

Diagnostiek en beloop van cystitis bij gezonde niet-zwangere vrouwen

Samenvatting

Knottnerus BJ, Moll van Charante EP, Geerlings SE, Ter Riet G. *Diagnostiek en beloop van cystitis bij gezonde, niet-zwangere vrouwen. Huisarts Wet* 2013;56(9):444-7.

Terwijl men in veel wetenschappelijke onderzoeken slechts één test onderzoekt gebruiken huisartsen in de praktijk meer vragen en urineonderzoeken, die vaak overlappende informatie bevatten. Als we rekening houden met deze onderlinge afhankelijkheid, dan blijkt dat het stellen van drie vragen vaak voldoende is om een cystitis aan te tonen of uit te sluiten en dat zowel sediment- als dipslide-onderzoek weinig toevoegt aan informatie die al bekend is uit de anamnese en eventueel urinestickonderzoek. Daarnaast blijkt meer dan eenderde van de vrouwen met cystitisklachten bereid te zijn om behandeling met antibiotica uit te stellen als hun huisarts dat voorstelt. Het ter sprake brengen van uitgesteld antibioticagebruik kan dus leiden tot een beperking van het antibioticagebruik en daardoor bijdragen aan het tegengaan van bacteriële resistentieontwikkeling. Omdat de kans op pyelonefritis na een cystitis zeer klein is, is het veilig om antibiotica achterwege te laten. Bovendien is de kans op vermindering van klachten bij een uitgesteld recept even groot als bij het onmiddellijk starten van antibiotica. Hoewel de resultaten voor de onderzochte populatie overtuigend zijn, is voor het doen van hardere aanbevelingen vervolgonderzoek nodig.

EEN VEELVOORKOMEND PROBLEEM

Stelt u zich voor: op een drukke vrijdagmiddag bezoekt een 34-jarige vrouw uw praktijk. Sinds enkele uren heeft zij hevige pijn tijdens het plassen, die begon toen ze op haar werk was. Ze denkt dat ze een blaasontsteking heeft, hoewel ze er nooit eerder een heeft gehad. Omdat het morgen weekend is wil ze graag zo snel mogelijk weten of haar vermoeden juist is. Ze heeft geen medische voorgeschiedenis, is niet zwanger, gebruikt geen medicijnen en heeft geen verhoogd risico op een seksueel overdraagbare aandoening.

U stelt zichzelf de volgende vragen:

1. Hoe groot is de kans dat deze vrouw een ongecompliceerde urineweginfectie heeft?
Hoewel de hevige pijn en het eigen vermoeden van de vrouw een cystitis suggereren weet u niet of de kans groot genoeg is om de diagnose te stellen. Omdat de vrouw zegt nooit eerder een cystitis te hebben gehad betwijfelt u of haar vermoeden betrouwbaar is.
2. Is aanvullend urineonderzoek nodig?
De urineonderzoeken die u kunt overwegen zijn een urinestick (vooral nitriet), een urinesediment en een dipslide.

Dit zijn op zichzelf goede onderzoeken, maar ze hebben uiteenlopende nadelen: de nitrietest geeft vaak een fout-negatieve uitslag, het maken van een urinesediment vergt specifieke vaardigheden en een dipslide kunt u pas de volgende dag beoordelen. Daarbij is het de vraag in hoeverre de verschillende urineonderzoeken toegevoegde waarde hebben bij deze specifieke patiënt (een gezonde, 34-jarige vrouw met veel pijn tijdens het plassen, die zelf een cystitis vermoedt).

3. Wat zou uw beleid zijn indien deze vrouw een cystitis blijkt te hebben?

Hoewel u gewend bent om vrouwen met een cystitis onmiddellijk een antibioticum voor te schrijven, bent u zich bewust van de nadelen daarvan (mogelijke bijwerkingen, antibioticaresistentie). Wellicht is een uitgesteld recept een optie, omdat uw ervaring is dat een cystitis soms spontaan geneest. Aan de andere kant wilt u niet het risico nemen dat deze vrouw pyelonefritis ontwikkelt.

De uitgelichte vragen leggen dagelijks terugkerende thema's bloot met betrekking tot de diagnostiek en het beloop van cystitis in de huisartsenpraktijk. In onderstaande beschouwing gaan wij nader in op deze thema's aan de hand van een recent proefschrift.¹

WAT IS EEN URINEWEGINFECTIE?

