

geneesmiddelenbulletin

VERSCHIJNT EENMAAL PER VEERTIEN DAGEN

(wordt door het Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid aan alle praktizerende artsen en apothekers in Nederland toegezonden)

Redactieraad: Dr. G. Blomhert, 's-Gravenhage; Prof. Dr. J. G. G. Borst, Amsterdam; Dr. J. Bijlmer, Deventer; R. Drion, Leidschendam; Prof. Dr. J. C. van Es, Utrecht; Jhr. Prof. Dr. J. de Graeff, Leiden; Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen; J. B. Lenstra, Rotterdam; Prof. Dr. J. W. H. Mali, Nijmegen; Prof. Dr. E. Mandema, Groningen; Dr. F. A. Nelemans, 's-Gravenhage; Prof. Dr. E. L. Noach, Leiden; Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht; Dr. S. J. Nijdam, Utrecht; J. H. Pannekoek, Deventer; Dr. P. Siderius, Leidschendam; Dr. L. B. J. Stuyt, 's-Gravenhage; Prof. Dr. H. K. A. Visser, Groningen; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

Redactiestaf: H. Olthuis, Leidschendam en W. M. Rosinga, Leidschendam

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam. Telefoon 070-814701 tst. 2337 Telex: 32362 Soza-Lsdm. Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 1, nr. 16

26 oktober 1967.

CHEMOTHERAPIE VAN RECIDIVERENDE URINEWEGINFECTIES *

De vooral bij vrouwen en kinderen recidiverend optredende infectie van de urinewegen kan zowel een chronische pyelonefritis veroorzaken, als wel een symptoom van een dergelijke aandoening zijn. Pyelonefritis wordt, als oorzaak van uremie met dodelijke afloop, vaak eerst bij autopsie onderkend.

Onderzoek. Het bacteriologisch onderzoek van de urine is van essentieel belang. De te onderzoeken urine moet vrij van verontreinigingen zijn; de "middenportie" ("midstream urine") is - soms pas na voorafgaande reiniging van de omgeving van de urethra - geschikt voor onderzoek. Men beoordele in de eerste plaats het sediment in een met methyleenblauw (of volgens Gram) gekleurd preparaat, op grond waarvan de wenselijkheid van een kweek kan worden bepaald (1). De kweek van goed steriel opgevangen en onvermengde urine behoort uiteraard negatief te zijn; iedere positieve uitslag is een teken van infectie. In het algemeen acht men het bestaan van een infectie bewezen, wanneer in de kweek van twee opeenvolgende porties urine - met de telplaatmethode - meer dan 100.000 micro-organismen per ml worden aangetroffen. Een dergelijke uitslag van het onderzoek van één portie urine kan toch voldoende relevant zijn, indien karakteristieke symptomen van infectie of een hoog aantal leukocyten in de urine (vrouwen: meer dan 10 per mm^3 ; mannen: meer dan 3 per mm^3 (2)) mede aanwezig zijn. De betrouwbaarste onderzoekresultaten worden door een combinatie van sedimentsbeoordeling en telplaatmethode bereikt (3). Men mag alleen op de bacteriologische bevindingen afgaan, wanneer de urine binnen twee uur na lozing wordt onderzocht; verse, in de koelkast bewaarde urine blijft evenwel 24 uren voor een kweek bruikbaar (4). Leukocyten kunnen ook in gekoelde urine snel uiteen vallen. Vooral bij een overvloedige diurese kan er, ook indien minder dan 100.000 micro-organismen per ml op de telplaat worden aangetroffen, toch van een infectie sprake zijn; het onderzoek van meer porties ochtendurine verschaft hierover meestal klaarheid. Men denke steeds aan tuberkelbacteriën als mogelijke verwekkers.

Aandoeningen, die een infectie wellicht in stand kunnen houden, zoals diabetes mellitus - evenals het chronisch gebruik van analgetica - en met stoornissen van de blaasinnervatie gepaard gaande ziekten, moeten als oorzaak worden uitgesloten. Door het bepalen van de nierfunctie kan men een bij gestoorde functie schadelijke chemotherapie vermijden en voorkomt men dat het routine-pyelogram bij een uremische patiënt onbevredigende beelden oplevert.

Voor het opsporen van anatomische afwijkingen of concrementen zijn röntgenonderzoek en met name een intraveneus pyelogram noodzakelijk. Onderzoek van de blaas en cystoscopie moet vooral bij mannen en kinderen worden overwogen, omdat men bij deze groepen patiënten anatomische afwijkingen vaker dan bij vrouwen aantreft. Hematurie en hardnekkige bacterievrije pyurie kan op een tumor wijzen; cystoscopie kan dit vermoeden bevestigen. Wanneer de behandeling, ondanks een gave nierfunctie en een adequate chemotherapie faalt, zijn röntgenologisch onderzoek en een nader urologisch onderzoek aangewezen. Deze onderzoeken moeten bij zwangeren tot na de partus worden uitgesteld.

