuranalyse om de volgende redenen: twee artikelen waren alleen congres abstracts (Aradas et al., 2015; Caskurlu et al., 2015); en bij twee studies kregen patiënten in de controlegroep naast fluoroquinolonen ook nog andere antibiotica (Trujillo et al., 2016; Cook et al., 2015).

*Ter info:* aanvankelijk dacht de werkgroep om de review van Cusson (2016) mee te nemen in de literatuuranalyse om deze, zo mogelijk, met recenter studies te updaten. Omdat bij nader inzicht deze review echter niet voldeed aan de vereiste AMSTAR criteria (onder andere geen risk of bias beoordeling), werd de review uiteindelijk toch niet meegenomen in de literatuuranalyse.

#### Literatuurzoekactie

De literatuurzoekactie leverde 327 treffers op. De werkgroepleden selecteerden op basis van titel en abstract tien artikelen (Roberts et al., 2014; Scott et al., 2018; Baldissera-Aradas et al., 2018; Boeri et al., 2017; Elshal et al., 2018; Fahmy et al., 2016; Ozgur et al., 2017; Yassein, A. and T. O. Davies; 2017; Yassein, A. et al., 2017; Szerkus et al., 2016). Na het lezen van de volledige artikelen werden hiervan uiteindelijk twee studies opgenomen in de literatuuranalyse (Boeri et al., 2017; Elshal et al., 2018). In bijlage 2 staan de redenen van exclusie van de andere acht studies vermeld.

#### Referentiecheck

Referentie-check van de geëxcludeerde review van Scott (2018) leverde drie extra artikelen op (Summers et al., 2015; Farrell et al., 2017; Ryu et al., 2016).

#### Samengevat

Tien studies voldeden aan de selectiecriteria en werden opgenomen in de literatuuranalyse (Dai et al., 2015; Duplessis et al., 2012; Suwantararat et al., 2013; Taylor et al., 2012; Farrell et al., 2015; Boeri et al., 2017; Elshal et al., 2018; Summers et al., 2015; Farrell et al., 2017; Ryu et al., 2016).

#### Samenvatting literatuur

##### Review over antibiotische profylaxe gekozen op basis van de gevoeligheid van de micro-organismen in een rectumswab vergeleken met standaard fluoroquinolone profylaxe

Ter informatie: zie bijlage 3 voor gedetailleerde informatie betreffende studiepopulatie, interventie, uitkomstmaten en resultaten. Voor gedetailleerde informatie over het risico op bias per studie zie de bijlagen 4 en 5.

#### Onderzoeksdesign

Eén onderzoek is een RCT (Elshal et al., 2018); negen studies betreffen observationele cohortstudies (zie tabel hieronder).

Tabel 2 Overzicht onderzoeksdesign

Onderzoeksdesign	Aantal studies
Gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT)	1 studie (Elshal et al., 2018)
Prospectief cohortonderzoek	3 studies (Suwantararat et al., 2013; Taylor et al., 2012; Farrell et al., 2017)
Prospectief cohort onderzoek met historische controlegroep	2 studies (Duplessis et al., 2012; Summers et al., 2015)
Retrospectief cohortonderzoek	4 studies (Dai et al., 2015; Farrell et al., 2015; Boeri et al., 2017; Ryu et al., 2016)

### Studiepopulaties

De studies onderzochten mannelijke patiënten die een transrectale prostaatbiopsie ondergingen.

Tabel 3 Overzicht van prevalentie fluoroquinolone resistentie

	Prevalentie van Fluoroquinolone resistentie
Dai 2015	12,7%
Duplessis 2012	13,6%
Suwantarat 2013	13,2%
Taylor 2012	19,6%
Farrell 2015	17,5%
Summers 2015	14%
Farrell 2017	12,5%
Ryu 2016	28,8%
Boeri 2017	23,5%
Elshal 2018	83,2%

### Interventies

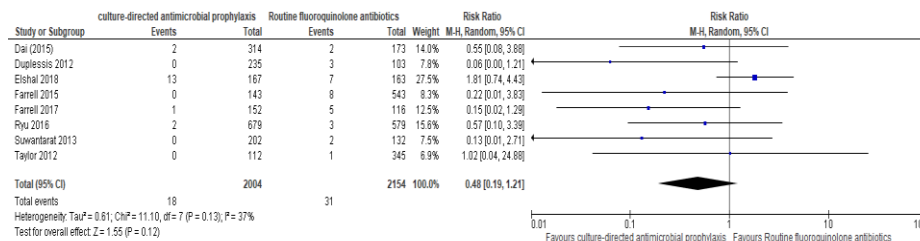
De studies onderzochten het effect van gerichte antibiotische profylaxe op basis van gevoeligheid van micro-organismen in een rectumwab. Patiënten in de controlegroep kregen standaard fluoroquinolone profylaxe.

### Sepsis

Acht studies onderzochten deze uitkomstmaat. Pooling van de acht studies liet een 52% reductie in sepsis zien ten voordele van de groep gerichte antibioticaprofylaxe: relatief risico (RR) 0,48; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,19 tot 1,21 (zie figuur hieronder). 52% reductie is de beste schatting van het effect van gerichte antibioticaprofylaxe. De bovengrens (RR: 1,21) van het betrouwbaarheidsinterval laat echter zien dat de omvang van de studies te gering was om een gunstig effect van de empirische fluorquinoloneprofylaxe uit te sluiten.

In absolute termen geformuleerd: een absolute reductie van 7 per 1000 (95% BI: -0.011; +0.003) is de beste schatting van het effect van gerichte antibioticaprofylaxe. De bovengrens (+3 per 1000) van het betrouwbaarheidsinterval laat echter zien dat de omvang van de studies te gering was om een gunstig effect van fluorquinoloneprofylaxe uit te sluiten.

Op te merken valt dat het RCT van Elshal et al. (2018) een gunstig effect liet zien in het voordeel van de standaard fluorquinolone groep (statistisch niet significant). Dit is buiten verwachting, zeker omwille van het feit dat de resistentie tegen fluoroquinolones in deze studie zeer hoog was (83,2%).

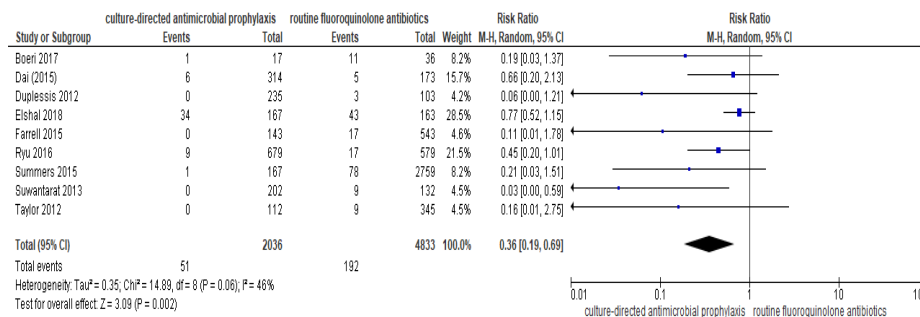


Ter info: sensitiviteitsanalyse laat zien dat het gepoolde resultaat van de observationele studies (zonder het RCT van Elshal 2018) RR 0,31 (95% BI: 0,13 tot 0,75) is.

#### Totaal aantal postbiopsie infecties

Negen studies onderzochten deze uitkomstmaat. Pooling van de negen studies liet een 64% reductie in het aantal postbiopsie infecties zien ten voordele van de groep gerichte antibioticaprofylaxe, met een spreiding van maximaal 81% reductie en minimaal 31% reductie: RR 0,36; 95% BI 0,19 tot 0,69 (zie figuur hieronder).

In absolute termen betekent dat dat het aantal postbiopsie infecties daalt van 40 per 1000 naar 14 per 1000 wanneer men gerichte antibiotische profylaxe krijgt in plaats van standaard fluorquinoloneprofylaxe. Het 95% BI geeft aan dat gerichte antibioticaprofylaxe in het beste geval het aantal postbiopsie infecties terugbrengt van 40 per 1000 naar 8 per 1000, en in het slechtste geval van 40 per 1000 naar 28 per 1000.



#### Kwaliteit van bewijs

De werkgroep heeft de kwaliteit van bewijs beoordeeld volgens de GRADE-methodiek. Voor studies over interventies starten gerandomiseerde onderzoeken in de categorie hoog en observationele studies in de categorie laag.

#### Sepsis

Vanwege het observationele karakter van negen van de tien onderzoeken start de kwaliteit van bewijs laag (slechts 330 van de 4158 patiënten komen uit gerandomiseerd onderzoek). De kwaliteit van bewijs werd verlaagd naar zeer laag vanwege het brede betrouwbaarheidsinterval (imprecisie).

#### Totaal aantal postbiopsie infecties

Vanwege het observationele karakter van negen van de tien onderzoeken start de kwaliteit van bewijs voor alle uitkomstmaten laag (slechts 330 van de 6869 patiënten komen uit gerandomiseerd onderzoek). Er is sprake van matige statische heterogeniteit (chi-kwadraat 46%) en het is onzeker of er beperkingen in onderzoeksopzet en uitvoering zijn (zie bijlage 5). De werkgroep heeft echter de kwaliteit van bewijs om die redenen niet verlaagd.

#### Conclusies

<b>Zeer laag</b>	<b>Sepsis</b>
	Er zijn aanwijzingen dat gerichte antibioticaprofylaxe geassocieerd is met klinisch relevant minder sepsis gevallen in vergelijking met standaard fluorquinolone profylaxe bij mannen die een transrectale prostaatbiopsie ondergaan.

<b>GRADE</b>	<i>Bron: Dai et al., 2015; Duplessis et al., 2012; Suwantarat et al., 2013; Taylor et al., 2012; Farrell et al., 2015; Elshal et al., 2018; Farrell et al., 2017; Ryu et al., 2016</i>
--------------	--

<b>Zeer laag GRADE</b>	<p><i>Totaal aantal postbiopsie infecties</i></p> <p>Gerichte antibioticaprofylaxe lijkt een klinisch relevant gunstig effect te hebben op de reductie van postbiopsie infecties in vergelijking met standaard fluorquinolone profylaxe bij mannen die een transrectale prostaatbiopsie ondergaan.</p> <p><i>Bron: Dai et al., 2015; Duplessis et al., 2012; Suwantarat et al., 2013; Taylor et al., 2012; Farrell et al., 2015; Boeri et al., 2017; Elshal et al., 2018; Summers et al., 2015; Ryu et al., 2016</i></p>
------------------------	--

—	<p><i>Kosten</i></p> <p>Er werden geen Nederlandse studies geïdentificeerd die deze uitkomstmaat hebben onderzocht.</p>
---	---

#### Overwegingen

##### ➤ *Kwaliteit van bewijs*

De algehele kwaliteit van bewijs is zeer laag, omdat de kwaliteit van bewijs van de kritieke uitkomstmaten sepsis en postbiopsie infecties zeer laag is.

##### ➤ *Waarden en voorkeuren*

Niet van toepassing, omdat er geen keuzeoptie is.

##### ➤ *Kosten en middelen*

Indien er overgegaan wordt op rectumkweken alvorens tot biopsie over te gaan zal dit leiden tot een kostenverhoging. Aan de andere kant kan dit ook weer leiden tot een kostenverlaging als dit leidt tot minder infecties en bijbehorende opnames. Er bestaan echter nog geen Nederlandse studies die deze uitkomstmaat hebben onderzocht.

##### ➤ *Professioneel perspectief*

Op basis van de beschikbare evidence is er zeer beperkt bewijs dat het afnemen van rectale kweken leidt tot minder infectieuze complicaties na transrectale prostaatbiopsie in vergelijking met standaard fluorquinolonen profylaxe. Volgens de meest recente NethMap gegevens ligt de resistentie van E.coli in Nederland voor fluorquinolonen rond de 22%. De in de studies genoemde prevalentie van fluoroquinolonen resistentie lijkt voor het grootste deel in dezelfde orde van grootte te liggen. Uit een Cochrane review uit 2011 blijkt dat een eenmalige gift van een fluorquinolon niet minder effectief is dan verlengde profylaxe.

Recent werd door de EAU geadviseerd om geen fluorquinolonen meer voor te schrijven gezien mogelijke nieuw ontdekte bijwerkingen op het vaatstelsel en de reeds bekende bijwerkingen als peesletsel en neuropathie. Hierin wordt echter niet gesproken over de duur van de profylaxe en het risico hierop. Aangezien de ernstige en blijvende complicaties als gevolg van het eenmalig gebruik van een fluorquinolon als profylaxe extreem zelden lijken te ontstaan en fluorquinolonen het meest effectieve middel zijn ter voorkoming van infectieuze complicaties na transrectale biopsie volgt deze richtlijn het advies van de SWAB om het eenmalig profylactisch gebruik van een fluorquinolon wel toe te staan.

➤ **Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)**

Onderstaande aanbevelingen zijn haalbaar en aanvaardbaar voor de belangrijkste stakeholders omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

➤ **Balans van gewenste en ongewenste effecten**

Gezien de zeer lage grade van evidence valt niet goed in te schatten hoe de balans van gewenste en ongewenste effecten zal uitvallen.

**Rationale van de aanbeveling(en)**

Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen is het feit dat de evidence dat gerichte antibioticaprofylaxe op basis van rectale kweken tot minder infectieuze complicaties leidt, beperkt is; de fluoroquinolonen resistentie in Nederland momenteel nog relatief laag is; en dat ernstige en blijvende complicaties van fluoroquinolonen zeldzaam zijn.

**Aanbevelingen**

- Geef altijd eenmalige antibioticum profylaxe bij transrectale prostaatbipten.
- Overweeg het antibiogram van een rectale kweek als leidraad te houden voor de antibiotische profylaxe.
- Geef een fluoroquinolon als profylaxe indien het antibiogram van een rectale kweek niet beschikbaar is.

*In het geval van een rectale kweek*

- Kies bij aanwezigheid van voor fluorquinolonen resistente Enterobacteriaceae een alternatief antibioticum op basis van het antibiogram. Kies dan bij voorkeur cotrimoxazol.

**Kennishiaat**

- Er is geen adequaat gerandomiseerd onderzoek waarin het effect van ‘antibiotische profylaxe gekozen op basis van gevoeligheid van micro-organismen in een rectumswab’ ten opzichte van ‘standaard fluoroquinolone profylaxe’ is onderzocht. Ter info: momenteel loopt een Nederlandse studie over het gebruik van een rectumswab voorafgaand aan transrectale prostaatbipten (PRO-SWAP).

**Literatuurlijst**

Geincludeerde studies

Boeri, L., et al. Rectal Culture-Guided Targeted Antimicrobial Prophylaxis Reduces the Incidence of Post-Operative Infectious Complications in Men at High Risk for Infections Submitted to Transrectal Ultrasound Prostate Biopsy - Results of a Cross-Sectional Study. PLoS ONE [Electronic Resource] 2017; 12(1): e0170319.

Cook I, Angel JB, Vera PL, Demos J, Preston D. Rectal swab testing before prostate biopsy: experience in a VA Medical Center urology practice. Prostate Cancer Prostatic Dis 2015; 18: 365–9

Dai J, Leone A, Mermel L et al. Rectal swab culture-directed antimicrobial prophylaxis for prostate biopsy and risk of postprocedure infection: a cohort study. Urology 2015; 85: 8–14

Duplessis CA, Bavaro M, Simons MP et al. Rectal cultures before transrectal ultrasound-guided prostate biopsy reduce post-prostatic biopsy infection rates. Urology 2012; 79: 556–61

Elshal, A. M., et al. Chemoprophylaxis during transrectal prostate needle biopsy: critical analysis through randomized clinical trial. World journal of urology 2018; 36(11): 1845-1852.

Farrell J, Salter C, Cullen J, Mordkin R, Joel A. Culture directed antibiotic prophylaxis reduces post-prostate biopsy infectious complications in the community: a “how-to” for urologists in the trenches. Urol Pract 2015; 2: 166–71

Farrell JJ, Hicks JL, Wallace SE, Seftel AD. Impact of preoperative screening for rectal colonization with fluoroquinolone-resistant enteric bacteria on the incidence of sepsis following transrectal ultrasound guided prostate biopsy. Res Rep Urol. 2017 Feb 24;9:37-41.

Gewijzigde veldcode

Gewijzigde veldcode

Gewijzigde veldcode

Gewijzigde veldcode

Gewijzigde veldcode

- Ryu JW, Jung SI, Ahn JH, Hwang EC, Yu HS, Kang TW, Kwon DD, Park K, Kim JW. Povidone-iodine rectal cleansing and targeted antimicrobial prophylaxis using rectal swab cultures in men undergoing transrectal ultrasound-guided prostate biopsy are associated with reduced incidence of postoperative infectious complications. *Int Urol Nephrol*. 2016 Nov; 8(11):1763-1770.
- Summers SJ, Patel DP, Hamilton BD, Presson AP, Fisher MA, Lowrance WT, Southwick AW. An antimicrobial prophylaxis protocol using rectal swab cultures for transrectal prostate biopsy. *World J Urol* 2015; 33:2001–2007
- Suwantarat N, Dumford DM 3rd, Ponce-Terashima R et al. Modification of antimicrobial prophylaxis based on rectal culture results to prevent fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* infections after prostate biopsy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34: 973–6
- Taylor AK, Zembower TR, Nadler RB et al. Targeted antimicrobial prophylaxis using rectal swab cultures in men undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy is associated with reduced incidence of postoperative infectious complications and cost of care. *J Urol* 2012; 187: 1275–9

Gewijzigde veldcode

### Geëxcludeerd studies

- Aradas JB, Villamil LR, Fernandez RB et al. 122 Targeted prophylaxis using rectal swabs before transrectal prostate biopsy reduce infectious complications and cost of care. *Eur Urol Suppl* 2015; 14: e122 17
- Baldissera-Aradas, J. V., et al. Rectal culture-directed antibiotic prophylaxis before transrectal prostate biopsy: Reduced infectious complications and healthcare costs. *Actas urologicas espanolas* 2018; 42(7): 465-472.
- Caskurlu T, Arikan O, Yildirim A et al. MP48-01: prevalence of antibiotic resistance in fecal flora before transrectal ultrasound-guided prostate biopsy and clinical impact of targeted antibiotic prophylaxis. *J Urol* 2015; 193: e594
- Cussans A., et al. The role of targeted prophylactic antimicrobial therapy before transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy in reducing infection rates: a systematic review. *BJU international* 2016; 117(5): 725-731.
- Fahmy A, Rhashad H, Mohi M, Elabbadie A, Kotb A. Optimizing prophylactic antibiotic regimen in patients admitted for transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: a prospective randomized study. *Prostate Int* 2016; 4:113–117
- Ozgur, A., et al. Prevalence of antibiotic resistance in fecal flora before transrectal ultrasound-guided prostate biopsy and the clinical impact of targeted antibiotic prophylaxis. *Archivos Espanoles de Urologia* 2017; 70(10): 852-858.
- Roberts, M. J., et al. Baseline prevalence of antimicrobial resistance and subsequent infection following prostate biopsy using empirical or altered prophylaxis: A bias-adjusted meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2014; 43(4): 301-309.
- Scott, S., et al. The effectiveness of targeted relative to empiric prophylaxis on infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a meta-analysis. *World journal of urology* 2018; 36(7): 1007-1017.
- Szerkus, O., et al. Ultra-high performance liquid chromatographic determination of levofloxacin in human plasma and prostate tissue with use of experimental design optimization procedures. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* 2016; 1029-1030: 48-59.
- Trujillo CG, Plata M, Caicedo JI, Cataño Cataño JG, Mariño Alvarez AM, Castelblanco D, Robledo D. Impact of Rectal Swabs on Infectious Complications after Transrectal Prostate Biopsy. *Urol Int*. 2016;97(3):340-346. Epub 2016 Oct 1.