Een cystitis kenmerkt zich door de aanwezigheid van zowel urinewegsymptomen als bacteriurie bij gezonde, niet-zwangere vrouwen. De meest nauwkeurige diagnostische test voor het vaststellen van bacteriurie is de urinekweek. Onduidelijk is echter hoeveel colony-forming units (CFU) van een uropathogeen er per milliliter (ml) urine aanwezig moeten zijn om

De kern

- Drie anamnestiche items maken de kans op aanwezigheid van een cystitis waarschijnlijk: veel pijn tijdens het plassen, een sterk vermoeden van de vrouw een cystitis te hebben en de afwezigheid van vaginale irritatie.
- Als de anamnese onvoldoende zekerheid geeft over de diagnose, is het zinvol om urinestickonderzoek naar nitriet en bloed uit te voeren.
- Sediment- en dipslide-onderzoek voegen nauwelijks iets toe aan informatie die al bekend is uit de anamnese en eventueel urinestickonderzoek.
- De mate waarin vrouwen de kans dat ze een cystitis hebben correct schatten, lijkt niet af te hangen van het aantal eerdere cystitis dat ze hebben gehad.
- Het bespreken van de mogelijkheid om behandeling met antibiotica uit te stellen lijkt een effectieve, veilige methode om het antibioticagebruik bij vrouwen met cystitisklachten te beperken.

een kweek positief te noemen. In de praktijk gebruikt men vaak de traditionele afkapwaarde van 10^5 CFU/ml, die Kass in 1957 heeft geïntroduceerd in het kader van een onderzoek bij asymptomatische vrouwen en vrouwen met pyelonefritis.² Een onderzoek uit 1982 liet echter zien dat bij jonge, seksueel actieve vrouwen met dysurie en frequente mictie een afkapwaarde van 10^2 CFU/ml nauwkeuriger was dan een afkapwaarde van 10^5 CFU/ml.³ Verschillende onderzoeken hebben deze lagere afkapwaarde sindsdien ondersteund.⁴⁻⁸ Omdat we hoeveelheden lager dan 10^3 CFU/ml niet met behulp van standaardkweekmethoden kunnen bepalen, adviseren internationale richtlijnen om een kweek bij symptomatische vrouwen positief te noemen bij minimaal 10^3 CFU/ml van een primair uropathogeen (*Escherichia coli* en *Staphylococcus saprophyticus*), minimaal 10^4 CFU/ml van een secundair uropathogeen (onder andere *Klebsiella pneumoniae* en *Proteus mirabilis*) of minimaal 10^5 CFU/ml van een twijfelachtig uropathogeen (onder andere *Pseudomonas*-stammen).⁹

WELKE TESTS?

Omdat het maken van een kweek duur is en tijd kost is het nodig om een zo nauwkeurig mogelijke schatting van de kweekuitslag te maken op basis van de beschikbare diagnostische middelen: anamnese, urinestick, sediment en dipslide. In de praktijk combineren huisartsen informatie uit verschillende tests om tot een diagnostisch oordeel te komen. Ze interpreteren testuitslagen dus in de context van andere testuitslagen. Bij wetenschappelijk onderzoek vergelijkt men tests echter vaak geïsoleerd van de context met een referentietest, zonder dat men rekening houdt met andere testuitslagen.^{10,11} Als men dergelijke informatie buiten beschouwing laat, kan dat leiden tot overschatting van de toegevoegde diagnostische waarde van een test.¹²⁻¹⁴ In tegenstelling tot de meeste eerdere onderzoeken onderzochten wij daarom de toegevoegde waarde van tests bij de diagnostiek van urineweginfecties wanneer we hun onderlinge afhankelijkheid in beschouwing nemen.¹⁵ De achterliggende gedachte is dat een test alleen zinvol is als hij iets toevoegt aan de informatie die al bekend is.

WANNEER IS DIAGNOSTIEK GOED GENOEG?