Antibacteriële therapie is bij een infectie altijd noodzakelijk, maar over de vereiste behandelingsduur heerst onzekerheid. Het is de vraag of de bloed-, dan wel de urineconcentraties de werkzaamheid van het geneesmiddel in het nierweefsel aangeven (5, 6, 7). Volgens Nederlandse ervaring (8) worden ongecompliceerde infecties van de urinewegen meestal door slechts één bacterie veroorzaakt, behalve wanneer vroeger urologische ingrepen hebben plaatsgevonden; vele urineweginfecties ontstaan door urologisch onderzoek en met name katheteriseren.

Gedeeltelijk ontleend aan: Drug Therap. Bull., 5, (1967), 37-39.

Voor de behandeling van lage urineweginfecties is - totdat de uitslag van de bacteriële gevoeligheidsbepalingen bekend is - de toepassing van een kortwerkend sulfonamide, zoals sulfadiazine, sulfafurazol, sulfadimidine en sulfamethizol, in doses van 1-1½ g per dag (bij pyelonefritis 4-6 g per dag) (8) volgens huidige opvattingen rationeel. Ongecompliceerde urineweginfecties worden meestal door voor sulfonamiden gevoelige E. coli-stammen veroorzaakt. Een nader onderzoek is aangewezen, wanneer de infectie na drie dagen therapie in zoverre niet is overwonnen, dat de bacteriën zijn verdwenen en de pyurie is verminderd (8). Bij een acute pyelonefritis kan men - wanneer de verwekker er gevoelig voor is - ampicilline overwegen. Ampicilline kan tot een, alle leden van de penicillinegroep betreffende, sensibilisatie leiden; men beperke het gebruik tot die gevallen, waarbij een duidelijke nierfunctiestoornis bestaat of waarbij met sulfonamiden dan wel furadantine geen resultaat werd bereikt. Oraal gebruik leidt tot bactericide concentraties in de urine, maar betrouwbare bactericide bloedspiegels worden het beste door intramusculaire injectie van 500 mg ampicilline om de 6 à 8 uur verkregen (9); het is niet zeker, of bij de behandeling naar werkzame bloedspiegels, dan wel naar werkzame urineconcentraties moet worden gestreefd.

Tetracycline geeft bevredigende bloed- en urinespiegels, doch werkt evenals de sulfonamiden slechts bacteriostatisch. De meeste Proteus bacteriën zijn ongevoelig; van de overige bacteriën komen in ziekenhuizen resistente stammen in een laag percentage voor (8). Bij infecties, die voor andere chemotherapeutica ongevoelig zijn of tengevolge van complicaties moeilijk te genezen, kan 4 x daags 250 mg tetracycline per os worden gegeven.

Nitrofurantoin is in een dosering van 400 mg per dag bij coli-, enterokokken- en stafylokokkeninfecties werkzaam en geeft bactericide concentraties in de urine; wellicht ontstaan ook werkzame concentraties in de distale delen van het nierweefsel (10). Nitrofurantoin wordt voornamelijk bij lage urineweginfecties toegepast; bij langdurige behandeling is een intermitterend gebruik gewenst (11). Het voorgaande geldt ook voor nalidixinezuur.

Nalidixinezuur is in doses van 2-4 g per dag (4 x 1-2 tabl. à 500 mg) bij volwassenen en van 60 mg/kg per dag bij kinderen werkzaam tegen Gramnegatieve bacteriën, zoals E. coli, Proteus, Aerobacter en Klebsiella. Aanvankelijk gevoelige bacteriën kunnen in 5 dagen tegen nalidixinezuur resistent worden (12).

Cycloserine kan soms in doses van 2 x 250 mg per dag op infecties door resistente E. coli-stammen effect hebben. Er kunnen evenwel min of meer ernstige neurotoxische bijwerkingen, zoals hoofdpijnen, duizeligheid, veranderingen in de persoonlijkheidsstructuur, paresthesiën of insulden optreden. Men moet vooral bij doses boven 500 mg daags en bij gestoorde nierfunctie hiermee rekening houden. Het resultaat is moeilijk te voorspellen. Bij een, op andere farmaca niet reagerende, chronische pyelonefritis kan de toepassing van cycloserine in de kliniek worden overwogen.