Yassein I. Cost effectiveness of targeted antimicrobial therapy in transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Journal of urology* 2017; 197 (4 Supplement 1): e142.

Yassein, A. and T. O. Davies. Cost-effectiveness of targeted antimicrobial therapy in transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Canadian Urological Association Journal* 2017; 11 (6 Supplement 4): S241-S242.

## Bijlage 1

### Zoekverantwoordingen

Zoektermen met als onderwerp [Naam hoofdstuk]	
Medline	"cussans\$.fc_au\$ and "prostate biopsy".fc_titl. and "2016".fc_pubyr. and "725".fc_pg. (1)
1946 tot	2 "pilat-a\$.fc_au\$ and "reduce infectious complications".fc_titl. (1)
februari	3 "roberts\$.fc_au\$ and "prostate".fc_titl. and "2017".fc_pubyr. (17)
2019	4 from 3 keep 14 (1)
	5 "zembower-T*\$.fc_au\$ and "targeted antimicrobial prophylaxis".fc_titl. (2)
	6 "Qiao\$.fc_au\$ and "levofloxacin".fc_titl. (4)
	7 from 6 keep 1 (1)
	8 1 or 2 or 4 or 7 (4)
	9 from 5 keep 1 (1)
	<b>10 8 or 9 (5) controle refs</b>
	11 (prostate adj2 biop*).tw. (7744)
	12 (prostate adj2 biop*).kf. (512)
	13 Prostate/ (33929)
	14 prostate.ti. (106143)
	15 prostate.kf. (23595)
	16 (biops??? or biopt?).ti. (61911)
	17 (biops??? or biopt?).kf. (14177)
	18 exp Biopsy, Needle/ (62922)
	19 exp Image-Guided Biopsy/ (4541)
	20 (prostatic adj2 biop*).tw. (1278)
	21 (prostatic adj2 biop*).kf. (11)
	22 Prostatic Neoplasms/ (115992)
	23 13 or 14 or 15 or 22 (158361)
	24 16 or 17 or 18 or 19 (115563)
	25 23 and 24 (8789)
	<b>26 11 or 12 or 20 or 21 or 25 (12371)=prostaat biopt</b>
	27 Antibiotic Prophylaxis/ (12841)
	28 (antibiotic adj3 (prophyla* or premedicat*).tw. (10871)
	29 (antibiotic adj3 (prophyla* or premedicat*).kf. (638)
	30 27 or 28 or 29 (19819)
	31 exp Quinolones/ (44378)
	32 (target* adj3 antimicrobial adj3 prophyla*).tw. (21)
	33 (target* adj3 antimicrobial adj3 prophyla*).kf. (2)
	34 (target* adj3 antibiotic adj3 prophyla*).tw. (49)
	35 (target* adj3 antibiotic adj3 prophyla*).kf. (0)
	36 (target* adj3 prophyla*).tw. (850)
	37 (target* adj3 prophyla*).kf. (6)
	38 (rectal adj3 swab?).tw. (2149)
	39 (rectal adj3 swab?).kf. (29)
	40 (rectal adj3 culture*).tw. (538)
	41 (rectal adj3 culture*).kf. (5)
	42 Rectum/mi (2010)
	43 38 or 39 or 40 or 41 or 42 (3865)
	44 (target* adj3 antibiot*).tw. (3029)
	45 (target* adj3 antibiot*).kf. (42)
	46 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 44 or 45 (3864)
	<b>47 30 or 43 or 46 (27229)= targeted antibiotic prophylaxis</b>
	48 10 and 26 and 47 (5)
	49 26 and 47 (409)
	50 "filter systematic reviews".ti. (0)
	51 meta analysis.pt. (97019)
	52 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (171195)
	53 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (8021)
	54 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (152197)
	55 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (10381)
	56 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (50)
	57 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (13376)
	58 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (60)

	<p>59 medline.tw. and review.pt. (74446)  60 (pooled adj3 analy*).tw. (16474)  61 (pooled adj3 analy*).kf. (191)  62 "cochrane\$.fc_jour. (14041)  <b>63 or/51-62 (305233)=SR filter</b>  64 "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0)  65 randomized controlled trial.pt. (475882)  66 controlled clinical trial.pt. (92899)  67 (randomized or randomised).ab. (518813)  68 placebo.ab. (195169)  69 drug therapy.fs. (2082558)  70 randomly.ab. (304861)  71 trial.ab. (452826)  72 groups.ab. (1877706)  73 or/65-72 (4385282)  <b>74 73 not (exp animals/ not humans/) (3793272)=rct filter</b>  <b>75 49 and 63 (26)=SR pico1</b>  <b>76 (49 and 74) not 63 (128)= rct pico 1</b>  77 from 75 keep 1-26 (26)  78 from 76 keep 1-128 (128)  79 exp Anti-Bacterial Agents/tu [Therapeutic Use] (239925)  80 30 or 79 (253361)  81 26 and 80 and 63 (29)  <b>82 81 not 75 (3)= nieuwe SR pico 2</b>  83 26 and 80 and 74 (203)  <b>84 83 not (81 or 76 or 75) (63)= nieuwe rct pico 2</b></p>
Medline 1946 tot februari 2019 (voor extra trials)	<p>1 "cussans\$.fc_auts. and "prostate biopsy".fc_titl. and "2016".fc_pubyr. and "725".fc_pg. (1)  2 "pilat\$.fc_auts. and "prostate biopsy".fc_titl. and "2018".fc_pubyr. (0)  3 "pilat-a\$.fc_auts. and "reduce infectious complications".fc_titl. (1)  4 "roberts\$.fc_auts. and "prostate".fc_titl. and "2017".fc_pubyr. (17)  5 from 4 keep 14 (1)  6 "ZEMBOWER\$.fc_auts. and "evaluTION OF TARGETED antimicrobial".fc_titl. and "2017".fc_pubyr. (0)  7 "roberts-m*\$.fc_auts. and "prostate* biopsy* infection".fc_titl. (0)  8 "wagenlehner-f*\$.fc_auts. and "prostate* biopsy* infection".fc_titl. (0)  9 "wagenlehner\$.fc_auts. and "management approaches".fc_titl. (1)  10 "zembower-T*\$.fc_auts. and "targeted antimicrobial prophylaxis".fc_titl. (2)  11 from 10 keep 1 (1)  12 "Qiao\$.fc_auts. and "levofloxacin".fc_titl. (4)  13 from 12 keep 1 (1)  14 1 or 3 or 5 or 9 or 11 or 13 (5)  15 (prostate adj2 biop*).tw. (7761)  16 (prostate adj2 biop*).kf. (517)  17 exp Image-Guided Biopsy/ (4541)  18 exp Biopsy, Needle/ (62875)  19 Prostate/dg, pa [Diagnostic Imaging, Pathology] (14791)  20 "21563156".an. (1)  21 Prostate/ (33924)  22 prostate.ti. (106335)  23 (biops??? or biopt?).ti. (61957)  24 prostate.kf. (23712)  25 21 or 22 or 24 (125655)  26 (biops??? or biopt?).kf. (14216)  27 17 or 18 or 23 or 26 (115586)  28 25 and 27 (7942)  29 15 or 16 or 28 (11134)  30 ((Biopsy-related adj 2 Infection?) or ((biop?? or punctur*) adj3 complicat*)),tw. (2432)  31 ((Biopsy-related adj 2 Infection?) or ((biop?? or punctur*) adj3 complicat*)),kf. (79)  32 Prostatic Neoplasms/ (115962)  33 prostatic.tw. (49820)  34 prostatic.kf. (4365)  35 (30 or 32) and (32 or 33 or 34) (115991)  36 29 or 35 (118755)  37 Levofloxacin/ (3061)</p>

38 Antibiotic Prophylaxis/ (12840)  
39 exp Urinary Tract Infections/pc [Prevention & Control] (4575)  
40 14 and 36 (5)  
41 (target\* adj3 antimicrobial adj3 prophyla\*).tw. (21)  
42 (target\* adj3 antimicrobial adj3 prophyla\*).kf. (2)  
43 "Antibiotic Prophylaxis"/ (12840)  
44 \*"Anti-Bacterial Agents"/ (196860)  
45 \*"Anti-Bacterial Agents"/tu (51237)  
46 Bacteremia/pc [Prevention & Control] (2230)  
47 exp Image-Guided Biopsy/ae (462)  
48 exp Biopsy, Needle/ae (3835)  
49 41 or 42 or 43 or 45 or 46 or 47 or 48 (67936)  
50 exp Fluoroquinolones/ (30893)  
51 exp quinolones/ or exp ciprofloxacin/ (44373)  
52 (postbiop\* adj3 infecti\*).tw. (19)  
53 (postbiop\* adj3 infecti\*).kf. (0)  
54 exp Administration, Oral/ (138662)  
55 49 or 50 or 51 (109140)  
56 (oral adj3 administr\*).tw. (68653)  
57 oral.kf. (31396)  
58 54 or 56 or 57 (209431)  
59 55 and 58 (4450)  
60 36 and 59 (34)  
61 40 and 55 (4)  
62 40 not 61 (1)  
63 (rectal adj3 prepar\* adj5 (povidone\* or iodine\*)).tw. (6)  
64 from 63 keep 2 (1)  
65 (rectal adj3 culture\*).tw. (539)  
66 (rectal adj3 swab?).tw. (2153)  
67 (rectal adj3 swab?).kf. (29)  
68 Rectum/mi [Microbiology] (2010)  
69 65 or 66 or 67 or 68 (3869)  
70 29 and 49 and 69 (61)  
71 (target\* adj3 prophyla\*).tw. (850)  
72 (target\* adj3 prophyla\*).kf. (6)  
73 43 or 45 or 46 or 47 or 48 or 71 or 72 (68703)  
**74 28 and 73 (687)= prostaat biopsie + antibiotic profylaxe**  
75 14 and 74 (5)  
76 43 or 45 or 50 or 51 (103560)  
77 (target\* adj3 antibiot\*).tw. (3033)  
78 (target\* adj3 antibiot\*).kf. (43)  
79 76 or 77 or 78 (106225)  
**80 74 and 79 (279)**  
81 "filter systematic reviews".ti. (0)  
82 meta analysis.pt. (96991)  
83 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (171419)  
84 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (8029)  
85 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (152421)  
86 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (10393)  
87 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (51)  
88 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (13397)  
89 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (60)  
90 medline.tw. and review.pt. (74498)  
91 (pooled adj3 analy\*).tw. (16517)  
92 (pooled adj3 analy\*).kf. (189)  
93 "cochrane\$.fc\_jour. (14069)  
94 or/82-93 (305609)  
95 "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0)  
96 randomized controlled trial.pt. (475834)  
97 controlled clinical trial.pt. (92898)  
98 (randomized or randomised).ab. (519192)  
99 placebo.ab. (195291)  
100 drug therapy.fs. (2082294)

	<p>101 randomly.ab. (304999)  102 trial.ab. (453135)  103 groups.ab. (1878851)  104 or/96-103 (4386649)  105 104 not (exp animals/ not humans/) (3794706)  <b>106 80 and 94 (20)= med pico1 extra SR</b>  <b>107 (80 and 105) not 94 (106)= med pico 1 extra rct</b></p>
Embase 1974 tot februari 2019	<p>1 "cussans\$.fc_au. and "prostate biopsy".fc_titl. and "2016".fc_pubyr. and "725".fc_pg. (1)  2 "pilat-a\$.fc_au. and "reduce infectious complications".fc_titl. (1)  3 "roberts\$.fc_au. and "prostate".fc_titl. and "2017".fc_pubyr. (29)  4 from 3 keep 14 (1)  5 "wagenlehner\$.fc_au. and "management approaches".fc_titl. (1)  6 "zembower-T*\$.fc_au. and "targeted antimicrobial prophylaxis".fc_titl. (3)  7 from 6 keep 1 (1)  8 "Qiao\$.fc_au. and "levofloxacin".fc_titl. (7)  9 from 8 keep 1 (1)  10 1 or 2 or 4 or 5 or 7 or 9 (6)  11 (prostate adj2 biop*).tw. (13336)  12 (prostate adj2 biop*).kf. (0)  13 [Prostate/dg, pa [Diagnostic Imaging, Pathology]] (0)  14 "21563156".an. (0)  15 Prostate/ (44456)  16 prostate.ti. (148770)  17 (biops??? or biopt?).ti. (77478)  18 ((Biopsy-related adj2 Infection?) or ((biop?? or punctur*) adj3 complicat*).tw. (3846)  19 Levofloxacin/ (32449)  20 Antibiotic Prophylaxis/ (28950)  21 exp Urinary Tract Infections/pc [Prevention &amp; Control] (4602)  22 (target* adj3 antimicrobial adj3 prophyla*).tw. (42)  23 "Antibiotic Prophylaxis"/ (28950)  24 *"Anti-Bacterial Agents"/ (59522)  25 exp Fluoroquinolones/ (156296)  26 exp quinolones/ or exp ciprofloxacin/ (156296)  27 (postbiop* adj3 infect*).tw. (30)  28 exp Administration, Oral/ (382584)  29 (oral adj3 administr*).tw. (86122)  30 (rectal adj3 prepar* adj5 (povidone* or iodine*)).tw. (11)  31 (rectal adj3 culture*).tw. (756)  32 (rectal adj3 swab?).tw. (3055)  33 (target* adj3 antibiot*).tw. (3827)  34 "tang-w\$.fc_au. and "levofloxacin".fc_titl. and "2016".fc_pubyr. (1)  <b>35 1 or 2 or 4 or 7 or 34 (5) controle refs</b>  36 exp prostate biopsy/ (19627)  37 exp prostate/ (49250)  38 prostate.ti. (148770)  39 prostate.kw. (60767)  40 (biops??? or biopt?).ti. (77478)  41 (biops??? or biopt?).kw. (35866)  42 (38 or 39) and (40 or 41) (10087)  43 exp biopsy needle/ (2252)  44 37 and 43 (42)  <b>45 36 or 42 or 44 (22483)= prostaat biopt</b>  46 antiinfective agent/ or exp quinoline derived antiinfective agent/ (316257)  47 from 35 keep 1-5 (5)  48 antibiotic prophylaxis/ (28950)  49 exp antibiotic sensitivity/ (194498)  50 transrectal ultrasonography/ (11312)  51 (transrectal adj3 sonograph*).tw. (410)  52 (transrectal adj3 sonograph*).kw. (49)  53 (transrectal adj3 ultrasonograph*).tw. (3533)  54 (transrectal adj3 ultrasonograph*).kw. (290)  55 or/50-54 (13255)  56 45 and 55 (5475)</p>

57 infection complication/ (5818)  
58 33 or 48 or 49 (222641)  
59 exp quinolone derivative/po [Oral Drug Administration] (647)  
60 48 or 49 (220024)  
61 46 or 48 or 49 (453433)  
62 po.fs. (538464)  
63 61 and 62 (36967)  
64 45 and 63 (239)  
65 exp antibiotic agent/po [Oral Drug Administration] (7110)  
66 46 or 48 or 49 or 59 or 65 (457582)  
67 45 and 66 (1195)  
68 "Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches".fc\_titl. (1)  
69 47 or 68 (6)  
70 67 and 69 (5)  
71 "filter systematic reviews & meta-analyses Embase".ti. (0)  
72 meta analysis/ (157479)  
73 "systematic review"/ (193587)  
74 (meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (186987)  
75 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (187132)  
76 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw. (4635)  
77 (methodologic adj5 (overview? or review?)).tw. (344)  
78 (review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw. (24069)  
79 (pooled adj3 analy\$).tw. (25261)  
80 (extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw. (3328)  
81 (meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw. (1302635)  
82 review.pt. (2406317)  
83 81 and 82 (134526)  
84 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).kw. (22796)  
85 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).kw. (57)  
86 (pooled adj3 analy\$).kw. (428)  
**87 or/72-80,83-86 (474979) SR filter**  
88 67 and 87 (59)  
89 45 and 46 and 48 (422)  
90 87 and 89 (18)  
91 90 not 88 (0)  
92 "filter rct embase".ti. (0)  
93 controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ (718464)  
94 randomization/ (81193)  
95 Major Clinical Study/ (3287828)  
96 random\$.tw. (1378847)  
97 Double Blind Procedure/ (158001)  
**98 or/93-97 (4533256) rct filter**  
99 "einde filter rct embase".ti. (0)  
100 45 and 48 and 98 (268)  
101 exp quinolone derivative/ (156296)  
102 quinolone\*.kw. (2917)  
103 quinolone\*.tw. (17840)  
104 101 or 102 or 103 (160287)  
105 100 and 104 (177)  
106 105 (177)  
107 limit 106 to yr="2008 -Current" (139)  
108 major clinical study/ (3287828)  
109 107 and 108 (113)  
110 from 88 keep 1-59 (59)  
111 from 109 keep 1-113 (113)  
112 48 or 49 or 59 or 65 (225611)  
113 112 and 45 (792)  
114 (antibiotic adj3 (prophyla\* or premedicat\*)).tw. (15292)  
115 (antibiotic adj3 (prophyla\* or premedicat\*)).kw. (1919)  
116 48 or 114 or 115 (35452)  
117 (target\* adj3 antimicrobial adj3 prophyla\*).tw. (42)  
118 (target\* adj3 antimicrobial adj3 prophyla\*).kw. (2)