Omdat traditionele, veelgebruikte onderzoeksmaten als de Receiver Operating Characteristic (ROC)-curve vaak moeilijk te vertalen zijn naar de praktijk,¹⁶ geven wij er de voorkeur aan om de uitkomsten van diagnostische strategieën uit te drukken in cystitiskansen. Om de kweekuitslag zo goed mogelijk te benaderen moet een diagnostische strategie aan alle vrouwen met een positieve urinekweek een zo groot mogelijke cystitiskans toekennen (ideaaliter 100%) en aan alle vrouwen met een negatieve kweek een zo klein mogelijke cystitiskans (ideaaliter 0%). In twee onafhankelijke peilingen bleken 150 Nederlandse huisartsen de grenzen voor het aantonen en uitsluiten van een cystitis bij respectievelijk 70% en 30% te leggen.¹⁵ Een diagnostische strategie is, in het geval van cystitis, dus goed genoeg als zij aan vrouwen met een positieve urinekweek een cystitiskans van meer dan 70% toekent en aan vrouwen met

een negatieve urinekweek een cystitiskans van minder dan 30%.

WAT IS DE BESTE DIAGNOSTISCHE STRATEGIE?

In onze onderzoekspopulatie van vrouwen met pijnlijke en/of frequente mictie bleken drie anamnestiche items samen te hangen met een positieve urinekweek: *veel* pijn tijdens het plassen, een sterk vermoeden van de vrouw een cystitis te hebben en de afwezigheid van vaginale irritatie. Andere items (zoals de mate van aandrang of het aantal eerdere cystitiden dat een vrouw had gehad) voegden hieraan geen relevante informatie toe. Bij aanwezigheid van zowel veel pijn als een sterk cystitisvermoeden van de vrouw was de kans op een positieve urinekweek groter dan 70%, en bij afwezigheid van beide kleiner dan 30%, ongeacht andere testuitslagen. Als er veel pijn was zonder sterk cystitisvermoeden maakte de aanwezigheid van vaginale irritatie een cystitis zeer onwaarschijnlijk. Op basis van dit algoritme bleek het mogelijk om bij 56% (109/196) van de vrouwen in onze onderzoekspopulatie een cystitis met voldoende zekerheid aan te tonen of uit te sluiten. Als de drie anamnestiche items geen uitsluitel gaven was het zinvol om urinestickonderzoek naar nitriet en bloed uit te voeren. Als een van deze sticktests positief was bij een vrouw met een sterk cystitisvermoeden, of als beide positief waren bij een vrouw zonder een sterk cystitisvermoeden, dan was een cystitis zeer waarschijnlijk. In alle andere gevallen was de kans op een cystitis te klein om de diagnose te stellen. Het aanvullend verrichten van een sediment- en/of dipslide-onderzoek was nauwelijks van invloed op de kansen die we op basis van de anamnese en urinestick konden schatten.¹⁵

Het gepresenteerde algoritme kan worden afgeleid uit [tabel 1 en 2], die de diagnostische kenmerken van twee diagnostische modellen tonen: 'alleen anamnese' (model A) en 'anamnese + urinestick' (model B). In [tabel 1] zijn de afzonderlijke items te zien op basis waarvan men cystitiskansen kan schatten voor elk van de twee modellen. Door per patiënt de afzonderlijke itemscores op te tellen verkrijgen we een som-

Abstract

Knottnerus BJ, Moll van Charante EP, Geerlings SE, Ter Riet G. Diagnosis and course of cystitis in healthy non pregnant women. Huisarts Wet 2013;56(9):444-7.

While many studies often use only one diagnostic test, in daily practice general practitioners make use of more questions and urine tests, which often provide complementary information. With this in mind, cystitis can often be diagnosed or discounted on the basis of three questions, and sediment and dipstick investigations provide little additional information to that provided by the history and urine dipstick analysis. In addition, more than a third of women with cystitis symptoms are willing to delay starting antibiotics if this is suggested by their GP. Thus discussion about delaying antibiotic use can lead to less use of antibiotics and thereby help combat bacterial antibiotic resistance. It is safe to withhold antibiotics because the risk of pyelonephritis after a cystitis is very low. Moreover, the likelihood of easing symptoms is the same regardless of whether antibiotics are delayed or started immediately. Although the data for the investigated population were convincing, further research is needed before firm recommendations can be made.

Tabel 1 Klinische scores van afzonderlijke items

Item	Score per item	
	Model A	Model B
Anamnese		
veel pijn	4	0
patiënt vermoedt een cystitis	8	11
vaginale irritatie	-1	-2
Urinestick		
nitriet positief	-	14
bloed $\geq 1+$	-	8

score die we kunnen gebruiken om met behulp van [tabel 2] een cystitiskans te schatten voor de betreffende patiënt.