Colimycine, cefaloridine, streptomycine, kanamycine en gentamycine moeten alle ingespoten worden; enkele zijn te toxisch voor routinegebruik (13). Zij kunnen echter van waarde zijn ter bestrijding van bacteriën, die tegen de gebruikelijke geneesmiddelen resistent zijn. Chlooramfenicol wordt grotendeels in de vorm van onwerkzame metaboliëten met de urine uitgescheiden en moet in verband met het gevaar voor bloeddyscrasieën niet gebruikt worden, zolang nog een ander geneesmiddel ter beschikking staat.

Er kan een klinische verbetering intreden, terwijl de bacteriële infectie blijft bestaan; men zal dan op geleide van de gevoeligheidsbe-

palingen van de verwekker tot wijziging in de chemotherapie moeten overgaan. Geneesmiddelencombinaties werken, tenzij er van meer dan één ziekteverwekker sprake is, meestal niet beter dan eenvoudige farmaca.

Uremie. Tetracyclines, streptomycine, kanamycine, gentamycine, cycloserine en ook colimycine kunnen voor uremische patiënten zeer toxisch zijn en mogen onder zulke omstandigheden slechts op geleide van de bloedconcentraties worden gebruikt. Nitrofurantoin is bij uremie niet alleen gevaarlijk, maar ook onwerkzaam; van de veiligheid en werkzaamheid van nalidixinezuur onder deze omstandigheden is men niet zeker. Sulfonamiden kunnen bij uremie toxisch werken; ampicilline levert - afgezien van penicilline-overgevoeligheid - geen gevaar op.

Urineweginfecties komen vaak voor tijdens de zwangerschap. Een teratogene werking van de bovengenoemde geneesmiddelen is bij de mens niet bekend. Streptomycine kan bij de foetus waarschijnlijk reeds vroeg in de zwangerschap de zenuwcellen van de cochlea en het evenwichtsorgaan (14) beschadigen; wellicht geldt dit ook voor andere ototoxische antibiotica. Van de vierde maand van de zwangerschap af kunnen door tetracyclines verkleuringen van de tanden worden veroorzaakt (15, 16). Men vermijde in het algemeen het gebruik van langwerkende sulfonamiden (8) en in het bijzonder in de laatste periode van de zwangerschap, omdat deze stoffen nog gedurende ongeveer een week na de partus in de pasgeborene kunnen worden aangetroffen. Bilirubine wordt uit de binding aan albumine verdrongen, waardoor met name bij prematuren kernicterus kan ontstaan (17, 18).

Duur van de antibacteriële therapie. De urine is wel gemakkelijk tijdelijk steriel te maken, maar vaak treden er na het staken van de behandeling recidieven en her-infecties op. De behandeling moet, nadat de urine steriel is geworden, nog gedurende minstens een week worden voortgezet. Het is onzeker of een nog langer voortgezette behandeling - behalve misschien bij kinderen - zin heeft (19).

Bij kinderen moet een eerste infectie, op geleide van het klinische beeld en bacteriologische controle van het sediment (eventueel kweek), gedurende één à twee weken worden behandeld; nacontrole is gewenst. Recidiverende urineweginfecties bij kinderen geven veelal weinig klachten, maar kunnen, evenals bij de volwassene, chronische pyelonefritis veroorzaken. Een recidiefinfectie vereist een nauwkeurig onderzoek van zowel de anatomische verhoudingen als de nierfunctie en een langduriger behandeling. In de acute fase van een eerste infectie der distale urinewegen is een sulfonamide, bij verdenking op pyelonefritis is veelal ampicilline aangewezen. Recidiefinfecties worden langdurig met nitrofurantoin nabehandeld; ingeval er tevens pyelonefritis bestaat is een lang voortgezette therapie met hoge doses ampicilline geïndiceerd.

Ook bij volwassenen kunnen recidieven tot een langdurig voortgezette behandeling dwingen, b.v. met een kortwerkend sulfonamide (2 dd 0,5 g) of nitrofurantoin in lage dosering ('s avonds 2 x 50 mg) (20). Langdurig gebruik van amandelsuur, b.v. in de vorm van hexamine-amygdalaat (Cedulamin^(R), Reflux^(R)) verdient ook aanbeveling; alle bacteriën zijn er gevoelig voor en resistentie treedt niet op. Tijdens deze behandeling moet de urine een pH van 5,5 of lager hebben, hetgeen b.v. door het gebruik van 4 x daags 1 g ascorbinezuur kan worden bereikt (21, 22). Behalve het regelmatig moeten bepalen van de pH van de urine, heeft deze therapie het nadeel, dat de zuurgraad van de urine in het

algemeen en bij infecties door ureumsplitsende bacteriën (Proteus, Aerobacter, Pseudomonas) of bij uremie in het bijzonder, niet steeds op een adequate pH is te brengen. Bij uremie kan zich een gevaarlijke acidose ontwikkelen. Het resultaat van elke behandeling moet bacteriologisch worden bevestigd; na beëindigen van de therapie moet minstens enkele malen om de week, daarna gedurende een half jaar maandelijks en tenslotte minder frequent, het sediment worden beoordeeld en de urine zonodig worden gekweekt. Bacteriologisch nauwgezet gecontroleerde behandelingen kunnen niet door een intermitterende "profylactische" toediening van antibiotica worden vervangen.