	119 (target* adj3 antibiotic adj3 prophyla*).tw. (96) 120 (target* adj3 antibiotic adj3 prophyla*).kw. (0) 121 (target* adj3 prophyla*).tw. (1277) 122 (target* adj3 prophyla*).kw. (12) 123 (rectal adj3 swab?).tw. (3055) 124 (rectal adj3 swab?).kw. (43) 125 (rectal adj3 culture*).tw. (756) 126 (rectal adj3 culture*).kw. (8) 127 (target* adj3 antibiot*).tw. (3827) 128 (target* adj3 antibiot*).kw. (60) 129 117 or 118 or 119 or 120 or 121 or 122 or 127 or 128 (5048) 130 123 or 124 or 125 or 126 (3412) 131 48 or 114 or 115 (35452) 132 129 or 130 or 131 (43420) 133 45 and 132 (796) <b>134 133 and 87 (51) pico1 SR</b> 135 exp quinolone derivative/ (156296) 136 134 and 135 (24) 137 134 not 136 (27) 138 (133 and 98) not 87 (346) 139 135 and 45 and 132 and 98 (237) <b>140 139 and (28 or 29 or 59) (15) pico 1 rct oral administration</b> 141 45 and 48 and 87 (41) 142 141 not 134 (0) 143 45 and 48 and 98 (268) <b>144 45 and 59 and 98 (5) pico2 rct</b> <b>145 45 and 59 and 87 (1) pico2 SR</b>
Cochrane library (tot februari 2019)	#1 prostat* NEAR/3 biop*:ti,ab #2 MeSH descriptor: [Antibiotic Prophylaxis] explode all trees #3 (antibiotic NEAR/3 (prophyla* OR premedicat*)):ti,ab #4 #1 and (#2 or #3)

## Bijlage 2

Tabel exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur	Redenen van exclusie
Aradas (2015)	Abstract congres
Baldissera-Aradas (2018)	Spaans (Hans)
Caskurlu (2015)	Abstract congres
Cook (2015)	Empirische therapie bestond niet alleen uit quinolonen
Cussans (2016)	Exclusie, omdat de review niet voldoet aan AMSTAR criteria (geen risk of bias beoordeling)
Fahmy (2016)	Empirische therapie bestond uit ciprofloxacin and metronidazole.
Ozgur (2017)	Spaans
Roberts (2014)	Zie Scott
Scott (2018)	Systematic review: exclusie, omdat andere in- en exclusiecriteria gehanterd worden dan PICO 1 (in controlegroep kregen patiënten fluoroquinolones in combinatie met aanvullende empirische antibiotica)
Szerkus (2016)	Andere vraagstelling
Trujillo (2016)	Empirische therapie bestond uit ciprofloxacin in combinatie met andere antibiotica. Ter info: deze studie was als congres abstract in de review van Cussans (2016) geïnccludeerd.
Yassein I. (2017)	Kosteneffectiviteit in Noord-Amerika
Yassein, A. and T. O. Davies; 2017 (2017)	Kosteneffectiviteit in Noord-Amerika



### Bijlage 3

**Evidence table for intervention studies** (randomized controlled trials and non-randomized observational studies [cohort studies, case-control studies, case series])<sup>1</sup>

*This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.*

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
Dai 2015	<p><u>Type of study:</u> Retrospective cohort</p> <p><u>Location:</u> Washington, USA; Rhode Island, USA</p> <p><u>Source of funding:</u> The authors declare that they have no relevant financial interests.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> All men receiving prostate biopsies from February 2013 to February 2014</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> prisoner status or unavailable medical records</p> <p><u>N total at baseline:</u> 487 Intervention: 314 Control: 173</p>	<p>Preprocedural rectal swab and culture-directed antimicrobial prophylaxis (typically &lt; 1 month before prostate biopsy)</p> <p>Most received TMP-SMX, some received ampicillin/clavulanic acid, cephalexin, gentamicin, cefadroxil. No doses reported.</p> <p>Note: 65% of patients received supplemental IM gentamicin at time of biopsy</p>	<p>Routine fluoroquinolone antibiotics: Ciprofloxacin 500 mg taken for three doses preoperatively</p> <p>Note: 32% of patients received supplemental IM gentamicin at time of biopsy</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 30 days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not reported</p>	<p>Infectious complications requiring antibiotic treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bacterial cystitis: pyuria (&gt;5 WBC per high-powered field or positive leukocyte esterase on urine dipstick) and bacteriuria (10<sup>5</sup> cfu/mL) with symptoms of dysuria, urgency, frequency, or hematuria.</li> <li>- Pyelonephritis: pyuria and bacteriuria with symptoms of fever, flank pain, nausea, or vomiting.</li> <li>- Bacteremia: presence of microbial growth in blood cultures.</li> <li>- Criteria for sepsis, severe sepsis, and septic shock were used as previously defined.</li> </ul> <p><i>Postbiopsy infections without sepsis:</i></p>	<p>FQ-R prevalence rate: 12,7% (40/314)</p> <p>Some urologists within the practice also routinely supplement this with 80 mg of intramuscular (IM) gentamicin given just before biopsy.</p>

						<p>I: 4/314 C: 3/173</p> <p><i>Sepsis:</i> I: 2/314 C: 2/173</p> <p><i>Overall postbiopsy infections:</i> I: 6/314 C: 5/173</p>	
Duplessis 2012	<p><u>Type of study:</u> Prospective cohort with historical control group</p> <p><u>Location:</u> California, USA</p> <p><u>Source of funding:</u> Unknown</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> From May 2010 to March 2011, all male patients (no age restrictions) undergoing TRUS-guided biopsy</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Not reported</p> <p><u>N total at baseline:</u> 338 Intervention: 235 Control: 103</p>	<p>Preprocedural rectal swab and culture-directed antimicrobial prophylaxis</p> <p>Ceftriaxone (1 g i.v. or i.m. given pre-procedure), gentamicin (3 mg/kg i.v. or i.m. given pre-procedure), cefpodoxime (500 mg), or TMP-SMX (1 double-strength tablet), all given for 3 days perioperatively</p>	<p>Routine fluoroquinolone antibiotics: Ciprofloxacin 500 mg taken for three days starting 1 day before biopsy</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 7 days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not reported</p>	<p>Infectious complications post prostatic-biopsy including sepsis, bacteremia, urinary tract infections, pyelonephritis, prostatitis, and fever.</p> <p><i>Postbiopsy infections without sepsis:</i> I: 0/235 C: 0/103</p> <p><i>Sepsis:</i> I: 0/235 C: 3/103</p> <p><i>Overall postbiopsy infections:</i> I: 0/235 C: 3/103</p>	FQ-R prevalence rate: 13,6% (32/235)
Suwantarat 2013	<p><u>Type of study:</u> Prospective cohort</p> <p><u>Location:</u> Ohio, USA</p> <p><u>Source of funding:</u></p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> All men receiving prostate biopsies from July 2011–Dec 2012</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Not reported</p>	<p>Preprocedural rectal swab and culture-directed antimicrobial prophylaxis (typically &lt; 1 month before prostate biopsy)</p>	<p>Routine fluoroquinolone antibiotics: Ciprofloxacin (no dose reported) for 3 days starting 1 day before biopsy</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Not reported</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not reported</p>	<p>UTI was defined as a positive urine culture plus signs or symptoms of UTI. Bloodstream infection was defined as a positive blood culture and signs of systemic infection.</p>	FQ-R prevalence rate: 13,2% (44/334)

	<p><u>funding:</u> All authors report no conflicts of interest relevant to this article. All authors submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest, and the conflicts that the editors consider relevant to this article are disclosed here.</p>	<p><u>N total at baseline:</u> 334 Intervention: 202 Control: 132</p>	<p>Cephalosporins, TMP-SMX, intramuscular gentamicin. No doses reported. 9 months into the study, a modification was made and patients with FQ-R received CIP in addition to their targeted antibiotics</p>			<p><i>Postbiopsy infections without sepsis:</i> I: 0/202 C: 7/132</p> <p><i>Sepsis:</i> I: 0/202 C: 2/132</p> <p><i>Overall postbiopsy infections:</i> I: 0/202 C: 9/132</p>	
Taylor 2012	<p><u>Type of study:</u> Prospective cohort</p> <p><u>Location:</u> Illinois, USE</p> <p><u>Source of funding:</u> The authors had financial interest and/or other relationship with Astellas Pharma U.S. and Baylor Health Care System.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> From May 2010 to March 2011, all male patients undergoing TRUS-guided biopsy</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Not reported</p> <p><u>N total at baseline:</u> 457 Intervention: 112 Control: 345</p>	<p>Preprocedural rectal swab and culture-directed antimicrobial prophylaxis (preferably at least 5 to 7 days before the biopsy</p> <p>TMP-SMX or cephalosporins. No doses</p>	<p>Routine fluoroquinolone antibiotics: Ciprofloxacin 500 mg 2 h before and 12 h after biopsy</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 30 days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not reported</p>	<p>Infectious complications examined included postoperative fever greater than 38.5C, UTI, pyelonephritis, prostatitis, bacteremia and systemic inflammatory response syndrome, as well as sepsis and death defined by standard diagnostic criteria</p> <p><i>Postbiopsy infections without sepsis:</i> I:0/112 C: 8/345</p> <p><i>Sepsis:</i> I: 0/112 C: 1/345</p>	<p>FQ-R prevalence rate: 19,6% (22/112)</p>

						Overall postbiopsy infections: I: 0/112 C: 9/345	
Farrell 2015	<p><u>Type of study:</u> Retrospective cohort</p> <p><u>Location:</u> Washington, USA</p> <p><u>Source of funding:</u> No direct or indirect financial incentive associated with publishing this article.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> 686 consecutive patients who underwent TRUS guided prostate biopsy from March 2010 through April 2013.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Not reported</p> <p><u>N total at baseline:</u> 686 Intervention: 143 Control: 543</p>	<p>Preprocedural rectal swab and culture-directed antimicrobial prophylaxis (preferably at least 3 weeks before the biopsy).</p> <p>3-day oral regimen of TMP-SMX 160–800 mg twice daily, or 3-day oral regimen of CFDN 600 mg once daily. If Augmentin was the only effective oral antibiotic, double antibiotic coverage was given with ceftriaxone, ertapenem or an aminoglycoside administered once within an hour of biopsy</p>	<p>Routine fluoroquinolone antibiotics: Levofloxacin 500 mg daily or ciprofloxacin 500 mg twice daily the day before, day of and day after biopsy.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 4 weeks after biopsy</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not reported</p>	<p>- Hospitalization: hospital admission due to post-biopsy infection with concern for sepsis.</p> <p>- UTI: lower urinary tract symptoms plus a positive urine culture.</p> <p>- Prostatitis: lower urinary tract symptoms without a positive culture or new onset pelvic discomfort within 4 weeks after biopsy.</p> <p><i>Postbiopsy infections without sepsis:</i> I: 0/143 C: 9/543</p> <p><i>Sepsis:</i> I: 0/143 C: 8/543</p> <p><i>Overall postbiopsy infections:</i> I: 0/143 C: 17/543</p>	FQ-R prevalence rate: 17,5% (25/143)
Summers 2015	<p><u>Type of study:</u> Prospective cohort with historical control</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Prospective cohort: adult men undergoing TRUS prostate biopsy between June 1,</p>	<p>Preprocedural rectal swab and culture-directed antimicrobial prophylaxis (1-4 weeks before the biopsy).</p>	<p>Routine fluoroquinolone antibiotics: Ciprofloxacin 500 mg 1 h prior to procedure, and 500 mg twice daily for</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 30 days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not reported</p>	<p>Infectious complications included</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bacterial cystitis (positive urine culture and irritative voiding)</li> <li>- pyelonephritis</li> </ul>	FQ-R prevalence rate: 14% (23/167)

	<p><u>Location:</u> Salt Lake City, Utah, USA</p> <p><u>Source of funding:</u> The authors declare that they have no conflict of interest</p>	<p>2013, and June 1, 2014</p> <p>Historical control:</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 167 participated (185 enrolled) Control: 2759</p>	<p>See control. Antimicrobial prophylaxis in FQ-resistant men was at the direction of the clinician in accordance with AUA guidelines and local resistance patterns</p>	<p>3 days following the procedure.</p> <p>Note: although empiric prophylaxis varied between providers, most patients received FQ monotherapy for 1–3 days.</p>	<p>(positive urine culture, flank pain, and nausea)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bacteremia (two positive blood cultures with urinary pathogen)</li> <li>- sepsis (meeting previously established criteria)</li> </ul> <p><i>Postbiopsy infections without sepsis:</i> Not reported</p> <p><i>Sepsis:</i> Not reported</p> <p><i>Overall postbiopsy infections:</i> I: 1/167 C: 78/2759</p> <p>Note: patients who received targeted prophylaxis had fewer infectious complications (1.9 vs. 2.9 % <math>p &gt; 0.05</math>) and decreased odds of infection (OR 0.70; 95 % CI 0.2–2.5) on multivariate analysis, although the results did not achieve statistical significance.</p>		
Farrell 2017	<p><u>Type of study:</u> Prospective, nonrandomized, controlled study</p> <p><u>Location:</u></p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> All patients scheduled for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy</p>	<p>Preprocedural rectal swab and culture-directed antimicrobial prophylaxis (1-4 weeks before the biopsy).</p>	<p>Routine fluoroquinolone antibiotics: ciprofloxacin 500 mg by mouth twice daily beginning 1 day prior</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 6 weeks</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> 1 patient in the intervention group</p>	<p><i>Sepsis:</i> Sepsis: inpatient hospitalization with evidence of infection <u>within 30 days</u> of TRUPB based on a positive</p>	<p>FQ-R prevalence rate: 12,5% (19/152)</p>

	Illinois, USA <u>Source of funding:</u> The authors report no conflicts of interest in this work.	<u>Exclusion criteria:</u> Patients already receiving antibiotic treatment (eg, patients with suspected prostatitis or patients with urinary tract infections); immunocompromised patients, patients on chemotherapy for treatment of malignancy, patients with HIV infection, and patients with a history of allergic or adverse reactions to fluoroquinolone antibiotics  <u>N total at baseline:</u> 268 Intervention: 152 Control: 116	See control. Antimicrobial prophylaxis in FQ-resistant men was: - 1st choice: TMP/SMX 160/800mg by mouth twice a day for 1 week beginning 1 day prior to TRUPB. - 2nd choice: cefuroxime: 500 mg orally twice a day for 7 days beginning 1 day prior to TRUPB - 3rd choice: cephalexin 500 mg tabs orally 4 times a day for 7 days beginning 1 day prior to TRUPB and then for 6 days following TRUPB	to TRUPB and then for 6 days following TRUPB.		blood culture <u>or</u> fever (T>38°C /100.4°F) plus one of the following: tachycardia (heart rate > 90 bpm), abnormal white blood cell (WBC) count (WBC<4,000 or >12,000 cells/mm3), or a positive urine culture. I: 1/152 C: 5/116	
Ryu 2016	<u>Type of study:</u> Retrospective cohort  <u>Location:</u> South-Korea  <u>Source of funding:</u> The authors declare that they have no conflicts of interest.	<u>Inclusion criteria:</u> All patients who underwent prostate biopsy at our institution from January 2011 to December 2015.  <u>Exclusion criteria:</u> Not reported  <u>N total at baseline:</u> 1258 Intervention: 679 Control: 579	Preprocedural rectal swab and culture-directed antimicrobial prophylaxis (within 2 weeks before the biopsy).  See control. Antimicrobial prophylaxis in FQ-resistant men was third-generation cephalosporin or aminoglycoside for three or more days.	Routine fluoroquinolone antibiotics: Fluoroquinolone for three or more days  Note: rectal cleansing with povidone-iodine was performed immediately before TRUSPB	<u>Length of follow-up:</u> 4 weeks  <u>Loss-to-follow-up:</u> Unclear	Post-biopsy infectious complications included fever (37.8 °C), febrile UTI, acute prostatitis, and bacteremia and sepsis within 30 d after the procedure.  <i>Postbiopsy infections without sepsis:</i> I: 7/679 C: 14/579  <i>Sepsis:</i>	FQ-R prevalence rate: 28,8% (196/679)

			Note: rectal cleansing with povidone-iodine was performed immediately before TRUSPB			I: 2/679 C: 3/579  <i>Overall postbiopsy infections:</i> I: 9/679 C: 17/579	
Boeri 2017	<u>Type of study:</u> Retrospective cohort (cross-sectional study)  <u>Location:</u> Canada  <u>Source of funding:</u> The authors received no specific funding for this work. The authors have declared that no competing interests exist.	<u>Inclusion criteria:</u> Consecutive white-European individuals submitted to prostate biopsy for the suspicion of PCa between October 2015 and May 2016 at a single academic clinic. Inclusion criteria were the presence of one or more known risk factors for PTICs: zie table* below  <u>Exclusion criteria:</u> Dipstick urinalysis: nitrite positive, leukocyte esterase-positive  <u>N total at baseline:</u> 53 Intervention: 17 Control: 36	Preprocedural rectal swab and culture-directed antimicrobial prophylaxis (within 10 days before the biopsy).  See control. Antimicrobial prophylaxis in FQ-resistant men was rectal swab culture-based prophylaxis	Routine fluoroquinolone antibiotics: 500mg ciprofloxacin 2 hours before and 12 hours after the procedure	<u>Length of follow-up:</u> 30 days  <u>Loss-to-follow-up:</u> Not reported	Post-biopsy infectious complications included postoperative fever >38°C, UTIs, prostatitis, bacteremia and sepsis. - symptomatic UTIs: see EAU guidelines. - prostatitis: frequent urge to urinate, difficulty urinating, chills and fever, pain the genitalia/pelvic area and painful digital rectal examination.  <i>Overall postbiopsy infections:</i> I: 1/17 C: 11/36	FQ-R prevalence rate: 23,5% (4/17)
Elshal 2018	<u>Type of study:</u> Randomized controlled trial  <u>Location:</u> Egypt  <u>Source of funding:</u>	<u>Inclusion criteria:</u> Men undergoing transrectal ultrasound-guided prostate biopsy between April/2015 and January/2017  <u>Exclusion criteria:</u>	Preprocedural rectal swab and culture-directed antimicrobial prophylaxis (2 weeks prior to biopsy)  See control. Antimicrobial prophylaxis in FQ-	Routine fluoroquinolone antibiotics: Ciprofloxacin 3 days 500 mg B.I.D 3 days starting the night prior to biopsy (standard prophylaxis)	<u>Length of follow-up:</u> 2 weeks: patients were invited for post-TRUSPB visit after 2 weeks (planned visit). Patients were instructed to come back to the hospital for any fever or to call to report any events	Post-biopsy infectious complications included simple UTI, febrile UTI or sepsis.  - UTI: clinically suggested with post-TRUSPB-positive urinalysis and culture	FQ-R is defined as bacterial growth in spite of being cultured on MacConkey agar plate with 10 µg/ml ciprofloxacin.  FQ-R prevalence rate: 83,2% (139/167)