Bij een patiënte met *veel* pijn die een cystitis vermoedt en geen vaginale irritatie heeft, kunnen we op basis van model A (alleen anamnese) een somscore van 12 berekenen [tabel 1], die overeenkomt met een cystitiskans van $> 70\%$ [tabel 2]. Volgens dezelfde methode zal een patiënte met *een beetje* pijn die een cystitis vermoedt een cystitiskans van 30-70% hebben, waardoor een urinestick geïndiceerd is en we model B kunnen toepassen. Als vervolgens zowel de nitriet- als de bloedtest negatief is, is de cystitiskans $< 30\%$, terwijl deze $> 70\%$ is als een van beide sticktests positief is.

Hoewel de resultaten voor de onderzochte populatie overtuigend zijn, is het voor het doen van hardere aanbevelingen noodzakelijk om ons model in een andere, vergelijkbare populatie te valideren. Eerder heeft men twee validatieonderzoeken

Tabel 2 Somscores en voorspelde cystitiskansen

Somscore	Cystitiskans	
	Model A	Model B
≤ 3	≤ 12	$< 30\%$
4-8	14-17	30-70%
≥ 11	≥ 19	$> 70\%$

gepubliceerd, maar daarin hebben de onderzoekers het cystitisvermoeden van de vrouw niet in de analyse verwerkt.^{17,18}

WEL OF GEEN ANTIBIOTICA?

Een kwart tot de helft van alle vrouwen die met cystitisklachten bij de huisarts komen herstelt binnen een week zonder antibiotica.¹⁹⁻²¹ Uitstel van antibioticagebruik blijkt even effectief als een directe start, terwijl het antibioticagebruik met 20% afneemt.²² We onderzochten hoeveel vrouwen met cystitisklachten bereid zijn om behandeling met antibiotica uit te stellen als hun huisarts dat voorstelt. Meer dan eenderde van de betrokken vrouwen (51/137) bleek hiertoe bereid, van wie meer dan de helft (28/51) na een week geen antibiotica had gebruikt. Bij een grote meerderheid van deze vrouwen (20/28) waren de klachten verminderd of verdwenen.²³ Deze bevindingen sluiten aan bij eerder onderzoek, waarin vrouwen met cystitisklachten aangaven dat zij lang niet altijd antibiotica wilden gebruiken, terwijl artsen daar vaak wel van uitgaan.²⁴ Bovendien blijkt het risico op pyelonefritis, dat voor veel huisartsen een reden is om antibiotica voor te schrijven, bij vrou-



Foto: Shutterstock / Alexander Gospodinov

wen met een cystitis zeer klein.^{19,20} Dit zagen wij terug in onze onderzoekspopulatie, waarin geen enkele vrouw pyelonefritis ontwikkelde. Het bespreken van de mogelijkheid om behandeling met antibiotica uit te stellen lijkt dus een effectieve, veilige methode om antibioticagebruik te beperken en bacteriële resistentieontwikkeling tegen te gaan.

BETEKENIS VOOR DE PRAKTIJK

Onze bevindingen suggereren dat huisartsen een groot deel van de cystitisdiagnostiek zonder urineonderzoek kunnen afhandelen, dat ze bij vrouwen met een voor een cystitis suggestieve anamnese geen (vaak fout-negatieve) nitriettest hoeven te doen en dat sediment- en/of dipslide-onderzoek niet nodig is als informatie uit de anamnese en eventueel urine-stickonderzoek bekend is.¹⁵ Wat de behandeling betreft kunnen huisartsen het antibioticagebruik bij cystitis beperken door bij iedere vrouw met cystitisklachten de mogelijkheid te bespreken om een eventuele behandeling met antibiotica uit te stellen.^{23,24} De kans op pyelonefritis is immers zeer klein,^{19,20} terwijl de kans op vermindering van de klachten bij een uitgesteld recept even groot is als bij het onmiddellijk starten van antibiotica.²² Ter vervanging van antibiotica of als aanvulling op een uitgesteld recept kunnen huisartsen pijnmedicatie overwegen.^{25,26}

VOORSPELLING VAN HET BELOOP

Hoewel een kwart tot de helft van alle vrouwen met cystitisklachten binnen een week spontaan herstelt, is nog niet duidelijk welke vrouwen dit precies betreft. Daarom zou een volgende stap in het wetenschappelijk onderzoek naar cystitis kunnen zijn om uit te vinden op basis van welke klachten en urinetests we kunnen voorspellen of een individuele patiënt baat zal hebben bij antibiotica, al dan niet met een uitgesteld recept. Bijkomend voordeel is dat het in een dergelijk onderzoek niet nodig is om de (arbitraire) afkapwaarde voor een positieve kweek te definiëren. ■

