

Antibioticaresistentie bij ongecompliceerde urineweginfecties

M.C. VAN DER DOES
N.P. VAN DUIJN
C.P. TIMMERMAN
J.E. DEGENER

Van der Does MC, Van Duijn NP, Timmerman CP, Degener JE. Antibioticaresistentie bij ongecompliceerde urineweginfecties. *Huisarts Wet* 1998;41(9):421-3.

Doel Bepalen van het resistentiepatroon van verwekkers van ongecompliceerde urineweginfecties bij vrouwen in de huisartspraktijk.

Opzet Descriptief.

Plaats Huisartspraktijken in Almere en Leeuwarden.

Methode Kweek met resistentiebepaling van bacteriën afkomstig uit 135 urines bij symptomatische urineweginfecties bij vrouwen van 15-75 jaar, na bevestiging met aanvullend urine-onderzoek met dipstick of sediment.

Resultaten Er waren 94 positieve kweken. Binnen deze groep was 11% van alle verwekkers resistent tegen nitrofurantoïne, 18% tegen trimethoprim, 23% tegen amoxicilline en 3% tegen norfloxacin of pimepinedezuur.

Conclusie De gevonden resistentiepercentages van amoxicilline, trimethoprim en nitrofurantoïne passen bij het patroon in Nederland van op indicatie gekweekte urines en bij de trend bij urineweginfecties in de huisartspraktijk gedurende laatste 20 jaar. We concluderen dat amoxicilline als eerste keus bij bijzondere patiëntengroepen heroverwogen moet worden, dat nitrofurantoïne een goede eerste keus blijft en dat de plaats van trimethoprim onzeker is. Een representatief en groter onderzoek in de huisartspraktijk naar het resistentiepatroon is gewenst.

Afdeling Huisartsgeneeskunde, Divisie Public Health, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef 15, 1105 AZ Amsterdam.

M.C. van der Does, destijds huisarts in opleiding; dr. N.P. van Duijn, huisarts-epidemioloog; Centraal Bacteriologisch en Serologisch Laboratorium Hilversum: dr. C.P. Timmerman, medisch microbioloog.

Academisch Ziekenhuis Groningen:

prof.dr. J.E. Degener, medisch microbioloog.

Correspondentie: dr. N.P. van Duijn.

Inleiding

Volgens de NHG-Standaard Urineweginfecties uit 1989 zijn trimethoprim en nitrofurantoïne gelijkwaardige middelen van eerste keuze bij ongecompliceerde urineweginfecties.¹ Nu deze standaard binnenkort wordt herzien, rijst de vraag of ontwikkelingen in de resistentiepatronen redenen zijn voor bijstelling van deze keuze.

Ongeveer 80 procent van de urineweginfecties wordt veroorzaakt door *Escherichia coli*.²⁻⁴ De resistentie van *E. coli* tegen trimethoprim en amoxicilline bij op indicatie gekweekte urineweginfecties lijkt toe te nemen. Volgens een literatuuroverzicht lag het percentage resistentie voor trimethoprim in 1982 nog op 15 procent; in 1992 was dat reeds 29 procent geworden. In diezelfde periode steeg de resistentie voor amoxicilline van 25 naar 34 procent.⁵

Omdat op indicatie gekweekte urines een selectie vormen op basis van het falen van de therapie, zijn gegevens nodig over ongeselecteerde urineweginfecties om het werkelijk percentage resistentie bij ongecompliceerde urineweginfecties in de huisartspraktijk te kunnen bepalen. Het percentage resistentie van *E. coli* tegen trimethoprim bij op indicatie gekweekte urines was bijvoorbeeld in 1987 22 procent, tegen 10 procent in ongeselecteerde urinekweken.^{2,5}

In deze oriënterende studie is daarom onderzocht of het hoge percentage resistentie tegen trimethoprim en amoxicilline ook wordt gevonden in een serie ongeselecteerde urines van patiënten in de huisartspraktijk met een banale urineweginfectie.

Methode

Negen gezondheidscentra en twee solo-praktijken in Almere en 20 huisartsen in Leeuwarden namen deel aan het onderzoek. Aan de solo huisartsen werd gevraagd urine in te sturen van vijf opeenvolgende vrouwen met een banale urineweginfectie die was bevestigd door een sediment en/of dipstick. De gezondheidscentra zouden minimaal 10 en maximaal

20 urines insturen. In totaal werden 255 monsters verwacht.

Om de praktijkroutine niet te verstoren, werd besloten de methode van urineonderzoek niet te standaardiseren. Wel werd geadviseerd hierbij de richtlijnen van de NHG-standaard Urineweginfecties te volgen. Benadrukt werd dat de urine niet langer dan 2 uur buiten de koelkast bewaard mocht worden en binnen 24 uur moest worden ingestuurd voor kweek.