The authors declare that they have no competing interests.	Serum creatinine > 1.6 mg/dl, known antibiotics hypersensitivity and uncontrolled diabetes mellitus (DM), or on steroid or immunosuppressive treatment.  <u>N total at baseline:</u> Intervention: Control:	resistant men was given just before biopsy according to rectal swab culture.		(unplanned visit).  <u>Loss-to-follow-up:</u> I: n=0 C: n=3 (did not receive allocated intervention (Hypersensitivity))	- febrile UTI - sepsis: occurrence of two or more of SIRS criteria (body temperature > 38 or < 36 °C, heart rate > 90 beats/min, respiratory rate > 20 breaths/min and abnormal white blood cell count (> 12,000 or < 4000/ $\mu$ L)  <i>Postbiopsy infections without sepsis:</i> I: 21/167 C: 36/163  <i>Sepsis:</i> I: 13/167 C: 7/163  <i>Overall postbiopsy infections:</i> I: 34/167 C: 43/163	Conclusion: With increasing FQ-R, ciprofloxacin alone does not seem to be an optimal prophylactic approach. Augmented prophylaxis with single-dose gentamicin is an effective and practical approach. Targeted prophylaxis might be reserved for cases with contraindication to gentamicin.
--	---	--	--	---	---	--

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

\*:



<b>Medical History</b>
Health Significant Comorbidities (CCI $\geq$ 1)
Diabetes Mellitus
Immunosuppression (chemotherapy, steroids, HIV)
<b>Risk of Antibiotic Resistance</b>
Antibiotics use in the last six month
Recent international travel in areas with high rate of FQ-resistance
Healthcare worker
<b>Urologic diseases</b>
History of UTIs/prostatitis
Previous TRUSPBx

## Bijlage 4

Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? <sup>1</sup>  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? <sup>2</sup>  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ? <sup>3</sup>  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? <sup>4</sup>  (unlikely/likely/unclear)
Dai 2015	unclear	unclear	unclear	unclear
Duplessis 2012	unclear	likely (1 week follow-up)	unclear	unclear
Suwantarat 2013	unclear	unclear	unclear	unclear
Taylor 2012	unclear	unclear	unclear	unclear
Farrell 2015	unlikely (consecutive patients)	unclear	unclear	unclear
Summers 2015	unclear	unclear	unclear	unclear
Farrell 2017	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely (intention-to-treat analysis)
Ryu 2016	unclear	unclear	unclear	unclear
Boeri 2017	unclear	unclear	unclear	unclear

1. Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.
2. Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.
3. Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.

## Bijlage 5

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Study reference  (first author, publication year)	Describe method of randomisation <sup>1</sup>	Bias due to inadequate concealment of allocation? <sup>2</sup>  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? <sup>3</sup>  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? <sup>3</sup>  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? <sup>3</sup>  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? <sup>4</sup>  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? <sup>5</sup>  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? <sup>6</sup>  (unlikely/likely/unclear)
Elsal 2018	Stratified blocked randomization was performed using computer-generated random tables. The presence of DM and pre-TRUSPB urinary catheter was used as criteria for stratification	unlikely	unlikely (objective outcomes)	unlikely (objective outcomes)	unlikely (objective outcomes)	unlikely	unlikely	unlikely

1. Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
2. Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules.
3. Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
5. If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear
6. Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

### 7.3 Wat is het perioperatieve antibioticabeleid bij patiënten met een asymptomatische bacteriurie die een ingreep aan de urinewegen ondergaan?

#### Inleiding

Een asymptomatische bacteriurie wordt in de dagelijkse praktijk niet altijd actief opgespoord of behandeld. De vraag is of aanwezigheid van een asymptomatische bacteriurie het antibiotica beleid voorafgaand aan urologische ingrepen beïnvloedt. De werkgroep vindt dit een relevante vraag met het oog op enerzijds het verminderen van de kans op symptomatische postoperatieve infecties en anderzijds het beperken van antibioticagebruik en het voorkomen van antibioticaresistentie.

#### Definitie

Asymptomatische bacteriurie: aantoonbare bacteriën in de urine zonder klachten.

#### Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de werkgroep een systematische literatuuranalyse gepland met de volgende PICO-vraagstelling:

*Wat is bij een patiënt met een asymptomatische bacteriurie die een ingreep aan de urinewegen ondergaat het effect van een gerichte antibiotische therapie enkele dagen voorafgaand aan de ingreep en na de ingreep vergeleken met een eenmalige preoperatieve antibiotica profylaxe op een postoperatieve gecompliceerde urineweginfectie?*

#### Selectie- en exclusiecriteria:

Type studies	- SRs van voldoende kwaliteit, wat opzet en uitvoering betreft - gerandomiseerde studies
Type patiënten	- patiënten met een asymptomatische bacteriurie die een urologische ingreep ondergaan
Type interventies	- gerichte antibiotische therapie enkele dagen voorafgaand aan de ingreep én na de ingreep - preoperatieve eenmalige antibiotica profylaxe
Type uitkomstmaten	- urineweginfectie met tekenen van weefselinvasie zoals koorts, rillingen, algemeen ziek zijn, flank/perineumpijn, scrotale pijn, delier
Type setting	- ziekenhuis
Exclusiecriteria	- niet-gerandomiseerde studies - brieven aan de editor - editorials - narratieve reviews

Er werd op 2 juli 2018 gezocht in Medline, Embase en de Cochrane Central zonder beperkingen op publicatiejaar. In de Cochrane Central werden 80 gerandomiseerde studies gevonden; in Medline 12 systematische reviews en 73 gerandomiseerde studies; in Embase 14 systematische reviews en 91 gerandomiseerde studies. In bijlage 1 is de zoekverantwoording weergegeven.

Twee werkgroepleden screenen de gevonden titels/abstracts op relevantie voor de PICO. Indien de studie potentieel relevant leek werd de volledige tekst opgevraagd om te beoordelen of de studie aan de inclusiecriteria voldeed.

Geen van de gevonden studies voldeed aan de inclusiecriteria.

### Samenvatting literatuur

Er werden geen studies gevonden die aan de inclusiecriteria voldeden.

### Conclusies

<b>GRADE</b>	Er werden geen studies gevonden waarin bij patiënten met een asymptomatische bacteriurie die een urologische ingreep ondergaan, gerichte antibiotische therapie enkele dagen voorafgaand aan de ingreep én na de ingreep werden vergeleken met preoperatieve eenmalige antibiotica profylaxe.
--------------	---

### Overwegingen

#### ➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing.

#### ➤ *Waarden en voorkeuren van patiënten / zorgprofessionals*

Een belangrijke taak voor antibiotica voorschrijvende artsen is het tegengaan van antibioticaresistentie, hetgeen een terughoudend beleid ten aanzien van het voorschrijven van antibiotica vergt.

Volgens de richtlijnwerkgroep vinden vrijwel alle patiënten het beperken van het risico op een urineweginfectie een cruciale uitkomst en vinden zij dit aanzienlijk zwaarder wegen dan de doorgaans milde bijwerkingen van antibiotica.

#### *Professioneel perspectief*

##### Antibiotica profylaxe versus behandeling

Indien voorafgaand aan een ingreep bij een patiënt een asymptomatische bacteriurie wordt vastgesteld, wordt in de richtlijn van de EAU preoperatieve antibiotische behandeling als therapie geadviseerd. Deze adviezen zijn gebaseerd op enkele, uit de jaren tachtig daterende, al dan niet gerandomiseerde trials (Grabe 1984, 1987; Murphy et al., 1984; Cafferkey et al., 1982). In de studies van Grabe zijn patiënten met en zonder preoperatieve bacteriurie geïncludeerd. De patiënten in de studies van Murphy en Cafferkey hadden allemaal een preoperatieve bacteriurie dan wel urineweginfectie en kregen een op de aanwezige bacterie gerichte antibiotische behandeling.

Direct bewijs (gepubliceerd in de laatste 25 jaar) ontbreekt over het effect van antibiotische therapie bij een patiënt met een preoperatieve asymptomatische bacteriurie dat voorafgaand en na de ingreep wordt gegeven in vergelijking met gerichte preoperatieve eenmalige antibiotica profylaxe op het ontwikkelen van een gecompliceerde postoperatieve urineweginfectie. In het overgrote deel van de studies waarbij het effect van het gebruik van perioperatieve antibiotica op postoperatieve urineweginfecties wordt geëvalueerd, worden patiënten geïncludeerd met preoperatief steriele urine.

Een tweetal recentere studies (Cai et al., 2016; Sayin Kutlu et al., 2012) leveren indirect bewijs om asymptomatische bacteriurie voorafgaande aan een urologische ingreep niet te behandelen met een antibioticakuur maar te volstaan met de standaard preoperatieve eenmalige antibiotica profylaxe.

Cai et al. (2016) voerden een retrospectieve case-control studie uit, waarbij 668 (30.4%) patiënten met asymptomatische bacteriurie (groep A), en 1533 (69.6%) patiënten zonder asymptomatische bacteriurie (groep B) gerichte c.q. standaard antibiotische profylaxe kregen,

voorafgaand aan een urologische ingreep. Zij vonden in groep A: 10.4% en in groep B: 8.3% postoperatieve symptomatische urineweginfecties (microbiologisch geverifieerd), en in groep A 0.30% en in groep B: 0.26% urosepsis. De auteurs concludeerden dat de preoperatieve aanwezigheid van asymptomatische bacteriurie niet was geassocieerd met een grotere incidentie van symptomatische postoperatieve urineweginfecties en dat de preoperatieve urinekweek onnodig is.

Sayin Kutlu et al. (2012) vergeleken het effect van een gerichte langdurige antibioticakuur (3-15 dagen), versus een eenmalige gerichte antibioticagift preoperatief, bij patiënten met een asymptomatische preoperatieve bacteriurie die een urologische ingreep ondergaan, op het ontwikkelen van een postoperatieve symptomatische urineweginfectie. Groep A kreeg een enkele dosis van een gericht antibioticum 30 tot 60 minuten voorafgaand aan de chirurgische ingreep. Indien aan het einde van de ingreep een katheter werd geplaatst, volgde een tweede dosis. Groep B kreeg antibiotische behandeling voorafgaand aan de chirurgische ingreep totdat de urine steriel was; de gemiddelde behandelduur was 8 dagen. Geen van de patiënten in beide groepen ontwikkelde een infectieuze complicatie zoals sepsis of een gecompliceerde urineweginfectie. De auteurs concludeerden dat een eenmalige gerichte antibiotica gift en zo nodig een postoperatieve gift bij plaatsing van een blaaskatheter volstaat bij een patiënt met een asymptomatische bacteriurie die een urologische ingreep ondergaat.

Grabe en Wullt (2017) publiceerden commentaar op de studie van Cai et al. Volgens de auteurs is de studipopulatie van Cai et al. mogelijk niet representatief vanwege het hoge percentage endoscopische ingrepen, het lage percentage postoperatieve urineweginfecties en de naar verhouding gezonde populatie met lage comorbiditeit. Zonder te beschikken over wetenschappelijk bewijs of nieuwe studies adviseren zij, conform de EAU richtlijn: "For patient safety, risk factors for infectious or other complications must be assessed and controlled before surgery, and it remains prudent and highly recommended to screen for and treat preoperative ABU (asymptomatic bacteriuria) in accordance with EAU and other guidelines".

In de NVU richtlijn nierstenen (2014) (pp 38-39) wordt op basis van expert opinie geadviseerd om voor een niersteenbehandeling urineonderzoek te doen (in principe sediment) en bij een afwijkend sediment een kweek. Vervolgens is het advies van die richtlijn, gebaseerd op expert opinie (het gaat dan om een bacteriurie bij niersteenbehandeling): " Er zijn geen onderzoeken die een eenduidig advies mogelijk maken of bij een bacteriurie kan worden volstaan met alleen profylaxe, of dat een volledige behandeling is geïndiceerd. Bij risico patiënten of bij ernstiger ingeschatte infecties wordt geadviseerd om een volledige antibiotische behandeling te geven zoals bij elke gecompliceerde urineweginfectie, waarbij dan de antibiotica gedurende 2 weken dient te worden voortgezet. Iedere steenbehandeling kan van een patiënt een risicopatiënt maken. Derhalve is het aan te bevelen om bij iedere patiënt die een steenbehandeling ondergaat een urineweginfectie volledig te behandelen."

In de SWAB richtlijn perioperatieve profylaxe (2017) wordt aanbevolen om bij schoon-besmette en besmette ingrepen te volstaan met perioperatieve profylaxe en alleen bij een vuile ingreep (i.e. massale contaminatie, zoals in aanwezigheid van pus) therapie te starten.

Er zijn dus tegenstrijdige adviezen in diverse richtlijnen.

De werkgroep is van mening dat een asymptomatische bacteriurie niet standaard voorafgaand aan een urologische ingreep behandeld hoeft te worden. Het doel van antibioticaprofylaxe tijdens een ingreep is het voorkomen van verspreiding van bacteriën naar de bloedbaan tijdens de ingreep. Dit doel kan bij een asymptomatische bacteriurie met een eenmalige antibioticaprofylaxe behaald worden.

Daarnaast is de werkgroep van mening dat, gezien de ontwikkeling van antibioticaresistentie, een terughoudendheid m.b.t. de inzet van antibiotica bepleit dient te worden. Dit is voor de werkgroep eveneens reden om te adviseren bij een urologische ingreep waarbij een

antibiotica-profylaxe geïndiceerd is, in de aanwezigheid van een asymptomatische bacteriurie, te volstaan met een eenmalige antibiotica-profylaxe.

#### Urinekweek

De EAU-richtlijn "Urological Infections" (2019 versie: § 3.3.6.5) adviseert een urinekweek af te nemen voor een urologische ingreep waarbij het urinewegsysteem wordt geopend en/of de mucosa doorbroken wordt.

De werkgroep adviseert een urinekweek af te nemen bij patiënten die een urologische ingreep ondergaan waar antibiotica-profylaxe geïndiceerd is en waarbij een verhoogd risico op aanwezige resistentie op standaard antibiotica-profylaxe aanwezig is. Dit betreft bijvoorbeeld patiënten met een katheter of patiënten met een eerder bewezen resistentie voor de standaard antibiotica-profylaxe in voorgaande urinekweeken.

De keuze voor de eenmalige antibiotica-profylaxe kan dan aangepast worden aan de uitslag van de urinekweek, indien deze positief is.

#### ➤ *Kosten*

De aanbevelingen sluiten goeddeels aan bij de huidige praktijk. De richtlijncommissie verwacht dan ook geen noemenswaardige veranderingen in de kosten die het toepassen van de aanbevelingen met zich meebrengen.

#### ➤ *Balans van gunstige en ongunstige effecten*

De richtlijncommissie meent dat eenmalige preoperatieve antibiotica-profylaxe ten opzichte van een gerichte antibiotische therapie meer voordelen dan nadelen heeft. Het doel van eenmalige antibiotica-profylaxe, namelijk het voorkomen van verspreiding van bacteriën naar de bloedbaan tijdens de ingreep, kan met een eenmalige antibiotica-profylaxe behaald worden. Daarbij komt dat het streven om het risico op antibiotica-resistentie te beperken, meer gediend is met een eenmalige antibiotica-profylaxe dan met een gerichte antibiotische therapie.

#### ➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid*

De aanbevelingen sluiten goeddeels aan bij de huidige praktijk. De richtlijncommissie verwacht dan ook dat deze zowel aanvaardbaar als haalbaar zijn.

#### Rationale voor de aanbeveling

Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen is het streven om het risico op antibiotica-resistentie zo beperkt mogelijk te houden, en voldoende rekening te houden met risicofactoren voor resistentie tegen gangbare antibiotica-profylaxe.

#### **Aanbevelingen**

##### *Patiënten die een urologische ingreep ondergaan waarvoor profylaxe is geïndiceerd*

- Neem preoperatief een urine af voor kweek bij aanwezigheid van risicofactoren voor resistentie tegen de gangbare antibiotica-profylaxe. Risicofactoren zijn:
  - afgelopen 6 maanden behandeld met antibiotica;
  - het hebben van een transurethrale of suprapubische blaaskatheter;
  - stenen in de urinewegen;
  - een eerder bewezen resistentie voor de standaard antibiotica-profylaxe in voorgaande urinekweeken.
- Overweeg bij patiënten met een asymptomatische bacteriurie een eenmalige antibiotica-profylaxe in plaats van perioperatieve antibiotische behandeling.

- Overweeg als standaard antibioticaprofylaxe een 2e generatie cefalosporine (intraveneus) of een fluoroquinolon (oraal). In geval van resistentie tegen gangbare antibioticaprofylaxe moet een keuze gemaakt worden aan de hand van het antibiogram.

#### *Kennishiaat*

Gerandomiseerde studies over het effect van een gerichte antibiotische therapie enkele dagen voorafgaand aan de ingreep en na de ingreep vergeleken met gerichte preoperatieve profylaxe bij patiënten met een preoperatieve asymptomatische bacteriurie ontbreken.

#### **Literatuur**

Cai T, Verze P, Palmieri A, Gacci M, Lanzafame P, Malossini G, Nesi G, Bonkat G, Wagenlehner FM, Mirone V, Bartoletti R, Johansen TE. Is Preoperative Assessment and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria Necessary for Reducing the Risk of Postoperative Symptomatic Urinary Tract Infections After Urologic Surgical Procedures? *Urology*. 2017 Jan;99:100-105.

EAU-richtlijn "Urological Infections" (<http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>).

Grabe M, Wullt B. Re: Is Preoperative Assessment and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria Necessary for Reducing the Risk of Postoperative Symptomatic Urinary Tract Infection After Urologic Surgical Procedures? *Eur Urol*. 2017 Dec 7. pii:S0302-2838(17)31025-4.