LITERATUUR

- 1 Knottnerus BJ. Uncomplicated urinary tract infections in general practice [proefschrift]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 2012.
- 2 Kass EH. Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract; with observations on the use of methionine as a urinary antiseptic. *AMA Arch Intern Med* 1957;100:709-14.
- 3 Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med* 1982;307:463-8.
- 4 Arav-Boger R, Leibovici L, Danon YL. Urinary tract infections with low and high colony counts in young women. Spontaneous remission and single-dose vs multiple-day treatment. *Arch Intern Med* 1994;154:300-4.

- 5 Fairley KF, Birch DF. Detection of bladder bacteriuria in patients with acute urinary symptoms. *J Infect Dis* 1989;159:226-31.
- 6 Fihn SD, Johnson C, Stamm WE. Escherichia coli urethritis in women with symptoms of acute urinary tract infection. *J Infect Dis* 1988;157:196-9.
- 7 Kunin CM, White LV, Hua TH. A reassessment of the importance of low-count bacteriuria in young women with acute urinary symptoms. *Ann Intern Med* 1993;119:454-60.
- 8 Osterberg E, Hallander HO, Kallner A, Lundin A, Svensson SB, Aberg H. Female urinary tract infection in primary health care: bacteriological and clinical characteristics. *Scand J Infect Dis* 1990;22:477-84.
- 9 European Confederation of Laboratory Medicine (ECLM). European urinalysis guidelines. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2000;231:1-96.
- 10 Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002;287:2701-10.
- 11 Medina-Bombardo D, Segui-Diaz M, Roca-Fusalba C, Llobera J. What is the predictive value of urinary symptoms for diagnosing urinary tract infection in women? *Fam Pract* 2003;20:103-7.
- 12 Begg CB. Biases in the assessment of diagnostic tests. *Stat Med* 1987;6:411-23.
- 13 Dawid AP. Properties of diagnostic data distributions. *Biometrics* 1976;32:647-58.
- 14 Lachs MS, Nachamkin I, Edelstein PH, Goldman J, Feinstein AR, Schwartz JS. Spectrum bias in the evaluation of diagnostic tests: lessons from the rapid dipstick test for urinary tract infection. *Ann Intern Med* 1992;117:135-40.
- 15 Knottnerus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, Ter Riet G. Acute uncomplicated urinary tract infections: towards a simple diagnostic index. *Ann Fam Med*, in press.
- 16 Cook NR. Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models: beyond the ROC curve. *Clin Chem* 2008;54:17-23.
- 17 Little P, Turner S, Rumsby K, Jones R, Warner G, Moore M, et al. Validating the prediction of lower urinary tract infection in primary care: sensitivity and specificity of urinary dipsticks and clinical scores in women. *Br J Gen Pract* 2010;60:495-500.
- 18 McIsaac WJ, Moineddin R, Ross S. Validation of a decision aid to assist physicians in reducing unnecessary antibiotic drug use for acute cystitis. *Arch Intern Med* 2007;167:2201-6.
- 19 Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract* 2002;52:729-34.
- 20 Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: the LUTIW project. *Scand J Prim Health Care* 2007;25:49-57.
- 21 Richards D, Toop L, Chambers S, Fletcher L. Response to antibiotics of women with symptoms of urinary tract infection but negative dipstick urine test results: double blind randomised controlled trial. *BMJ* 2005;331:143.
- 22 Little P, Moore MV, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA, et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;340:c199.
- 23 Knottnerus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, Ter Riet G. Women with symptoms of uncomplicated urinary tract infection are often willing to delay antibiotic treatment: a prospective cohort study. *BMC Fam Pract* 2013;14:71.
- 24 Leydon GM, Turner S, Smith H, Little P. Women's views about management and cause of urinary tract infection: qualitative interview study. *BMJ* 2010;340:c279.
- 25 Bleidorn J, Gágyor I, Kochen MM, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? - results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med* 2010;8:30.
- 26 Gágyor I, Hummers-Pradier E, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Bleidorn J. Immediate versus conditional treatment of uncomplicated urinary tract infection - a randomized-controlled comparative effectiveness study in general practices. *BMC Infect Dis* 2012;12:146.