

# Zijn antibiotica nuttig bij asymptomatische bacteriurie?

## Achtergrond

Screening en behandeling van asymptomatische bacteriurie wordt momenteel alleen aanbevolen voor zwangere vrouwen<sup>1</sup>. Asymptomatische bacteriurie komt echter frequenter voor bij ouderen en patiënten met diabetes mellitus<sup>2</sup>. Ondanks het gebrek aan onderbouwing wordt bacteriurie bij rusthuispatiënten vaak met antibiotica behandeld om het aantal complicaties of de mortaliteit te doen dalen.

## Samenvatting

### Duiding

Stefan Heytens en Thierry Christiaens, Vakgroep Huisartsgeriatrie en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

### Referentie

Trestioreanu AZ, Lador A, Sauerbrun-Cutler MT, Leibovici L. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 4.

## Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Renal Group's Specialised Register tot 24/2/2015; deze databank is onder andere gebaseerd op Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE
- referentielijsten van (overzichts-)artikels
- onderzoekers van vorige studies werd gevraagd naar ongepubliceerde of onvolledige studieresultaten.

### Geselecteerde studies

- inclusie van 7 RCT's en 2 **quasi-RCT's** die een antibiotische behandeling (van om het even welk type, dosering en duur) vergeleken met placebo of geen behandeling; uitgevoerd in Europa, VS en Canada
- exclusiecriteria: studie-uitval >30%.

### Bestudeerde populatie

- 1 614 volwassen (>18 jaar), mannen en vrouwen, gerekruteerd via een geriatrisch ambulant centrum of een rusthuis, met asymptomatische bacteriurie, gedefinieerd als minstens 100 000 CFU/ml van dezelfde bacterie in één (bij mannen) of twee opeenvolgende (bij vrouwen) midstream urinestalen of als minstens 100 CFU/ml van dezelfde bacterie in een gekatheteriseerd urinestaal (bij mannen en vrouwen)
- exclusiecriteria: zwangere vrouwen, patiënten met verblijfskatheder, urinaire stents of nefrostomie, transplantpatiënten, bacteriurie gerelateerd aan urologische procedures, patiënten met een rugmergletsel, gehospitaliseerde patiënten.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
  - ~ percentage patiënten met een symptomatische urineweginfectie
  - ~ percentage patiënten met complicaties (urosepsis, pyelonefritis)
  - ~ mortaliteit
- secundaire uitkomstmaten: percentage patiënten met ongewenste effecten, die resistentie ontwikkelden, met bacteriologische genezing, met sepsis gerelateerde mortaliteit, daling in nierfunctie
- **random-** en **fixed effects model**
- **sensitiviteitsanalyse** voor randomisatieproces en **concealment of allocation**.

## Klinische vraag

Wat is bij volwassen patiënten met asymptomatische bacteriurie het effect van een antibiotische behandeling op het verdwijnen van bacteriurie, het voorkomen van symptomatische urineweginfecties, complicaties en sterfte (door een urineweginfectie) en wat is de veiligheid van deze interventie op vlak van resistentie en ongewenste effecten?

## Resultaten

- geen verschil tussen de behandelde groep en de placebo- of niet-behandelde groep voor het percentage patiënten met een symptomatische urineweginfectie (RR 1,11; 95% BI van 0,51 tot 2,43), het percentage patiënten met complicaties (RR 0,78; 95% BI van 0,35 tot 1,74) en voor mortaliteit (RR 0,99; 95% BI van 0,70 tot 1,41)
- meer bacteriologische genezing (RR 2,32; 95% BI van 1,11 tot 4,83), maar ook meer ongewenste effecten (RR 3,77; 95% BI van 1,40 tot 10,15) met antibiotica versus placebo of geen behandeling,
- geen daling in nierfunctie
- tekort aan gegevens over het ontwikkelen van resistentie.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er geen verschillen zijn waargenomen in de ontwikkeling van symptomatische urineweginfecties, complicaties en mortaliteit tussen antibiotica en geen behandeling van asymptomatische bacteriurie. Ten opzichte van geen behandeling waren antibiotica wel superieur op het vlak van bacteriologische genezing, maar dat ging gepaard met significant meer ongewenste effecten. Op basis van de geïncludeerde studies in deze review is er volgens de auteurs dus geen klinisch voordeel voor de behandeling van asymptomatische bacteriurie.

Financiering van de studie er wordt geen externe financiering vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Methodologische beschouwingen

Deze review van de Cochrane Collaboration beantwoordt, zoals verwacht, aan alle eisen van een goede methodologie. De zoektocht in de literatuur was zeer uitgebreid waarbij men ook zocht naar (nog) niet gepubliceerde studies. Omdat er zo weinig studies gevonden zijn, was het niet mogelijk om publicatiebias op te sporen. Aan de hand van een 'risk of bias'-testinstrument, zoals beschreven door Higgins<sup>3</sup>, onderzochten twee auteurs onafhankelijk van elkaar het risico op bias in de geïnccludeerde studies. Slechts twee studies beschreven op een correcte manier het randomisatieproces en de blinding van de toewijzing. Twee van de 9 geïnccludeerde studies waren quasi-RCT's met een hoger risico op selectiebias. Vier studies waren dubbelblind, één studie was enkelblind en drie studies waren open-label. Om de sterkte van hun gepoolde resultaten te controleren gebruikten de auteurs zowel een random- als een fixed effects model, maar ze konden geen verschil in resultaat vaststellen. Ook de sensitiviteitsanalyse toonde geen invloed van de kwaliteit van het randomisatieproces en de blinding van de toewijzing op de resultaten.