NVU richtlijn nierstenen (2014).

Sayin Kutlu S, Aybek Z, Tekin K, Okke D, Akalin S, Altintas S, Demir M. Is short course of antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria before urologic surgical procedures sufficient? *J Infect Dev Ctries*. 2012 Feb 13;6(2):143-7.

Gewijzigde veldcode



#### 7.4 Hoe dient te worden omgegaan met antibioticaprofylaxe bij een specifieke urologische ingreep: plaatsen of wisselen van een JJ-katheter en nefrostomie-katheter?

##### Inleiding

In de huidige richtlijnen (die van de European Association of Urology, de American Urology Association en de SWAB) wordt geen advies gegeven over het gebruik van antibioticaprofylaxe bij het plaatsen van een JJ-katheter en nefrostomie-katheter. De werkgroep vindt dit een relevante vraag met het oog op enerzijds het verminderen van de kans op symptomatische infecties door deze ingreep en anderzijds het voorkomen van antibioticaresistentie.

##### Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de werkgroep vier systematische literatuuranalyses uitgevoerd met de volgende PICO-vraagstelling:

1. Wat is bij het *plaatsen* van een JJ-katheter of nefrostomie-katheter het effect van antibioticaprofylaxe vergeleken met geen antibioticaprofylaxe op de hieronder genoemde uitkomstmaten?
2. Wat is bij het *wisselen* van een JJ-katheter of nefrostomie-katheter het effect van antibioticaprofylaxe vergeleken met geen antibioticaprofylaxe op de hieronder genoemde uitkomstmaten?
3. Wat is bij een JJ-katheter of nefrostomie-katheter *in situ* het effect van een onderhoudsdosering antibiotica vergeleken met alleen antibioticaprofylaxe bij plaatsing van een JJ-katheter of nefrostomie-katheter op de hieronder genoemde uitkomstmaten?
4. Wat is bij het *verwijderen* van een JJ-katheter of nefrostomie-katheter het effect van antibioticaprofylaxe vergeleken met geen antibioticaprofylaxe op de hieronder genoemde uitkomstmaten?

##### Selectie- en exclusiecriteria:

Type studies	- SRs van voldoende kwaliteit, wat opzet en uitvoering betreft - gerandomiseerde studies
Type patiënten	- patiënten bij wie een JJ-katheter, nefrostomie-katheter wordt geplaatst - patiënten bij wie een JJ-katheter, nefrostomie-katheter wordt gewisseld - patiënten bij wie een JJ-katheter, nefrostomie-katheter in situ is - patiënten bij wie een JJ-katheter, nefrostomie-katheter verwijderd wordt
Type interventies	- antibioticaprofylaxe - geen antibioticaprofylaxe (of onderhoudsdosering antibiotica bij PICO 3)
Type uitkomstmaten	- urineweginfectie met tekenen van weefselinvasie zoals koorts, rillingen, algemeen ziek zijn, flank/perineumpijn, scrotale pijn, delier, bijwerkingen
Type setting	- ziekenhuis
Exclusiecriteria	- niet-gerandomiseerde studies - brieven aan de editor - editorials - narratieve reviews

Er werd op 2 juli 2018 gezocht in Medline, Embase en de Cochrane library zonder beperkingen op publicatiejaar. In de Cochrane Library werden 2 systematische reviews gevonden en 41 gerandomiseerde studies; in Medline 22 systematische reviews en 90 gerandomiseerde studies; in Embase 6 systematische reviews en 71 gerandomiseerde studies. In bijlage 1 is de zoekverantwoording weergegeven.

Twee werkgroepleden screenen de gevonden titels/abstracts op relevantie voor de PICO's. Indien de studie potentieel relevant leek werd de volledige tekst opgevraagd om te beoordelen of de studie aan de inclusiecriteria voldeed.

#### Samenvatting literatuur

Ad review 1: antibioticaprofylaxe versus geen antibioticaprofylaxe bij *plaatsen* JJ-katheter of nefrostomie-katheter.

Er werden geen studies gevonden die aan de inclusiecriteria voldeden.

#### Conclusies

<b>GRADE</b>	Er werden geen studies gevonden waarin bij patiënten bij wie een JJ-katheter of nefrostomie-katheter werd geplaatst, het effect werd onderzocht van antibioticaprofylaxe in vergelijking met geen antibioticaprofylaxe.
--------------	---

Ad review 2: antibioticaprofylaxe versus geen antibioticaprofylaxe bij *wisselen* JJ-katheter of nefrostomie-katheter.

Er werden geen studies gevonden die aan de inclusiecriteria voldeden.

#### Conclusies

<b>GRADE</b>	Er werden geen studies gevonden waarin bij patiënten bij wie een JJ-katheter of nefrostomie-katheter werd gewisseld, het effect werd onderzocht van antibioticaprofylaxe in vergelijking met geen antibioticaprofylaxe.
--------------	---

Ad review 3: onderhoudsdosering antibiotica versus antibioticaprofylaxe bij een JJ-katheter of nefrostomie-katheter *in situ*

Er werd één gerandomiseerde studie (Moltzahn et al., 2012) gevonden die aan de inclusiecriteria voldeed, voor zover deze studie een JJ-katheter betrof.

#### Studiepopulatie

Van de 126 patiënten bij wie een JJ-katheter werd geplaatst, voldeden er 95 aan de inclusiecriteria voor deze studie:

- steriele urinekweek voorafgaande aan de plaatsing van de JJ-katheter,
- geen koorts, en
- geen behandeling met antibiotica in de voorafgaande twee weken.

De patiënten varieerden in leeftijd van 19 tot 86 jaar met een mediane waarde van ca. 55 jaar. Circa 33% was vrouw. De verblijfsduur van de JJ-katheter varieerde van 6 tot 234 dagen met een mediane waarde van 18 (groep die antibiotica kreeg bij plaatsing van de JJ-katheter) respectievelijk 28 dagen (groep die naast antibiotica tijdens plaatsing een onderhoudsdosering antibiotica kreeg tot aan het verwijderen van de JJ-katheter).

#### Interventie

Alle patiënten kregen als antibiotica profylaxe intraveneus 1.2 g amoxicilline/ clavulaanzuur tijdens anesthesie. Als additionele onderhoudsdosering antibiotica voor de interventiegroep werd amoxicilline/ clavulaanzuur in een dosering van 625 mg per os eenmaal daags toegepast gedurende de verblijfsduur van de katheter (gemiddeld 28 dagen). Patiënten met een penicilline allergie kregen trimethoprim/ sulfamethoxazol (2 ampullen als profylaxe [hoeveel mg dit was

wordt niet vermeld], 80/400 mg eenmaal daags als onderhoudsdosering) of ciprofloxacine (0.2 g intraveneus als profylaxe, 250 mg eenmaal daags als onderhoudsdosering).

#### *Uitkomsten*

**Urineweginfectie:** klinische symptomen en de aanwezigheid van  $\geq 10\ 000$  kolonievormende eenheden (kve) per ml in een urinekweek werd als een urineweginfectie gedefinieerd. Urinekweken met meer dan drie bacteriestammen werden als gecontamineerd beschouwd.

Urineweginfecties werden opgesplitst in urineweginfecties met en zonder koorts. Koorts werd niet gedefinieerd.

**Bijwerkingen:** vermoeidheid, gastro-intestinale symptomen (misselijkheid en diarree) en huiduitslag.

De resultaten zijn weergegeven in onderstaande tabel. Voor urineweginfecties (met koorts) laat de studie geen relevant verschil zien. Dit geldt ook voor katheter gerelateerde klachten en bijwerkingen. Alleen voor huid- en gastro-intestinale klachten (misselijkheid, diarree) is er een verhoogde incidentie te zien in geval van een additionele onderhoudsdosering antibiotica.

Tabel 1. Resultaten voor uitkomstmaten urineweginfectie (met en zonder koorts), katheter gerelateerde symptomen en bijwerkingen\*

Uitkomstmaat	Alleen antibiotica-profylaxe (A)	Antibiotica-profylaxe + onderhoudsdosering antibiotica (B)	Vershil B-A
Urineweginfectie (met en zonder koorts)	4/44 (9.1%)	5/51 (9.8%)	0.7% (95% BI: -12.57; 13.17)
Urineweginfectie met koorts	3/44 (6.8%)	3/51 (5.9%)	-0.9% (95% BI: -12.98; 10.06)
Bijwerkingen	21/44 (47.7%)	22/51 (43.1%)	-4.6% (95% BI: -23.70; 14.91)
- huid- en gastro-intestinale klachten	7/44 (15.9%)	16/43 (31.3%)	15.5% (95% BI: -1.95; 31.28)

\* percentages en betrouwbaarheidsintervallen berekend door werkgroep op basis van Moltzahn et al. (2013; p. 291).

#### Kwaliteit van bewijs

Risk of bias werd beoordeeld met behulp van de Cochrane risk of bias tool (ROB 2.0). Voor de beoordeling zie bijlage 3. Op grond hiervan werd met één niveau afgewaardeerd voor risico op ernstige vertekening (met name door ontbreken van blinding van onderzoekers, behandelaars, patiënten en beoordelaars van uitkomsten). Voor alle uitkomstmaten geldt dat er sprake is van ernstige onnauwkeurigheid (wijde betrouwbaarheidsintervallen). Voor andere GRADE-factoren (inconsistentie, indirect bewijs en publicatiebias) werd niet afgewaardeerd.

#### **Conclusies**

<b>Laag GRADE</b>	<p><i>Urineweginfecties bij patiënten met een JJ-katheter</i></p> <p>Een onderhoudsdosering gedurende de verblijfsduur van de katheter ten opzichte van een eenmalige gift antibiotica profylaxe alleen bij plaatsing lijkt het aantal urineweginfecties niet te verminderen.</p> <p>Bron: Moltzahn et al. (2012)</p>
-------------------	---

<b>Laag</b>	<i>Bijwerkingen bij patiënten met een JJ-katheter</i>
<b>GRADE</b>	Een onderhoudsdosering gedurende de verblijfsduur van de katheter ten opzichte van een eenmalige gift antibiotica profylaxe bij plaatsing leidt mogelijk tot meer huid- en gastro-intestinale klachten, maar heeft mogelijk geen effect op bijwerkingen als geheel.  Bron: Moltzahn et al. (2012)

Ad review 4: antibioticaprofylaxe versus geen antibioticaprofylaxe bij het verwijderen van een JJ-katheter of nefrostomie-katheter.

Er werd één studie (Grabe, Forstren & Helsten, 1984) gevonden die aan de inclusiecriteria voldeed. Deze werd echter beschouwd als gedateerd en daarom geëxcludeerd (bijlage 2).

#### Conclusies

<b>GRADE</b>	Er werden geen recente studies geïnccludeerd waarin bij patiënten bij wie een JJ-katheter of nefrostomie-katheter werd verwijderd, het effect werd onderzocht van antibioticaprofylaxe in vergelijking met geen antibioticaprofylaxe.
--------------	---

#### Overwegingen

##### ➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing.

##### ➤ *Waarden en voorkeuren*

Een belangrijke taak voor antibiotica voorschrijvende artsen is het tegengaan van antibioticaresistentie, hetgeen een terughoudend beleid ten aanzien van antibiotica vergt. Volgens de richtlijnwerkgroep vinden vrijwel alle patiënten het beperken van het risico op een urineweginfectie een cruciale uitkomst, en vinden zij dit aanzienlijk zwaarder wegen dan de doorgaans milde bijwerkingen van antibiotica.

##### ➤ *Professioneel perspectief*

##### *Plaatsen JJ-katheter of nefrostomie-katheter*

De werkgroep beschikt noch over direct, noch over indirect bewijs met betrekking tot het antibiotica beleid bij het plaatsen van een JJ-katheter of een nefrostomie-katheter.

In de uit 2009 daterende NVU-richtlijn urineweginfecties wordt geen advies gegeven over het gebruik van antibiotica bij het plaatsen van een JJ-katheter of nefrostomie-katheter. Evenmin in een aantal buitenlandse richtlijnen (EAU- en AUA-richtlijnen) en de recente SWAB-richtlijn (Stichting Werkgroep Antibioticabeleid, januari 2018).

De NVU-richtlijn Nierstenen (2014; pp. 38-39) geeft wel een advies, namelijk toepassen van antibiotica profylaxe bij het plaatsen van genoemde katheters. Dit advies is op expert opinie gebaseerd, namelijk op de opvatting dat in de meeste gevallen de indicatie voor het plaatsen van een JJ-katheter een geobstrueerd systeem is. Het verkrijgen van toegang tot dit systeem via de urinewegen kan worden beschouwd als een schoon-besmette ingreep. Op grond hiervan acht men antibioticaprofylaxe geïndiceerd.

Wat het plaatsen van een nefrostomie-katheter betreft kan het volgende worden geponeerd. Het via de huid plaatsen van een nefrostomie-katheter in een steriele omgeving is een schone ingreep omdat de huid goed te desinfecteren is. Het plaatsen van een nefrostomie-katheter i.v.m. een niet-acute, niet-infectieuze indicatie (bijvoorbeeld dilatatie van het pyelum als gevolg van een obstruerende abdominale tumor) kan dan ook als een steriele ingreep beschouwd worden. Echter, bij optreden van urolithiasis is er frequent sprake van bacteriële kolonisatie van de hoge urinewegen, waardoor plaatsing van een nefrostomie-katheter bij obstructieve urolithiasis als een schoon besmette ingreep kan worden beschouwd. Er is derhalve wel antibiotica profylaxe geïndiceerd.

#### *Wisselen JJ-katheter of nefrostomie-katheter*

In de meeste gevallen is de indicatie voor het plaatsen van een JJ-katheter een geobstrueerd systeem. Het verkrijgen van toegang tot dit systeem via de urinewegen kan worden beschouwd als een schoon-besmette ingreep. Op grond hiervan acht men antibiotica profylaxe geïndiceerd. Voor het wisselen van een JJ-katheter kan dezelfde redenering worden aangehouden.

Wat een nefrostomie-katheter betreft kan het volgende worden gesteld: bij een reeds in situ zijnde nefrostomie-katheter is kolonisatie van de hoge urinewegen aannemelijk. Bij een te verwachten ongecompliceerde procedure waarbij goede afvoer gewaarborgd blijft, acht de werkgroep antibiotica profylaxe niet geïndiceerd, tenzij er factoren zijn die de kans op ernstig beloop van een infectie verhogen.

#### *JJ-katheter of nefrostomie-katheter in situ*

Zoals in de "samenvatting literatuur" reeds werd geconcludeerd naar aanleiding van de studie van Mohltzahn et al. (2012) is er bewijs om geen onderhoudsantibiotica te geven wanneer een JJ-katheter in situ is, aangezien dit het percentage symptomatische urineweginfecties niet verlaagt.

Voor de nefrostomie-katheter kan worden opgemerkt dat de algemene leidraad is om bij goede afvoer geen onderhoudsbehandeling te geven. Deze leidraad geldt ook voor een JJ-katheter. Vergelijk ook het advies in de EAU-richtlijn: "*Do not use prophylactic antimicrobials to prevent catheter-associated UTIs*" (European Association of Urology Guideline 2017 edition, p. 256).

#### *Verwijdering van JJ-katheter of nefrostomie-katheter*

Uit onderzoek van Abbott et al. (2016) – een ongecontroleerde cohortstudie – kwam naar voren dat bij patiënten bij wie een JJ-katheter werd verwijderd, er bij een follow-up duur van 4 weken geen verschil in het percentage symptomatische urineweginfecties was tussen de groep die antibiotica profylaxe bij het verwijderen van de JJ-katheter kreeg en de groep die geen antibiotica profylaxe kreeg.

De werkgroep acht de uitkomsten van deze studie generaliseerbaar naar een nefrostomie-katheter. Ook hier geldt de algemene leidraad dat er bij goede afvoer geen indicatie is voor profylaxe met antibiotica.

#### *Antibiotica*

De werkgroep heeft op grond van expert opinie de voorkeur voor een 2e generatie cefalosporine of fluorochinolone als antibiotica profylaxe op grond van de volgende overwegingen: profylaxe bij urologische ingrepen, zoals JJ-katheter of nefrostomie-katheter plaatsing, is gericht op het voorkomen van systemische infecties door reeds in de urine aanwezige gram-negatieve coliforme flora. Voor de profylaxe dient dus een middel gebruikt te worden met activiteit tegen

deze verschillende groepen bacteriën. Tweede generatie cefalosporines en fluorochinolonen zijn in principe actief tegen deze bacteriën en daarom geschikt als profylaxe, mede afhankelijk van de lokale resistentiecijfers.. Eerste generatie cefalosporines, zoals cefazoline, hebben goede activiteit tegen *S. aureus* (m.u.v. MRSA) en gevoelige *E. coli* en *Proteus* stammen, maar de activiteit tegen andere gram-negatieven is minder. Daarom zijn eerste generatie cefalosporines minder geschikt voor dit doel. Derde generatie cefalosporines hebben een mindere effectiviteit ten opzichte van *S.aureus* en hebben dus niet de voorkeur. Indien de voorkeur bestaat voor een oraal antibioticum, kan een fluorochinolone gegeven worden, waarbij rekening gehouden dient te worden met de toenemende resistentie voor deze klasse antibiotica (in het bijzonder bij patiënten met recente antibiotische voorbehandeling).

Indien reeds bekend is dat een patiënt recent positieve urinekweken had met bacteriën die resistent zijn tegen de te geven profylaxe, dan is het aangewezen om de profylaxe hierop aan te passen. Recent kan worden gedefinieerd als een positieve urinekweek in laatste 6 maanden zonder daaropvolgende antibiotische therapie.

➤ *Kosten*

De werkgroep beschikt niet over Nederlandse kosteneffectiviteitsstudies. Wat de directe kosten betreft meent de werkgroep dat de aanbevelingen grotendeels de bestaande praktijk weerspiegelen. Van een toename van de kosten zal dan ook niet of nauwelijks sprake zijn.

➤ *Balans van gunstige en ongunstige effecten*

*Plaatsen en wisselen JJ-katheter*

De werkgroep heeft het voorkómen van een urineweginfectie zwaar laten wegen ten opzichte van ongunstige effecten van profylaxe met antibiotica.

*Plaatsen en wisselen nefrostomie-katheter*

In geval van urolithiasis en bij aanwezigheid van risicofactoren heeft de werkgroep het voorkómen van een urineweginfectie zwaar laten wegen ten opzichte van ongunstige effecten van profylaxe met antibiotica.

*In situ zijn JJ-katheter of nefrostomie-katheter*

De werkgroep heeft het mogelijk ontbreken van een effect op urineweginfecties van een onderhoudsdosering met antibiotica zwaar laten wegen.

*Verwijderen JJ katheter of nefrostomie katheter*

De werkgroep heeft het mogelijk ontbreken van een effect op urineweginfecties van profylaxe met antibiotica zwaar laten wegen.

*Keuze antibiotica*

De werkgroep heeft de werkzaamheid van antibiotica tegen *verschillende groepen* bacteriën zwaar laten wegen.

➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid*

De aanbevelingen weerspiegelen grotendeels de bestaande praktijk. De werkgroep verwacht dan ook geen problemen ten aanzien van aanvaardbaarheid en haalbaarheid.

## Aanbevelingen

- Bespreek met de patiënt de voor- en nadelen van een nefrostomie- en JJ-katheter en komen samen tot een beslissing (shared decision making).

### *Plaatsen JJ-katheter*

- Geef bij voorkeur een eenmalige gift antibiotica profylaxe bij het plaatsen van een JJ-katheter.

### *Plaatsen nefrostomie-katheter*

- Geef bij voorkeur bij het plaatsen van een *nefrostomie-katheter* geen antibiotica profylaxe, tenzij sprake is van obstructie door urolithiasis. In dat geval volstaat een eenmalige gift antibiotica profylaxe.

### *Wisselen JJ-katheter*

- Geef bij voorkeur bij het wisselen van een JJ-katheter een eenmalige gift antibiotica profylaxe.

### *Wisselen nefrostomie-katheter*

- Geef bij voorkeur bij het wisselen van een nefrostomie-katheter geen antibiotica profylaxe.
- Overweeg bij patiënten met risicofactoren, zoals immuun-gecompromiteerde patiënten, kwetsbare ouderen of vanwege de complexiteit van de procedure (een te verwachten lastige procedure), wel antibiotica profylaxe te geven.

### *JJ-katheter of nefrostomie-katheter in situ*

- Geef bij patiënten met een JJ-katheter of nefrostomie-katheter in situ geen onderhoudsdosering antibiotica.

### *Verwijderen van JJ-katheter of nefrostomie-katheter*

- Geef bij patiënten bij wie een JJ-katheter of nefrostomie-katheter verwijderd wordt geen antibiotica profylaxe.
- Overweeg bij patiënten met risicofactoren, zoals immuun-gecompromiteerde patiënten, kwetsbare ouderen of inadequate afvoer van de urine, wel antibiotica profylaxe te geven.

### *Keuze antibiotica profylaxe bij plaatsing of wissel van een JJ-katheter en nefrostomie-katheter*

- Pas de keuze van de antibiotica profylaxe aan bij bekende resistentie in de afgelopen 6 maanden.
- Geef gerichte antibiotica profylaxe op basis van het antibiogram indien een recente urinekweek met antibiogram beschikbaar is.
- Indien geen recente kweek met antibiogram beschikbaar is, geef
  - indien voor intraveneuze profylaxe wordt gekozen, een tweede generatie cefalosporine, of
  - indien voor orale profylaxe gekozen wordt, een fluorochinolon op voorwaarde dat er geen recente behandeling met een fluoroquinolon heeft plaatsgevonden.

## Kennishiaat

Recente gerandomiseerde studies over het al dan niet toepassen van antibiotica profylaxe bij het plaatsen, wisselen of verwijderen van een JJ-katheter of nefrostomie-katheter ontbreken.

### Literatuurlijst

Abbott, J. E., et al. (2016). Are antibiotics necessary during routine cystoscopic stent removal? *Translational Andrology and Urology* 5(5): 784-788.

Moltzahn, F., et al. (2013). Peri-interventional antibiotic prophylaxis only vs continuous low-dose antibiotic treatment in patients with JJ stents: A prospective randomised trial analysing the effect on urinary tract infections and stent-related symptoms. *BJU International* 111(2): 289-295.

Nederlandse Vereniging voor Urologie (2014). Evidence-based richtlijn diagnostiek, behandeling en follow-up van nierstenen.

Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB). SWAB Richtlijn Perioperatieve profylaxe. Januari 2018. [https://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/56C2A1BB95FC51DFC125824200410E6B/\\$FILE/SWAB%20richtlijn%20perioperatieve%20profylaxe%20algemeen%20feb%202018%20%2B%20specifieke%20adviezen.pdf](https://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/56C2A1BB95FC51DFC125824200410E6B/$FILE/SWAB%20richtlijn%20perioperatieve%20profylaxe%20algemeen%20feb%202018%20%2B%20specifieke%20adviezen.pdf).



## Hoofdstuk 8 Katheters

### 8.1 Wat is het beleid rond blaaskatheters en antibiotica?

#### Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de werkgroep een systematische search verricht met de volgende PICO-vraagstelling:

Wat is het effect van het wisselen van een transurethrale katheter voor het starten met antibiotica vergeleken met het niet-wisselen van deze katheter voor her starten met antibiotica op de uitkomstmaten in onderstaande tabel 1 bij patiënten met een transurethrale katheter én een urineweginfectie?

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is een systematische search verricht. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage 1.

Tabel 1 Selectiecriteria

Type studies	- systematische reviews van gerandomiseerde studies en/of systematische reviews van observationele studies met een direct vergelijkende opzet - oorspronkelijk gerandomiseerde studies en/of observationele studies met een direct vergelijkende opzet
Type patiënten	- patiënt met een transurethrale katheter én een urineweginfectie
Interventie	- wisselen van de transurethrale katheter voor het starten met antibiotica
Control	- niet-wisselen van de transurethrale katheter voor her starten met antibiotica
Type uitkomstmaten	- recidief met hetzelfde pathogene micro-organisme - recidief invasieve infectie binnen 3 maanden na behandeling
Type setting	- ziekenhuis
Exclusiecriteria	

De literatuurzoekactie leverde 162 treffers op. Vier studies werden geselecteerd op basis van titel en abstract (Raz et al., 2000; Hooton et al., 2009; Tanya et al., 2018; Sabbuba et al., 2003). Na het lezen van de volledige artikelen voldeed alleen de studie van Raz (2000) aan de selectiecriteria. De reden van exclusie van de andere drie studies vindt u in bijlage 2.

#### Samenvatting literatuur

Zie SWAB.

#### Overwegingen

Zie SWAB.

Onderstaande aanbevelingen zijn overgenomen uit de "SWAB guideline for antimicrobial therapy of urinary tract infections in adults" (2020). Deze aanbevelingen zijn niet meegenomen in de commentaarfase van de NVU-richtlijn 'Urinerweginfecties bij volwassenen' (2020).

#### **Aanbevelingen**

##### **Overgenomen uit de SWAB guidelines for antimicrobial therapy of urinary tract infections in adults (2020)**

##### IS SYSTEMIC ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS NECESSARY IN PATIENTS WITH A URINARY CATHETER?

- It is not recommended to prescribe antibiotic prophylaxis in patients with short-term or long-term urinary catheters, or in those who catheterize themselves intermittently over prolonged periods.
- There is no need to screen for bacteriuria in patients with short- or long-term urinary catheters, or in those who catheterize themselves intermittently over prolonged periods.

##### IS ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS INDICATED AT THE TIME OF CATHETER PLACEMENT, REPLACEMENT OR REMOVAL?

- In patients with either short- or long term urinary catheters, prophylactic systemic or local antimicrobials should not be administered routinely at the time of catheter placement, replacement or removal.

##### WHAT IS THE OPTIMAL MANAGEMENT IN PATIENTS WITH A CA-UTI?

- When the patient with a catheter has only local symptoms and has no signs of a systemic infection, it is recommended to wait for the results of the cultures.
- If there is a systemic infection, the patient should be treated as described in the General section for patients with a complicated UTI.
- A patient who has had an indwelling catheter for a prolonged period or was catheterized intermittently must be treated empirically with a regimen including an aminoglycoside, to cover less common uropathogens such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., *Providencia* spp., and *Acinetobacter* spp.
- For patients with a urinary catheter in place for at least 10 days the best empirical treatment which covers enterococci is the combination of co-amoxiclav with an aminoglycoside. Excluding enterococci makes a third-generation cephalosporin with an aminoglycoside the most adequate recommendation.
- If an indwelling catheter has been in place for more than 2 weeks at the onset of CA-UTI and cannot be removed, the catheter should be replaced to hasten resolution of symptoms and to reduce the risk of subsequent CA-bacteriuria and CA-UTI.

##### WHAT ARE THE APPROPRIATE TREATMENT DURATIONS FOR PATIENTS WITH CA-UTI?

- See general treatment guidelines for the treatment duration of CA-UTI with systemic symptoms.
- A 5-day antimicrobial regimen may be considered for women who develop a CA-UTI without upper tract and systemic symptoms.

#### **Kennishiaat**

Zie hoofdstuk kennislacunes.

### Literatuurlijst

- Hooton TM1, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, Saint S, Schaeffer AJ, Tambayh PA, Tenke P, Nicolle LE; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010 Mar 1;50(5):625-63.
- Raz, R., et al. (2000). "Chronic indwelling catheter replacement before antimicrobial therapy for symptomatic urinary tract infection." *Journal of Urology* 164(4): 1254-1258.
- Sabbuba, N. A., et al. (2003). "Molecular epidemiology of *Proteus mirabilis* infections of the catheterized urinary tract." *Journal of Clinical Microbiology* 41(11): 4961-4965.
- Tanya, B., et al. (2018). "Replacement of Urinary Catheter for Urinary Tract Infections: A Prospective Observational Study." *Journal of the American Geriatrics Society* 66(9): 1779-1784.

**Bijlage 1 Zoekverantwoording PICO 1 Katheter**

Database	Zoektermen	Totaal
Ovid	1 "urinegeweginfecties".ti. (0)	27
Medline(R)	2 "Recurrent urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying: is there a role for intravesical therapy".fc_titl. and "2017".fc_pubyr. (1)	
ALL < 1946 to October 02, 2019>	3 "Intravesical gentamicin for recurrent urinary tract infection in patients with intermittent bladder catheterisation".fc_titl. (1)	
	4 "Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis".fc_titl. (1)	
	5 2 or 3 or 4 (3)	
	6 Urinary Tract Infections/ (37853)	
	7 Urinary Tract Infections/dt (10824)	
	8 exp Anti-Bacterial Agents/dt [Drug Therapy] (7)	
	9 Urinary Tract Infections/ (37853)	
	10 Bacteriuria/ (7561)	
	11 Pyuria/ (1110)	
	12 Cystitis/ (7395)	
	13 ((urin* adj3 infection*) or bacteriur* or pyuri* or uti or utis or cystitis).tw. (59593)	
	14 ((urin* adj3 infection*) or bacteriur* or pyuri* or uti or utis or cystitis).kf. (7180)	
	15 or/9-14 (78032)	
	16 recurre*.tw. (531889)	
	17 recurre*.kf. (18400)	
	18 Recurrence/ (178093)	
	19 or/16-18 (624556)	
	20 15 and 19 (8585)	
	21 administration, intravesical/ (3843)	
	22 ((intravesical or bladder) adj5 (drug or instillat* or inject* or administrat*)).tw. (5133)	
	23 ((intravesical or bladder) adj5 (drug or instillat* or inject* or administrat*)).kf. (124)	
	24 (intravesical adj3 irrigat*).tw. (44)	
	25 (intravesical adj3 irrigat*).kf. (0)	
	26 or/21-25 (7283)	
	27 aminoglycosides/ or exp gentamicins/ or exp kanamycin/ (38893)	
	28 Tobramycin/ (4206)	
	29 kanamycin/ or amikacin/ or dibekacin/ (10120)	
	30 Colistin/ (4039)	
	31 (antibiot* or aminoglycos* or gentam* or tobram* or amikac* or neomyc* or kanamyc* or colist*).tw. (354701)	
	32 (antibiot* or aminoglycos* or gentam* or tobram* or amikac* or neomyc* or kanamyc* or colist*).kf. (43196)	
	33 8 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 (377108)	
	34 Povidone-Iodine/ (2746)	
	35 (alphadine? or betadine? or disadine? or isodine? or pharomadine? or polyvinylpyrrolidone or povidon*).tw. (7677)	
	36 (alphadine? or betadine? or disadine? or isodine? or pharomadine? or polyvinylpyrrolidone or povidon*).kf. (1074)	
	37 or/8,27-36 (385090)	
	38 catheters/ or catheters, indwelling/ or urinary catheters/ (23351)	
	39 catheter*.tw. (194693)	
	40 catheter*.kf. (14847)	
	41 38 or 39 or 40 (206447)	
	42 Chronic indwelling catheter replacement before antimicrobial therapy.ti. (1)	
	43 15 and 41 (8011)	
	44 ((replac* or chang*) adj5 cathet*).tw. (3278)	
	45 43 and 44 (209)	
	46 19 and 45 (13)	
	47 exp Catheters/ae, mi [Adverse Effects, Microbiology] (10302)	
	48 44 and 47 (386)	
	49 15 and 48 (61)	
	50 49 (61)	
	51 limit 50 to yr="2000 -Current" (46)	
	52 "Anti-Infective Agents"/ (51635)	
	53 "Anti-Infective Agents"/tu (17011)	

54	8 or 9 or 53 (54231)
55	41 and 54 (4350)
56	44 and 55 (115)
57	"filter systematic reviews".ti. (0)
58	meta analysis.pt. (105169)
59	(meta-anal\$ or metaanal\$).af. (185883)
60	(quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (8635)
61	(systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (169349)
62	(methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (11046)
63	(quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (60)
64	(systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (16212)
65	(methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (66)
66	medline.tw. and review.pt. (75965)
67	(pooled adj3 analy*).tw. (17929)
68	(pooled adj3 analy*).kf. (230)
69	"cochrane\$".fc_jour. (14038)
70	or/58-69 (330409)
71	"filter observational studies Medline".ti. (0)
72	epidemiologic studies/ (8103)
73	exp case-control studies/ (1022680)
74	exp cohort studies/ (1904462)
75	cross-sectional studies/ (305169)
76	(case adj3 control).af. (318348)
77	(cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (404920)
78	(follow-up adj5 (study or studies)).af. (669595)
79	(longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).af. (2206173)
80	(observational adj5 (study or studies)).af. (167322)
81	or/72-80 (3032549)
82	"filter obs Medline".ti. (0)
83	randomized-controlled-trial.pt. (490633)
84	controlled-clinical-trial.pt. (93279)
85	randomized controlled trial/ (490633)
86	randomi?ed controlled trial?.tw. (161243)
87	random-allocation.tw,kf. (1610)
88	double-blind-method.tw,kf. (480)
89	single-blind-method.tw,kf. (87)
90	(random adj8 (selection? or sample?)).tw. (43947)
91	random\$.tw. (1075352)
92	or/83-91 (1281642)
93	"rct filter sprec".ti. (0)
94	exp Comparative Study/ (1841004)
95	70 or 81 or 92 or 94 (5433525)
96	56 and 95 (51)
97	96 (51)
98	limit 97 to yr="2000 -Current" (38)
99	Time Factors/ (1162351)
100	tim*.ti,kf. (317407)
101	timing.tw,kf. (125671)
102	99 or 101 (1264896)
103	41 and 44 and 54 and 102 (19)
104	103 (19)
105	limit 104 to yr="2000 -Current" (13)
106	105 not 98 (2)
107	Device Removal/ (12581)
108	5 and (33 or 52) and 41 and (44 or 107) (0)
109	(33 or 52) and 41 and (44 or 107) and 15 (84)
110	109 (84)
111	limit 110 to yr="2000 -Current" (67)
112	(dutch or english or german or french).la. (27096467)
113	<b>111 and 112 and 70 (7)=SR</b>
114	<b>(111 and 112 and 92) not 70 (8)=rct</b>
115	<b>(111 and 112 and (81 or 94)) not (70 or 92) (12)=observat comp</b>

Embase <1974 to 2018 July>	<p>1 "urineinfecties".ti. (1)  2 "Recurrent urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying: is there a role for intravesical therapy".fc_titl. and "2017".fc_pubyr. (1)  3 "Intravesical gentamicin for recurrent urinary tract infection in patients with intermittent bladder catheterisation".fc_titl. (1)  4 "Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis".fc_titl. (1)  5 2 or 3 or 4 (3)  6 urinary tract infection/ (97264)  7 urinary tract infection/dt (18666)  8 exp antiinfective agent/ve [Intravesical Drug Administration] (875)  9 bacteriuria/ (6766)  10 pyuria/ (3435)  11 cystitis/ (14138)  12 ((urin* adj3 infection*) or bacteriur* or pyuri* or uti or utis or cystitis).tw. (87434)  13 ((urin* adj3 infection*) or bacteriur* or pyuri* or uti or utis or cystitis).kw. (13107)  14 or/6-13 (138855)  15 recurrent infection/ (18059)  16 recurre*.tw. (782478)  17 recurre*.kw. (48930)  18 15 or 16 or 17 (792569)  19 14 and 18 (15474)  20 intravesical drug administration/ (2587)  21 ((intravesical or bladder) adj5 (drug or instillat* or inject* or administrat*)).tw. (7781)  22 ((intravesical or bladder) adj5 (drug or instillat* or inject* or administrat*)).kw. (453)  23 (intravesical adj3 irrigat*).tw. (55)  24 (intravesical adj3 irrigat*).kw. (1)  25 or/8,20-24 (9833)  26 19 and 25 (775)  27 aminoglycoside/ (15805)  28 gentamicin/ (103232)  29 kanamycin/ (24955)  30 tobramycin/ (31881)  31 exp amikacin/ (44936)  32 dibekacin/ or dibekacin derivative/ (1589)  33 colistin/ (16878)  34 (antibiot* or aminoglycos* or gentam* or tobram* or amikac* or neomyc* or kanamyc* or colist*).tw. (456607)  35 (antibiot* or aminoglycos* or gentam* or tobram* or amikac* or neomyc* or kanamyc* or colist*).kw. (57050)  36 8 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 (538364)  37 povidone iodine/ (9952)  38 (alphadine? or betadine? or disadine? or isodine? or pharomadine? or polyvinylpyrrolidone or povidon*).tw. (10371)  39 (alphadine? or betadine? or disadine? or isodine? or pharomadine? or polyvinylpyrrolidone or povidon*).kw. (1492)  40 8 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 37 or 38 or 39 (551327)  41 chlorhexidine/ (16756)  42 exp ethylenediamine derivative/ (1863)  43 edetic acid/ (43314)  44 (heparin* or hyaluronic* or chondroitin* or chlorhexidin* or edta or ethylenediaminetetra*).tw. (200973)  45 (heparin* or hyaluronic* or chondroitin* or chlorhexidin* or edta or ethylenediaminetetra*).kw. (29606)  46 37 or 38 or 39 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 (246659)  47 36 or 40 or 46 (775377)  48 19 and 47 (3522)  49 exp urinary tract infection/pc [Prevention] (4742)  50 exp antibiotic resistance/ (155859)  51 exp multidrug resistance/ (44517)  52 (rate or prevent* or reduct*).tw. (5385862)  53 (rate or prevent* or reduct*).kw. (212235)  54 49 or 50 or 51 or 52 or 53 (5582324)</p>	46
----------------------------------	--	----