Het onderzoek werd beperkt tot vrouwen van 15-75 jaar. Deze bovengrens is gekozen, omdat bij oudere vrouwen te veel logistieke problemen werden verwacht. Uitgesloten werden de volgende categorieën: zwangeren, moeders die borstvoeding gaven, vrouwen met bekende overgevoeligheid voor trimethoprim, patiënten met een verblijfscahether, patiënten met antibioticaprofylaxe tegen recidiverende urineweginfecties, vrouwen met recidiverende urineweginfecties ten gevolge van structurele afwijking van de urinewegen, en patiënten die al een antibioticum gebruikten <72 uur vóór het moment waarop het urineweginfect werd vastgesteld.

Het antibioticumgebruik in het voorafgaande jaar werd vastgesteld aan de hand van het medisch dossier; dat gebeurde per kwartaal, en onafhankelijk van de indicatie. Bij de huisartsen werd geïnformeerd welke middelen van eerste en tweede keuze werden voorgeschreven bij ongecompliceerde urineweginfecties.

Bij het onderzoek waren twee streeklaboratoria betrokken. Hier werd de urine nagekeken op aantal en soort bacteriën en resistentiepatroon. Dat gebeurde volgens de richtlijnen van de Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen:

- Met een gecalibreerde öse werd een standaarddruppel van de urine op een McConkey-agarplaat gebracht. Na incubatie werd aan de hand van het aantal kolonies het kiemgetal vastgesteld. Een urinekweek die $\geq 10^4$ kolonievormende eenheden (KVE/ml) bevatte, werd als positief beschouwd.

- De gevoeligheidsbepaling werd met behulp van de diskdiffusiemethode uitgevoerd voor amoxicilline, nitrofurantoïne,

norfloxacin en trimethoprim.⁶ Het Laboratorium voor de Volksgezondheid in Leeuwarden testte pipemidinezuur in plaats van norfloxacin. Met een trimethoprimresistente stam vond ijking plaats tussen beide laboratoria.

De huisartsen behandelden de vrouwen met 300 mg trimethoprim eenmaal daags gedurende 3 dagen. Indien iemand zich binnen 14 dagen meldde met een recidief of persisterende klachten, en de diagnose urineweginfectie door de laboratoriumdiagnostiek van de huisarts werd bevestigd, moest opnieuw urine worden ingestuurd onder de vermelding van 'Recidief'.

Resultaten

In totaal werden 144 urines ingestuurd. Hiervan werden er negen niet in het onderzoek opgenomen; in acht gevallen was de leeftijd van de patiënt >75 jaar, in één geval bleek het monster afkomstig van een man.

Veertien van de twintig huisartsen in Leeuwarden en drie van de negen gezondheidscentra hadden (nagenoeg) geen monsters ingestuurd. Per saldo waren slechts 27 urines afkomstig uit Leeuwarden, tegen 108 uit Almere. Een vergelijking tussen de twee regio's is hierdoor niet zinvol.

De gemiddelde leeftijd van de vrouwen was 46 jaar met een gelijke verdeling over alle leeftijden.

Van de 43 geënquêteerde huisartsen noemden 38 trimethoprim als middel van eerste keuze, en 5 nitrofurantoïne. Als tweede keuze noemden 35 nitrofurantoïne. Daarnaast werden trimethoprim, cotrimoxazol, pipemidinezuur en ciprofloxacin genoemd als middel van tweede keuze. In Almere bestond meer eenduidigheid in het voorschrijfsbeleid dan in Leeuwarden.

Van de 135 ingesloten urines vertoonden er 22 geen groei bij kweek en 19 een mengflora; bij 94 urines was de kweek positief (tabel 1).

Van de 94 positieve urinekweken was 64 procent gevoelig voor alle geteste antibiotica, 6 procent was ongevoelig voor zo-

Tabel 1 Ongevoeligheid voor antibiotica van de belangrijkste verwekkers van ongecompliceerde urineweginfecties bij vrouwen. Aantallen resistenten; n=94

	E. coli n=77	Enterobacteriaceae n=10	Gram-positieven n=7
trimethoprim	9	4	4
nitrofurantoïne	2	7	1
amoxicilline	20	2	0
norfloxacin/pipemidinezuur	1	0	2

wel trimethoprim als voor nitrofurantoïne (tabel 2). Van de 10 isolaten met nitrofurantoïne resistentie zijn er 3 ook voor amoxicilline en 2 ook voor norfloxacin en pipemidinezuur resistent.