Voor sommige uitkomstmaten, zoals voor de primaire uitkomstmaat 'percentage patiënten met een symptomatische urineweginfectie' was de statistische heterogeniteit zeer hoog ( $I^2$  tot 91%). Er was ook een belangrijke klinische heterogeniteit. Behalve een gelijke cut-off-waarde om een urinestaal als positief te beschouwen, hanteerden de studies verschillende inclusiecriteria. Vier studies includeerden ook patiënten jonger dan 65 jaar. In vier studies werden antibiotica vergeleken met placebo, in acht studies met geen behandeling. Er was ook een grote variatie in het type antibioticum en de dosis. De duur van de behandeling varieerde van één enkele dosis tot een behandeling van 6 maanden. Ook de follow-up verschilde sterk en varieerde van 6 maanden tot 8 jaar. Er werden ten slotte verschillende definities voor bacteriële genezing gebruikt.

## Resultaten in perspectief

Dat gezonde, niet zwangere vrouwen geen behandeling hoeven voor een asymptomatische bacteriurie, was al bekend<sup>2</sup>. Bij ouderen, zeker bij ouderen in het rusthuis,

komen problemen zoals incontinentie en slecht ruikende urine frequenter voor. Samen met de vroeger beschreven oversterfte bij ouderen met bacteriurie zorgt dit ervoor dat de drang bij artsen tot op vandaag nog steeds groot is om asymptomatische bacteriurie op te sporen en te behandelen. Hoewel subgroepanalyses door een tekort aan studiegegevens niet uitgevoerd konden worden, kunnen we uit deze review van de Cochrane Collaboration toch besluiten dat er ook voor ouderen (zowel voor thuiswonende als geïnstitutionaliseerde ouderen) geen enkel klinisch verschil bestaat tussen wel en niet behandelen van een asymptomatische bacteriurie met antibiotica. Deze conclusie is gebaseerd op de resultaten van 6 studies waarbij de geïnccludeerde patiënten een gemiddelde leeftijd >80 jaar hadden. Hiermee worden ook de conclusies van een recente review<sup>4</sup> bevestigd, namelijk dat asymptomatische bacteriurie bij oudere vrouwelijke patiënten zelflimiterend is en niet geassocieerd is met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit. Dat een antibiotische behandeling daarentegen wel aanleiding geeft tot significant meer ongewenste effecten, wordt onvoldoende benadrukt in de conclusie van de review van de Cochrane Collaboration. Het behandelen van asymptomatische bacteriurie bij ouderen is dus niet alleen zinloos, het zou ook schadelijk zijn. Bijgevolg is het opsporen van asymptomatische bacteriurie bij ouderen evenmin zinvol. In een eerdere duiding van Minerva<sup>5</sup> over urinecultuur als twijfelachtig instrument om de oorzaak van specifieke klachten bij ouderen op te sporen kwamen we onrechtstreeks tot hetzelfde besluit.

Voor de subgroep van diabetespatiënten is er op basis van deze review van de Cochrane Collaboration geen conclusie mogelijk. Er is slechts 1 studie die expliciet ook 105 diabetespatiënten includeerde van wie er 55 behandeld werden met een antibioticum. Men zag geen verschil in de frequentie van optreden van symptomatische episoden noch van complicaties. Omdat 6 studies ouderen >80 jaar includeerden, kunnen we, gezien de hogere prevalentie van diabetes mellitus op oudere leeftijd, aannemen dat een deel van de geïnccludeerde patiënten ook diabetespatiënten waren.

## Referenties

1. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643-54.
2. Lin K, Fajardo K, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008;149:W20-4.
3. Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
4. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA* 2014;311:844-54.
5. De Cort P. Urinecultuur als twijfelachtig instrument om de oorzaak van specifieke klachten bij ouderen op te sporen. *Minerva online* 28/11/2012.
6. Urineweginfectie. Duodecim Medical Publications. Laatste update:4.4.2013.
7. Van Pinxteren B, Knottnerus BJ, Geerlings SE, et al. NHC-Standaard Urineweginfecties (derde herziening). *Huisarts Wet* 2013;56:270-80.

## Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse van heterogene studies, voornamelijk uitgevoerd bij oudere patiënten, kon geen klinisch verschil aantonen tussen een antibiotische behandeling en placebo of geen behandeling van asymptomatische bacteriurie. Er was wel een betere bacteriële eradicatie ten koste van significant meer ongewenste effecten.

## Voor de praktijk

De Duodecimrichtlijn Urineweginfectie<sup>6</sup> en de NHC-Standaard Urineweginfecties<sup>7</sup> raden screening en behandeling van asymptomatische bacteriurie alleen aan bij zwangere vrouwen. Deze review van de Cochrane Collaboration toont aan dat een antibiotische behandeling van asymptomatische bacteriurie, vooral bij ouderen thuis of in het rusthuis, de kans op complicaties of mortaliteit niet vermindert. Opsporen en behandelen van asymptomatische bacteriurie bij ouderen thuis en in het rusthuis moet daarom afgeraden worden.