55 48 and 54 (1908)  
56 19 and 25 and 47 (506)  
57 54 and 56 (281)  
58 6 or 7 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 (138234)  
59 25 and 58 (2216)  
60 47 and 59 (690)  
61 19 and 60 (187)  
62 (dutch or german or french or english).la. (30014572)  
63 61 and 62 (181)  
64 major clinical study/ (3559557)  
65 63 and 64 (31)  
66 63 not 65 (150)  
67 "filter rct embase".ti. (0)  
68 controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ (761100)  
69 randomization/ (84627)  
70 Major Clinical Study/ (3559557)  
71 random\$.tw. (1466544)  
72 Double Blind Procedure/ (166998)  
73 or/68-72 (4864038)  
74 "einde filter rct embase".ti. (0)  
75 "filter systematic reviews & meta-analyses Embase".ti. (0)  
76 meta analysis/ (173148)  
77 "systematic review"/ (221959)  
78 (meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (208145)  
79 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (211243)  
80 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw. (5025)  
81 (methodologic adj5 (overview? or review?)).tw. (368)  
82 (review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw. (26284)  
83 (pooled adj3 analy\$).tw. (28101)  
84 (extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw. (3545)  
85 (meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw. (1375287)  
86 review.pt. (2501376)  
87 85 and 86 (146340)  
88 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).kw. (26140)  
89 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).kw. (60)  
90 (pooled adj3 analy\$).kw. (485)  
91 or/76-84,87-90 (520959)  
92 59 and 62 and 91 (102)  
93 54 and 92 (45)  
94 exp \*urinary tract infection/pc (2726)  
95 (rate or prevent\* or reduct\*).ti. (620373)  
96 53 or 94 or 95 (758094)  
97 92 and 96 (8)  
98 59 and 62 and 73 (585)  
99 18 and 98 (191)  
100 6 or 9 or 10 or 12 or 13 (133875)  
101 98 and 100 (516)  
102 "antibiotic prophylaxis"/ (30267)  
103 54 or 96 or 102 (5598490)  
104 103 and 19 and 25 (430)  
105 26 and 47 and 103 (288)  
106 105 and 62 and 91 (37)  
107 (105 and 62 and 73) not 91 (122)  
108 96 or 102 (784757)  
109 26 and 47 and 108 (87)  
110 26 and 47 and 103 and 62 (264)  
111 "combination drug therapy"/ (9663)  
112 "clinical effectiveness"/ (118510)  
113 clinical outcome/ (105910)  
114 111 or 112 or 113 (229606)  
115 intravesical.tw. (13140)  
116 25 or 115 (17164)  
117 19 and 116 and 47 and 91 and 62 (56)

	<p>118 (19 and 116 and 47 and 73 and 62) not 91 (219)  119 103 or 111 or 112 or 113 (5753698)  120 118 and 119 (134)  121 exp antibiotic agent/ (1340006)  122 catheter/ or exp urological catheter/ (71034)  123 device removal/ or catheter removal/ (25403)  124 (replac* or removal or chan*).ti,ab. (4902246)  125 (replac* or removal or chan*).kw. (166371)  126 catheter*.ti,ab. (293997)  127 catheter*.kw. (33862)  128 122 or 126 or 127 (311963)  129 123 or 124 or 125 (4939187)  130 14 and (33 or 121) and 128 and 129 and 62 (807)  131 130 (807)  132 limit 131 to yr="2000 -Current" (722)  133 132 and 91 (24)  134 (replac* or removal or chan*).ti. (765599)  135 *device removal/ or *catheter removal/ (3991)  136 132 and (134 or 135) (70)  <b>137 136 and 91 (6)=SR</b>  <b>138 (136 and 73) not 91 (32)=rct</b>  139 "filter observationele studies embase".ti. (0)  140 Clinical study/ (154799)  141 Case control study/ (147020)  142 Family study/ (26141)  143 Longitudinal study/ (131469)  144 Retrospective study/ (835467)  145 Prospective study/ (556844)  146 Randomized controlled trials/ (170010)  147 145 not 146 (551004)  148 Cohort analysis/ (515992)  149 (Cohort adj (study or studies)).tw. (273279)  150 (Case control adj (study or studies)).tw. (127579)  151 (follow up adj (study or studies)).tw. (61277)  152 (observational adj (study or studies)).tw. (153434)  153 (epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw. (102763)  154 (cross sectional adj (study or studies)).tw. (199127)  155 or/140-145,147-154 (2507077)  156 "filter observationele studies embase".ti. (0)  157 exp comparative study/ (1352242)  158 155 or 157 (3661752)  <b>159 (136 and 158) not (91 or 73) (12)=observat comp</b></p>	
Cochrane	<p>ID Search  #1 MeSH descriptor: [Urinary Tract Infections] explode all trees  #2 ((urin* near/3 infection*) or bacteriur* or pyuri* or uti or utis or cystitis):ti,ab  #3 #1 or #2  #4 recurr*:ti,ab  #5 MeSH descriptor: [Recurrence] explode all trees  #6 #4 or #5  #7 #3 and #6  #8 MeSH descriptor: [Administration, Intravesical] explode all trees  #9 ((intravesical or bladder) near/5 (drug or instillat* or inject* or administrat*)):ti,ab  #10 #8 or #9  #11 #7 and #10  #12 MeSH descriptor: [Device Removal] explode all trees  #13 MeSH descriptor: [Catheters] explode all trees  #14 cathe*:ti,ab  #15 (replac* or removal or chan*):ti,ab  #16 MeSH descriptor: [Anti-Bacterial Agents] explode all trees  #17 (antibiot* or aminoglycos* or gentam* or tobram* or amikac* or neomyc* or kanamyc* or colist*):ti,ab  <b>#18 #3 and (#16 or #17) and (#12 or #15) and (#13 or #14) SR en RCT opgeslagen</b></p>	89



**Bijlage 2 Tabel exclusie na het lezen van het volledige artikel**

<b>Auteur</b>	<b>Redenen van exclusie</b>
Hooton et al., 2009	Geen originele studie (richtlijn)
Tanya et al., 2018	Andere vraagstelling: vervangen urinaire verblijfskatheter <u>versus</u> niet vervangen urinaire verblijfskatheter bij patiënten met een symptomatische UWI die langer dan 7 dagen een verblijfskatheter hebben.
Sabbuba et al., 2003	Andere vraagstelling.

## Hoofdstuk 9    Organisatie van zorg

### 9.1    Wat moet minimaal in een aanvraag voor microbiologisch urineonderzoek staan en welke informatie koppelt het microbiologisch laboratorium minimaal terug?

#### Inleiding

Microbiologisch onderzoek bij verdenking op urineweginfecties wordt aangevraagd om vast te stellen of er daadwerkelijk een infectie is, welk(e) micro-organisme(n) hierbij betrokken zijn en welke antibiotische therapie de voorkeur verdient. De arts-microbioloog kan alleen optimaal keuze maken van kweekmethoden en rapportage van gevonden micro-organismen als de urine op de juiste manier afgenomen is en als hij beschikt over enkele essentiële klinische gegevens en de manier waarop de urine afgenomen is. De clinicus kan alleen optimaal handelen als hij uit de uitslag van het laboratorium kan afleiden of er waarschijnlijk sprake is van kolonisatie of infectie, en bij infectie, welke antibiotica voor behandeling in aanmerking komen.

#### Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

#### Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

#### Overwegingen

##### ➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematic review verricht is.

##### ➤ *Waarden en voorkeuren*

Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt zijn geformuleerd maar op het niveau van de specialist.

##### ➤ *Kosten en middelen*

De aanbevelingen sluiten aan bij de nu gangbare *best available practice* en zullen daarom in principe niet leiden tot meer kosten.

##### ➤ *Professioneel perspectief*

###### *Opvangen en insturen urine*

Urine voor kweek dient zo mogelijk goed afgenomen 'midstream' urine te zijn. Ongekoelde urine moet binnen 2 uur op het laboratorium afgegeven worden om bij 4 °C geplaatst te worden. Urine, bewaard in de koelkast, moet bij voorkeur binnen 24 uur en zeker binnen 48 uur op het laboratorium afgegeven worden. Micro-organismen in urine, die langer dan 2 uur bij kamertemperatuur wordt bewaard, vermenigvuldigen zich snel en leiden tot hogere kiemgetallen in de kweek en zo tot een mogelijk onjuiste conclusie van urineweginfectie. Sommige laboratoria leveren afnamebuizen met preservatievloeistof. Volg in alle gevallen de richtlijnen van het lokale laboratorium.

Aanwezigheid van > 10E5 kve/ml mengflora duidt doorgaans niet op een urineweginfectie, maar bij klinische verdenking in combinatie met een mogelijk niet goed afgenomen urine is herhaling van de kweek met een goed afgenomen urine wenselijk. Indien bij herhaling een kweek

gecontamineerd is (uitslag mengflora) is het eenmalig katheteriseren of het afnemen van urine via blaaspunctie een alternatief. Deze afname-wijze moet dan duidelijk door de clinicus op de aanvraag beschreven worden.

Bij een patiënt met een verblijfskatheter dient de urine via een aanprikpunt of direct door afkoppeling van de catheterzak uit de katheter afgenomen te worden, nooit uit de catheterzak.

#### *Afnamedatum*

Dat kan een andere datum zijn dan de datum van het contact tussen arts en patiënt.

#### *Klinische gegevens*

- *Aan- of afwezigheid van klachten*

Typische klachten van een urineweginfectie maken het aannemelijk dat er sprake is van een urineweginfectie. Aanwezigheid van deze symptomen betekent voor de arts-microbioloog dat laagdrempelig potentieel pathogene micro-organismen reingekweekt en gedetermineerd worden en dat de antibiotische gevoeligheid bepaald wordt.

Vermeld dient te worden of patiënt behoort tot een risicogroep. Aanwezigheid van koorts en/of flankpijn betekent verdenking op een hoge urineweginfectie. De arts-microbioloog zal eerder letten op rapportage van gevoeligheid van gekweekte bacteriën voor antibiotica met weefselpenetratie.

- *Ander (niet-bacteriologisch) urineonderzoek*

De aanwezigheid van leucocyturie en een positieve nitriettest wijst meer op een infectie dan op kolonisatie. Deze laatste gegevens zijn doorgaans bij materiaalafname in de tweede lijn nog niet bekend en kunnen in een later stadium eventueel nagezocht worden in het informatiesysteem van het ziekenhuis. In deze richtlijn wordt niet geadviseerd dat de aanvrager deze resultaten vermeldt bij de aanvraag. Het aantonen van leukocyten in de urine is geen 'bewijs' voor urineweginfectie. Leukocyten kunnen ook worden aangetroffen bij een niet gewassen midstream monster, dat gecontamineerd is geraakt met b.v. fluor vaginalis.

Bij afwezigheid van leukocyten in combinatie met een negatieve nitriettest in de urine dipstick analyse kan een urineweginfectie redelijkerwijs worden uitgesloten.

- *Gebruik van antibiotica 48 uur voor de urineafname*

Indien voorafgaand aan de afname van materiaal antibiotica gebruikt is, kan dit geleid hebben tot een daling van het kiemgetal, terwijl er toch een infectie aanwezig was. De arts-microbioloog kan potentiële pathogenen bij lagere kiemgetallen uitwerken, indien bovenstaande door de clinicus vermeld wordt op de kweek aanvraag.

#### *Wijze van afname*

Bij aanwezigheid van een verblijfskatheter is er vaak sprake van kolonisatie van de urine en zullen lage kiemgetallen en mengpopulaties van bacteriën doorgaans niet klinisch significant zijn. Ook spontaan geloosde urine kan gecontamineerd zijn met vaginale flora en urethrale flora. Na herhaalde gecontamineerde kweken is een eenmalige blaaskatheterisatie een goede optie om de diagnose urineweginfectie definitief uit te sluiten danwel vast te stellen en zo de echte verwekker te kunnen determineren. Urine afgenomen door eenmalige katheterisatie of direct na inbrengen van een suprapubische katheter of nefrostomie katheter is in principe steriel. Bij deze materialen worden door het laboratorium juist lagere kiemgetallen toch gerapporteerd, omdat deze vaker klinische significante bevindingen kunnen zijn.

#### *Kiemgetal*

Het laboratorium geeft in de uitslag van de urinekweek het kiemgetal van de mogelijke verwekker(s) van de urineweginfectie aan, alsook kiemgetallen van de aanwezige andere flora.

Gram-negatieve staven, in reinkweek aanwezig, kunnen bij lage kiemgetallen ( $10^3$ - $10^4$  per ml) al klinisch significant zijn (Hooton et al., 2013), terwijl hogere kiemgetallen ( $10^4$ - $10^5$ ) van andere potentiële uropathogenen nodig zijn om een associatie met een infectie aannemelijk te maken.

#### *Antibiogram*

Een urinekweek is ook bedoeld om aan de aanvragend clinicus een richting te geven betreffende de keuze van geschikte antibiotica. Bij een gerapporteerde bacterie wordt minimaal één, bij voorkeur minimaal twee middelen gemeld, waarvoor de stam gevoelig is en die in de routine bruikbaar zijn als behandelingsalternatief. Overleg tussen aanvrager en arts-microbioloog is aangewezen wanneer de aanvrager op grond van de uitslag geen geschikte antibiotische therapie kan vinden.

#### *Kolonisatie/infectie/contaminatie*

Een positieve kweekuitslag, gerapporteerd door het laboratorium, betekent in principe dat er sprake is van significante bacteriurie. Of er dan ook sprake is van infectie hangt af van de verdere klinische context. Indien de arts-microbioloog veronderstelt dat er waarschijnlijk sprake is van een gecontamineerde urine dient dit op de uitslag vermeld te worden. Een kweekuitslag die duidt op mengflora in combinatie met een kiemgetal  $> 10^4$  geeft aan dat er waarschijnlijk sprake is van contaminatie en houdt daarmee een aanbeveling in om de kweek bij persisterende klachten te herhalen. Slechts in uitzonderingssituatie is het nuttig om meer dan twee pathogenen per kweek te rapporteren.

#### *Menginfecties en antibiogram*

Indien er sprake is van meerdere pathogenen, is het voor de clinicus van belang om in het antibiogram een antibioticum te kunnen selecteren waarvoor alle gevonden pathogenen gevoelig zijn. In de praktijk is het vanuit het laboratorium niet altijd mogelijk of wenselijk om dat ook zo te rapporteren. In sommige situaties is de ene pathogeen belangrijker dan de andere (afhankelijk van virulentie en kiemgetal). Ook zullen dan eerder reservemiddelen gerapporteerd moeten worden. Overleg met de arts-microbioloog over het belang van de verschillende pathogenen in de klinische context kan dan nuttiger zijn.

#### ➤ *Aanvaardbaarheid van de aanbeveling(en)*

Het aanleveren van gegevens m.b.t. afnamedatum, klachten en wijze van afname is voor veel inzenders gebruikelijk, maar wordt nog wel eens nagelaten. Voor de arts-microbioloog is de afnamedatum essentieel voor beoordeling van de kweek, de overige informatie wordt zeer op prijs gesteld.

#### ➤ *Haalbaarheid van de te implementeren aanbeveling(en)*

Onderscheid tussen bacteriurie (al dan niet klinisch relevant) en contaminatie van de urine met urethrale flora en vaginale flora is soms lastig te maken en in sommige gevallen zal de arts-microbioloog daar niet toe in staat zijn.

Het zal bij een kweek dus niet altijd duidelijk zijn of er sprake is van contaminatie en verschillende artsen-microbioloog kunnen daarin dan ook verschillende inzichten hebben – zeker als de klinische gegevens niet voorhanden zijn.

#### **Aanbevelingen**

Aanvraag voor bacteriologisch onderzoek urine

- Bewaar urine na afname in de koelkast.
- Lever urine bij voorkeur binnen 24 uur na afname in, uiterlijk binnen 48 uur na afname

bij het laboratorium.

- Neem katheter urine niet af uit een katheterzak, maar uit de katheterslang.
- De clinicus vermeldt altijd de volgende gegevens:
  - afnamedatum
  - wijze van afname:
    - spontane urine (gewassen midstream)
    - catheter a demeure
    - eenmalige katheterisatie
    - nefrostomiekatheter
    - anders (blaaspunctie, pouch, etc.)
  - klinische gegevens:
    - koorts of andere tekenen van weefselinvasie
    - lokale symptomen
    - het behoren tot een risicogroep
    - gebruik van antibiotica 48 uur voor de urineafname

Verslag bacteriologisch onderzoek urine

- Het onderzoeksrapport bevat minimaal de volgende informatie:
  - in welk kiemgetal elk gekweekt pathogeen micro-organisme voorkomt
  - het antibiogram
  - eventuele verdenking op contaminatie van de urine
  - indien er sprake is van meerdere pathogenen, zo mogelijk ook een antibiotische optie voor monotherapie
  - contactgegevens van de arts-microbioloog voor eventueel intercollegiaal overleg

#### Literatuurlijst

Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med.* 2013 Nov 14;369(20):1883-91

## Hoofdstuk 10 Kennislacunes

### Ten aanzien van blaasspoelingen als profylaxe bij recidiverende urineweginfecties

Gerandomiseerde studies zijn nodig waarin het effect van profylactische blaasspoelingen met *niet-antibiotische middelen* vergeleken wordt met profylactische blaasspoelingen met een placebo - met als uitkomstmaten succesvolle preventie (reductie aantal infecties per jaar; afname van infecties veroorzaakt door resistente verwekkers, kwaliteit van leven) en bijwerkingen (allergie; irritatieve klachten urethra) - bij patiënten (mannen en vrouwen) met recidiverende urineweginfectie waarbij geen orale behandelopties meer mogelijk zijn.

Gerandomiseerde studies zijn nodig waarin het effect van de verschillende profylactische blaasspoelingen met *niet-antibiotische middelen* onderling vergeleken wordt - met als uitkomstmaten succesvolle preventie (reductie aantal infecties per jaar; afname van infecties veroorzaakt door resistente verwekkers, kwaliteit van leven) en bijwerkingen (allergie; irritatieve klachten urethra) - bij patiënten (mannen en vrouwen) met recidiverende urineweginfectie waarbij geen orale behandelopties meer mogelijk zijn.

Gerandomiseerde studies zijn nodig waarin het effect van profylactische blaasspoelingen met *niet-antibiotische middelen* vergeleken wordt met andere actieve interventies - met als uitkomstmaten succesvolle preventie (reductie aantal infecties per jaar; afname van infecties veroorzaakt door resistente verwekkers, kwaliteit van leven) en bijwerkingen (allergie; irritatieve klachten urethra) - bij patiënten (mannen en vrouwen) met recidiverende urineweginfectie waarbij geen orale behandelopties meer mogelijk zijn.

Gerandomiseerde studies zijn nodig waarin het effect van profylactische blaasspoelingen met *antibiotische middelen* vergeleken wordt met profylactische blaasspoelingen met een placebo - met als uitkomstmaten succesvolle preventie (reductie aantal infecties per jaar; afname van infecties veroorzaakt door resistente verwekkers, kwaliteit van leven) en bijwerkingen (allergie; irritatieve klachten urethra) - bij patiënten (mannen en vrouwen) met recidiverende urineweginfectie waarbij geen orale behandelopties meer mogelijk zijn.

Gerandomiseerde studies zijn nodig waarin het effect van de verschillende profylactische blaasspoelingen met *antibiotische middelen* onderling vergeleken wordt - met als uitkomstmaten succesvolle preventie (reductie aantal infecties per jaar; afname van infecties veroorzaakt door resistente verwekkers, kwaliteit van leven) en bijwerkingen (allergie; irritatieve klachten urethra) - bij patiënten (mannen en vrouwen) met recidiverende urineweginfectie waarbij geen orale behandelopties meer mogelijk zijn.

Gerandomiseerde studies zijn nodig waarin het effect van profylactische blaasspoelingen met *antibiotische middelen* vergeleken wordt met andere actieve interventies - met als uitkomstmaten succesvolle preventie (reductie aantal infecties per jaar; afname van infecties veroorzaakt door resistente verwekkers, kwaliteit van leven) en bijwerkingen (allergie; irritatieve klachten urethra) - bij patiënten (mannen en vrouwen) met recidiverende urineweginfectie waarbij geen orale behandelopties meer mogelijk zijn.

### Ten aanzien van oraal antibioticum als profylaxe bij transrectale prostaatbipten

Gerandomiseerde studies zijn nodig waarin het effect van 'antibiotische profylaxe gekozen op basis van gevoeligheid van micro-organismen in een rectumswab' vergeleken wordt met

‘standaard fluoroquinolone profylaxe’ - met als uitkomstmaten effectiviteit (tekenen van weefselinvasie) en kosteneffectiviteit - bij mannen die een transrectaal prostaatbiopt ondergaan.

Ten aanzien van blaasspoelingen als profylaxe bij acute cystitis zonder systemische symptomen

Gerandomiseerde studies zijn nodig waarin het effect van profylactische blaasspoelingen met *antiseptische of antimicrobiële middelen* vergeleken wordt met intraveneuze antibiotica - met als uitkomstmaten succesvolle preventie (reductie aantal infecties per jaar; afname van infecties veroorzaakt door resistente verwekkers, kwaliteit van leven) en bijwerkingen - bij patiënten (mannen en vrouwen) met acute cystitis bij wie geen orale behandelopties vanwege multiresistentie en/of allergie meer mogelijk zijn.

Ten aanzien van het perioperatieve antibioticabeleid bij patiënten met een asymptomatische bacteriurie die een ingreep aan de urinewegen ondergaan

Gerandomiseerde studies zijn nodig waarin het effect van gerichte antibiotische therapie enkele dagen voorafgaand aan de ingreep én na de ingreep vergeleken wordt met preoperatieve eenmalige antibiotica profylaxe- met als uitkomstmaten effectiviteit (urineweginfectie met tekenen van weefselinvasie zoals koorts, rillingen, algemeen ziek zijn, flank/perineumpijn, scrotale pijn, acuut delier) en bijwerkingen - bij patiënten (mannen en vrouwen) met een asymptomatische bacteriurie die een urologische ingreep ondergaan.

Ten aanzien van het gebruik van antibioticaprofylaxe bij het plaatsen van een JJ-katheter of nefrostomie-katheter bij een urologische ingreep

Gerandomiseerde studies zijn nodig waarin het effect van antibioticaprofylaxe bij patiënten (mannen en vrouwen) bij wie een JJ-katheter of nefrostomie-katheter wordt geplaatst, gewisseld of verwijderd, wordt vergeleken met geen antibioticaprofylaxe – met als uitkomstmaten met als uitkomstmaten effectiviteit (urineweginfectie met tekenen van weefselinvasie zoals koorts, rillingen, algemeen ziek zijn, flank/perineumpijn, scrotale pijn, acuut delier) en bijwerkingen.

Ten aanzien van het wisselen van een transurethrale katheter en het tijdstip van toedienen van antibiotica

Gerandomiseerde studies zijn nodig waarin het effect van het wisselen van een transurethrale katheter voor het starten met antibiotica vergeleken wordt met het niet-wisselen van de transurethrale katheter voor het starten met antibiotica - bij patiënten (mannen en vrouwen) met een transurethrale katheter en een urineweginfectie. Hierbij zijn klinische uitkomstmaten relevant, zoals recidief met hetzelfde pathogene micro-organisme en recidief invasieve infectie binnen 3 maanden na behandeling.

Ten aanzien van drainage geïnfecteerde urine bij een afgesloten deel van de urinewegen of indien er sprake is van een abces: onderzoek binnen welke termijn er drainage moet plaats vinden.

Ten aanzien van het uitwerken van urinekweken

De werkwijze voor het uitwerken van urinekweken en het al of niet vermelden van ongebruikelijke pathogenen moet verhelderd worden. Een NVMM richtlijn op dit gebied is wenselijk.

## Hoofdstuk 11 Implementatieplan

### 11.1 Implementatieplan

Dit implementatieplan is opgesteld ter bevordering van de implementatie van de richtlijn urineweginfecties bij volwassenen. Voor het opstellen van dit plan is een inventarisatie gedaan van de mogelijke bevorderende en belemmerende factoren voor het toepassen van de aanbevelingen. Daarbij heeft de richtlijncommissie een advies uitgebracht over het tijdspad voor implementatie, de daarvoor benodigde randvoorwaarden en de acties die verschillende partijen kunnen ondernemen.

#### Werkwijze

De werkgroep heeft per aanbeveling geïnventariseerd:

- per wanneer de aanbeveling overal geïmplementeerd moet kunnen zijn;
- de verwachte impact van implementatie van de aanbeveling op de zorgkosten;
- randvoorwaarden om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijke belemmerende factoren om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijke acties om de implementatie van de aanbeveling te bevorderen;
- verantwoordelijke partij voor de te ondernemen acties.

Er kan een onderscheid worden gemaakt tussen “sterk geformuleerde aanbevelingen” en “zwak geformuleerde aanbevelingen”. In het eerste geval doet de richtlijncommissie een duidelijke uitspraak over een interventie of handeling die zeker wel of zeker niet gedaan moet worden. In het tweede geval wordt de aanbeveling minder zeker gesteld (bijvoorbeeld “Overweeg om ...”) en wordt dus meer ruimte gelaten voor alternatieve opties. Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” zijn bovengenoemde zes punten voor implementatie meer uitgewerkt dan voor de “zwak geformuleerde aanbevelingen”.

#### Implementatietermijnen

Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” geldt dat zij zo spoedig mogelijk geïmplementeerd behoren te worden. Voor alle “sterk geformuleerde aanbevelingen” betekent dit dat zes maanden na de publicatie van de richtlijn iedereen aan deze aanbevelingen behoort te voldoen. Veel aanbevelingen zijn overigens al onderdeel van de huidige praktijk en brengen daarom weinig of geen implementatieproblemen met zich mee.

#### Te ondernemen acties per partij

Hieronder wordt per partij toegelicht welke acties zij kunnen ondernemen om de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

*Alle direct betrokken wetenschappelijk verenigingen/beroepsorganisaties (NVMM, NIV, NHG, NVKG, Patiëntenfederatie Nederland)*

- Bekend maken van de richtlijn onder de leden.
- Publiciteit voor de richtlijn maken door over de richtlijn te publiceren in tijdschriften en te bespreken op congressen.
- Nagaan van de toepassing van de aanbevelingen door middel van audits en kwaliteitsvisitaties.
- Gezamenlijk afspraken maken over en opstarten van continu modulair onderhoud van de richtlijn.

*De lokale vakgroepen/individuele medisch professionals*



- Het bespreken van de aanbevelingen in de vakgroepsvergadering en lokale werkgroepen.
- Overleggen en afspraken maken met andere betrokken disciplines om de toepassing van de aanbevelingen in de praktijk te borgen.

*De initiërende wetenschappelijke vereniging zorgt ervoor dat:*

- De richtlijn wordt toegevoegd aan de richtlijnendatabase.
- het implementatieplan wordt opgenomen in 'aanverwante producten', zodat het voor alle partijen goed te vinden is.
- de kennislacunes worden opgenomen in 'aanverwante producten'.

## Hoofdstuk 12 Onderhoudsplan van de 21 uitgangsvragen in de gereviseerde richtlijn urineweginfecties bij volwassenen

	Module	Regiehouder(s) <a href="#">[1]</a>	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn <a href="#">[2]</a>	Wie houdt er toezicht op actualiteit <a href="#">[3]</a>	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling <a href="#">[4]</a>
1.	3.1 Welke vragen moet men bij de anamnese minimaal stellen bij patiënten met verdenking op een urineweginfectie?	NVU	2020	2025	NVU	Nieuwe (lopende) studies Revisie EAU-richtlijn*
2.	3.2 Welk lichamelijk onderzoek moet men minimaal uitvoeren bij patiënten met verdenking op een urineweginfectie?	NVU	2020	2025	NVU	Nieuwe (lopende) studies Revisie EAU-richtlijn*
3.	3.3 Welk laboratoriumonderzoek moet men minimaal laten verrichten bij patiënten met verdenking op een urineweginfectie?	NVU	2020	2025	NVU	Nieuwe (lopende) studies Revisie EAU-richtlijn*
4.	3.4 Welke aanvullende urologische diagnostiek moet men minimaal verrichten bij patiënten met een urineweginfectie?	NVU	2020	2025	NVU	Nieuwe (lopende) studies Revisie EAU-richtlijn*
5.	3.5 Welke aanvullende radiologische diagnostiek moet men minimaal verrichten bij patiënten met verdenking op een urineweginfectie?	NVU	2020	2025	NVU	Nieuwe (lopende) studies Revisie EAU-richtlijn*

	Module	Regiehouder(s) <a href="#">[1]</a>	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn <a href="#">[2]</a>	Wie houdt er toezicht op actualiteit <a href="#">[3]</a>	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling <a href="#">[4]</a>
6.	4.1 Wat is de behandeling van een ongecompliceerde urineweginfectie?	NVU	2020	2025	NVU/NHG [aanbeveling(-en) worden overgenomen uit de NHG-standaard "Urineweginfecties"].	Nieuwe (lopende) studies Revisie EAU-richtlijn* Revisie NHG-standaard urineweginfectie leidend
7.	4.2 Wat is de behandeling van een gecompliceerde urineweginfectie?	NVU	2020	<b>2022</b>	NVU/SWAB [aanbeveling(-en) worden overgenomen uit de SWAB-richtlijn "Antimicrobiële therapie bij gecompliceerde urineweginfecties"]	Veranderde resistentiepatronen** Nieuwe (lopende) studies Revisie EAU-richtlijn* Revisie SWAB-richtlijn "antimicrobiële therapie bij gecompliceerde urineweginfecties"
8.	4.3 Op welke wijze wordt een eenmalige acute cystitis zonder systemische symptomen behandeld waarbij er in verband met multiresistentie en/of allergie geen orale behandelopties met antibiotica zijn?	NVU	2020	2022	NVU	Veranderde resistentiepatronen** Nieuwe (lopende) studies Revisie EAU-richtlijn* Beschikbaarheid nieuwe middelen
9.	4.4 Op welke wijze wordt een urineweginfectie veroorzaakt door bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) behandeld?	NVU	2020	2022	NVU/SWAB [aanbeveling(-en) worden overgenomen uit de	Veranderde resistentiepatronen Nieuwe (lopende) studies

	Module	Regiehouder(s) <a href="#">[1]</a>	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn <a href="#">[2]</a>	Wie houdt er toezicht op actualiteit <a href="#">[3]</a>	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling <a href="#">[4]</a>
					SWAB-richtlijn]	Revisie EAU-richtlijn* Revisie SWAB-richtlijn "antimicrobiële therapie bij gecompliceerde urinegeweginfecties"
10.	5.1 Wat zijn indicaties voor chirurgische behandeling van urinegeweginfecties?	NVU	2020	2025	NVU	Nieuwe (lopende) studies Revisie EAU-richtlijn*
11.	5.2 Wat is de behandeling van een hydronefrose bij een patiënt met een urinegeweginfectie?	NVU	2020	<b>2022</b>	NVU	Lopende studie
12.	6.1 Wat is de plaats van niet-antibiotische profylaxe bij recidiverende urinegeweginfecties?	NVU	2020	2025	NVU/NHG/SWAB [aanbeveling(-en) worden overgenomen uit NHG standaard "Urinegeweginfecties" en de gereviseerde SWAB-richtlijn "Antimicrobiële therapie bij gecompliceerde urinegeweginfecties"]	Nieuwe (lopende) studies Revisie EAU-richtlijn Revisie SWAB-richtlijn "antimicrobiële therapie bij gecompliceerde urinegeweginfecties"? Revisie NHG standaard "Urinegeweginfecties"
13.	6.2 Wat is de plaats van antibiotische profylaxe bij recidiverende urinegeweginfecties?	NVU	2020	2025	NVU/NHG/SWAB [aanbeveling(-en) worden overgenomen uit NHG standaard	Veranderde resistentiepatronen.** Nieuwe (lopende) studies

	Module	Regiehouder(s) <a href="#">[1]</a>	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn <a href="#">[2]</a>	Wie houdt er toezicht op actualiteit <a href="#">[3]</a>	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling <a href="#">[4]</a>
					“Urineweginfecties” en de gereviseerde SWAB-richtlijn “Antimicrobiële therapie bij gecompliceerde urineweginfecties”]	Revisie EAU-richtlijn* Revisie SWAB-richtlijn “antimicrobiële therapie bij gecompliceerde urineweginfecties” Revisie NHG standaard “Urineweginfecties”
14.	6.3 Wat is de plaats van blaasspoelingen als profylaxe bij recidiverende urineweginfecties?	NVU	2020	2022	NVU	Nieuwe (lopende) studies Revisie EAU-richtlijn*
15.	7.1 Hoe om te gaan met antibioticaprofylaxe bij een urologische ingreep?	NVU	2020	2022	NVU/SWAB [aanbeveling(-en) worden overgenomen uit SWAB-richtlijn “Perioperatieve antibiotische profylaxe 2017”]	Veranderde resistentiepatronen.** Nieuwe (lopende) studies Revisie EAU richtlijn* Revisie SWAB-richtlijn “Perioperatieve antibiotische profylaxe 2017” Beschikbaarheid nieuwe middelen
16.	7.2 Wat is het optimale orale antibioticum als profylaxe bij transrectale prostaatbiopten?	NVU	2020	2021	NVU	Veranderde resistentiepatronen.** Nieuwe (lopende) studies Revisie EAU-richtlijn* Beschikbaarheid

	Module	Regiehouder(s) <a href="#">[1]</a>	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn <a href="#">[2]</a>	Wie houdt er toezicht op actualiteit <a href="#">[3]</a>	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling <a href="#">[4]</a>
						nieuwe middelen
17.	7.3 Wat is het perioperatieve antibioticabeleid bij patiënten met een asymptomatische bacteriurie die een ingreep aan de urinewegen ondergaan?	NVU	2020	2022	NVU	Veranderde resistentiepatronen.** Nieuwe (lopende) studies Revisie EAU-richtlijn* Beschikbaarheid nieuwe middelen
18.	7.4 Hoe dient te worden omgegaan met antibioticaprofylaxe bij een specifieke urologische ingreep: plaatsen of wisselen van een JJ-katheter en nefrostomie-katheter?	NVU	2020	2025	NVU	Veranderde resistentiepatronen** Nieuwe (lopende) studies Revisie EAU-richtlijn* Revisie SWAB-richtlijn "Perioperatieve antibiotische profylaxe 2017" Beschikbaarheid nieuwe middelen

	Module	Regiehouder(s) <a href="#">[1]</a>	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn <a href="#">[2]</a>	Wie houdt er toezicht op actualiteit <a href="#">[3]</a>	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling <a href="#">[4]</a>
19.	8.1 Wat is het beleid rond blaaskatheters en antibiotica?	NVU	2020	2022	NVU/SWAB [aanbeveling(-en) overgenomen uit SWAB- richtlijn "Antimicrobiële therapie bij gecompliceerde urine­weginfecties"]	Nieuwe (lopende) studies Revisie EAU-richtlijn* Revisie SWAB-richtlijn Antimicrobiële therapie bij gecompliceerde urine­weginfecties"
20.	9.1 Wat moet minimaal in een aanvraag voor microbiologisch urineonderzoek staan en welke informatie koppelt het microbiologisch laboratorium minimaal terug?	NVU	2020	2025	NVU	

[1] Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

[2] Maximaal na vijf jaar

[3] regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

[4] Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

\* Jaarlijks wordt doorgaans een onderdeel in de EAU-richtlijn geüpdatet. Jaarlijks bekijkt de NVU dan ook of zo'n aanpassing consequenties kan hebben voor één of meer aanbevelingen in de modules van de eigen richtlijn.

\*\* Gebaseerd op jaarlijkse rapport NethMap/RIVM.