Tabel 2 Resistentie bij verwekkers geïsoleerd uit urine van 94 patiënten met ongecompliceerde urineweginfecties met een positieve kweek. Percentages (95%-betrouwbaarheidsintervallen)

Gevoelig voor alles	64	
Resistent voor		
- trimethoprim	18	(11-27)
- nitrofurantoin	11	(5-19)
- amoxicilline	23	(15-33)
- norfloxacin	3	
- pipemidinezuur	3	
- trimethoprim + nitrofurantoin	6	

Patiënten bij wie uit het dossieronderzoek bleek dat zij in het afgelopen jaar een antibioticum hadden gebruikt, onafhankelijk van de indicatie, bleken niet vaker een resistent urinewegpathogeen te hebben dan patiënten die geen antibioticum hadden gebruikt in het voorgaande jaar.

Er werd slechts één recidief ingestuurd dat mengflora in de kweek bevatte.

Beschouwing

De beschikbare cijfers over resistentie voor urinewegpathogenen zijn niet zonder meer met elkaar te vergelijken. Vaak zijn zij gebaseerd op series kweken van op indicatie ingestuurde urines, waardoor selectie op resistentie is te verwachten. Verder vermelden sommige studies alleen het percentage resistente *E. coli*. Met in acht-neming van deze beperkingen lijkt er een

stijging in resistentie tegen amoxicilline en trimethoprim te zijn bij de op indicatie ingestuurde kweken. In een onderzoek in zeven Nederlandse streeklaboratoria in de jaren 1990-1992 werd 23 procent van de *E. coli*-isolaten van alle routinebepalingen (lees: op indicatie) resistent bevonden tegen trimethoprim; 4 procent was resistent tegen nitrofurantoïne en 34 procent tegen amoxicilline.^{7,8} In het Verenigd Koninkrijk werden vergelijkbare percentages gevonden.⁹ *Beunders* vond bij op indicatie gekweekte urines in 1992 trimethoprimresistentie bij 29 procent voor *E. coli* en 28 procent voor alle verwekkers. Voor nitrofurantoïne was dat 4 procent bij *E. coli* en 11 procent bij alle verwekkers; voor amoxicilline 34 procent bij *E. coli* en 38 procent voor alle verwekkers.⁵

In ongeselecteerde urines uit huisartspraktijken zijn de resistentiepercentages lager (tabel 3). In 1987-1989 vond men een resistentie tegen trimethoprim van 10 tot 13 procent voor alle verwekkers bij urineweginfecties, van 8 tot 12 procent voor nitrofurantoïne en van 26 tot 38 procent voor amoxicilline.^{2,12,13}

In onze serie vonden we ook betrekkelijk hoge resistentiepercentages voor amoxicilline. Het resistentiepercentage voor nitrofurantoïne blijft laag. Of dit betekenis heeft, is de vraag, want onze serie is klein, de betrouwbaarheidsintervallen overlappen elkaar en we hebben weinig zicht kunnen houden op de mate van selectie bij insluiten.

Volgens de enquête naar het voorschrijfgedrag schreven de huisartsen trimethoprim en nitrofurantoïne veelvuldig voor. Het advies van de NHG-standaard lijkt goed te worden gevolgd. Of deze voor-

Tabel 3 Resistentie van micro-organismen gekweekt uit urines ingeleverd bij de huisarts. Ongeselecteerde, opeenvolgende urines. Percentages

Eerste auteur	amoxicilline	trimethoprim	nitrofurantoïne
Baselier (1983) ¹¹	13	–	11
Stobberingh (1987) ²	36	10	8
Nijpels (1988) ¹²	26	13	10
Trienekens (1989) ¹³	38	13	12
Dit onderzoek	23	18	11

schrijfgewoonten leiden tot hogere resistentiepercentages kan in ons onderzoek niet aangetoond of uitgesloten worden.

Amoxicilline wordt nu nog geadviseerd als blinde eerstekeuze behandeling voor zwangeren, bij borstvoeding en bij een gecompliceerde 'opstijgende' urineweginfectie in de NHG-Standaard uit 1989. Gezien de consistent hoge percentages amoxicillineresistentie van 20 tot 35 procent in alle studies is het de vraag of dit advies gehandhaafd kan blijven. De percentages resistentie tegen nitrofurantoïne zijn de afgelopen 20 jaar in alle series stabiel gebleven, namelijk rond de 10 procent bij ongecompliceerde urineweginfecties in de huisartspraktijk. De resistentie tegen trimethoprim stijgt zeker bij op indicatie gekweekte urines, maar voor ongeselecteerde series urines is dit nog niet zeker.

Het is verstandig elk antibioticabeleid te controleren op zijn effectiviteit. De huidige periodieke peilingen naar resistentie door Streeklaboratoria/RIVM dienen dan voor het opsporen van een trend in geselecteerde urines. Voor een wijziging in c.q. controle op het antibioticabeleid in de huisartspraktijk zijn ongeselecteerde urines nodig. Hiertoe zou de kwaliteitsbewakende taak van de Streeklaboratoria/RIVM uitgebreid kunnen worden met gericht resistentie onderzoek in ongeselecteerde populaties in de huisartspraktijk teneinde het antibiotica beleid in de eerste lijn optimaal te onderbouwen.