Aanvullende maatregelen. Vochtbeperking ter verhoging van de antibioticaconcentratie in de urine is onnodig. Daarentegen is het opwekken van een flinke diurese vaak nuttig (23, 24); onvoldoend frequente mictie dient te worden voorkomen en patiënten met een vesico-uretrale reflux moeten proberen veel vaker dan normaal te urineren. Alkaliseren van de urine is als routinemaatregel alleen tijdens het gebruik van streptomycine of kanamycine van betekenis (25); de invloed van de pH op de activiteit van de meeste antibiotica toont, afhankelijk van het soort of zelfs van het type organisme, in vitro grote verschillen.

Chirurgische behandeling dient te worden overwogen, wanneer de hardnekkigheid van de infectie op obstructie, divertikels, stenen of vesico-uretrale reflux berust.

Blaasklachten zonder een aanwijsbare urineweginfectie komen vaak bij vrouwen voor, kunnen spontaan verdwijnen en reageren uiteraard niet op antibiotica. Ontstekingen tengevolge van een overdreven uitgevoerde reiniging van de vulva en de bij sommige patiënten in samenhang met de coitus of anticonceptieve maatregelen optredende klachten, verbeteren na deskundige raad. De urethra-irritatie, die bij door Candida of Trichomonas veroorzaakte vulvo-vaginitis optreedt, reageert op het gebruik van nystatine bevattende vaginaaltabletten, resp. op metronidazol per os.

Conclusie. Patiënten met recidiverende infecties van de urinewegen moeten langdurig poliklinisch, met een bacteriologisch onderzoek van het sediment en zo nodig een urinekweek, worden gecontroleerd. Deze controles vereisen een nauwe samenwerking tussen de huisarts of de specialist en het plaatselijk (ziekenhuis)laboratorium, maar mogen niet het dagelijks leven van de patiënt gaan beheersen.

LITERATUUR :

- (1) Lubsen, N. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 106, (1962), 1560, 1561.
- (2) Little, P.J. Brit. J. Urol., 36, (1964), 360.
- (3) Kass, E.H. Trans. Ass. Amer. Phycns, 69, (1956), 56.
- (4) Mouton, R.P. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 108, (1964), 1896-1902.
- (5) Stamey, T.A. e. a. Medicine, 44, (1965), 1.
- (6) McCabe, W.R. en G.G. Jackson. New Engl. J. Med., 272, (1965), 1037.
- (7) Brumfitt, W. e. a. Progress in Pyelonephritis, Ed. Kass, E.H., F.A. Davis Co., (1965), 706.
- (8) Lubsen, N. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 106, (1962), 987.
- (9) Gen. Bulletin, 1, (1967), 4, 6 (tabel), 7.
- (10) Currie, G.A. e. a. Nephron, 3, (1966), 282-288.
- (11) Goodman & Gilman, 3e ed., The Macmillan Comp./New York, (1965), 1044.
- (12) Goodman & Gilman, 3e ed., The Macmillan Comp./New York, (1965), 1032.
- (13) Gen. Bulletin, 1, (1967), 21-24.
- (14) Conway, N. en B.D. Birt. Brit. Med. J., II, (1965), 260.
- (15) Weyman, J. Practitioner, 195, (1965), 661.
- (16) Gen. Bulletin, 1, (1967), 48.
- (17) Black, J.A. Practitioner, 189, (1962), 99.
- (18) Gen. Bulletin, 1, (1967), 21 e. v.
- (19) Normand, I.C.S. en J.M. Smellie. Brit. Med. J., I, (1965), 1023.
- (20) Little, P.J. Lancet, II, (1966), 925.
- (21) Kass, E.H. en D.P. Zangwill. Biology of Pyelonephritis, Churchill, (1960), 663.
- (22) Holland, N.H. en C.D. West. Amer. J. Dis. Child, 105, (1963), 560.
- (23) Andriole, V.T. en F.H. Epstein. J. Clin. Invest., 44, (1965), 73.
- (24) O'Grady, F. en W.R. Cattell. Brit. J. Urol., 38, (1966), 149, 156.
- (25) Tallgren, L.G. en C.H. van Bonsdorff. Acta med. scand., 178, (1965), 543.