Dankbetuiging

Met dank aan mw. A. de Jong, leidinggevend analist Streeklaboratorium Leeuwarden, aan

de deelnemende huisartsen voor hun medewerking, en aan dr. P. Bindels voor zijn kritisch commentaar. Het kweken zonder indicatie in het kader van dit onderzoek is mogelijk gemaakt door Procter & Gamble Pharmaceuticals Nederlands B.V., Rotterdam.

Literatuur

- 1 Van Balen FAM, Baselier PJAM, Van Pienbroek E, Winkens RAG. NHG-Standaard Urineweginfecties. Huisarts Wet 1989;32:439-43.
- 2 Stobberingh EE, Houben AW. Antibioticaresistentie en antibioticagebruik wegens urineweginfecties in 11 Maastrichtse huisartsenpraktijken. Ned Tijdschr Geneesk 1988;132:1793-7.
- 3 Trienekens TAM, Stobberingh EE, Winkens RAG, Houben AW. Different lengths of treatment with co-trimoxazole for acute uncomplicated urinary tract infections in women. BMJ 1989; 299:1319-22.
- 4 Sloos JH, Vreede RW, Floor M, Adam A. Urineweginfecties in de huisartsenpraktijk: diagnostiek, verwekkers en gevoeligheid voor antibiotica. Med J Delft 1995;4:182-6.
- 5 Beunders AJ. Development of antibacterial resistance: the Dutch experience. J Antimicrob Chemother 1994;33(Suppl A):17-22.
- 6 Van Klingeren B. Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen (CRG). Ned Tijdschr Med Microb 1996;3:62-3.
- 7 De Neeling AJ, De Jong J, Overbeek BP, et al. Kwantitatief gevoeligheidsonderzoek met intramurale isolaten van Escherichia coli. Zeist: RIVM, 1990.
- 8 De Neeling AJ, Hemmes JH, Van Klingeren B. Resistentie tegen antibiotica bij routine-isolaten van bacteriën in zeven streeklaboratoria. Zeist: RIVM, 1993.
- 9 Grüneberg RN. Changes in urinary pathogens and their antibiotic sensitivities, 1971-1992. J Antimicrob Chemother 1994;33(Suppl A):1-8.
- 10 Spencer PC, Moesley DJ, Greensmith MJ. Nitrofurantoin modified release versus trimethoprim or co-trimoxazol in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in general practice. J Antimicrob Chemother 1994;33(Suppl A):121-9.

- 11 Baselier PJAM. Acute bacteriele urineweginfecties in de huisartspraktijk [Dissertatie]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1983.
- 12 Nijpels G, Walig C. Urineweginfecties in een huisartspraktijk. De betrouwbaarheid van de diagnostiek en de effectiviteit van de antimicrobiële behandeling. Huisarts Wet 1988;31:337-8.
- 13 Trienekens ThAM. Urinary tract infections and antimicrobial agents [Dissertatie]. Maastricht: Rijksuniversiteit Limburg, 1993. ■

Abstract

Van der Does MC, Van Duijn NP, Timmerman CP, Degener JE. Resistance to antibiotics in uncomplicated urinary tract infections. Huisarts Wet 1998;41(9):421-3.

Aim To assess the antibiotic resistance of pathogens in uncomplicated urinary tract infections in women.

Design Descriptive.

Setting General practices in Almere and Leeuwarden.

Methods Culture with sensitivity testing of bacteria isolated from 135 urine specimens from women, aged 15 thru 75 years old, with symptomatic and uncomplicated urinary tract infection. Inclusion required positive results with urine microscopy or dipstick testing.

Results Of the 94 samples with positive culture results 11 per cent showed resistance to nitrofurantoin, 18 per cent to trimethoprim, 23 per cent to amoxicillin and 3 per cent to norfloxacin or pipemidic acid.

Conclusion The resistance percentages to amoxicillin, trimethoprim and nitrofurantoin we found matched the results from other studies. Since 20 years a decreasing susceptibility of urinary tract pathogens to amoxicillin and trimethoprim is observed in series of urines cultured because of therapy failure. In our study and in other series of untreated patients in primary care these trends are less clear. Amoxicillin treatment for special groups of patients with urinary tract infection should be reconsidered. Nitrofurantoin still is a good first choice and the place of trimethoprim is uncertain.

Correspondence Dr. N.P. van Duijn, Department of General Practice, University of Amsterdam, Meibergdreef 15, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands.