

## Urineweginfecties bij ouderen

### 1 URINEWEGINFECTIES: DEFINITIES

In deze Geneesmiddelenbrief gebruiken wij de volgende definities<sup>1</sup>:

- **Asymptomatische bacteriurie:** bacteriurie die in een correct afgenomen urinestaal wordt vastgesteld, zonder symptoom of teken ter hoogte van het urogenitale stelsel.
- **Symptomatische urineweginfectie,** ofwel laag (cystitis) ofwel hoog (pyelonefritis); sepsis met urinaire oorsprong en septische shock met dezelfde oorsprong vallen buiten het kader van ons artikel.
- **Ongecompliceerde urineweginfectie:** symptomatische infectie van de urinewegen zonder anomalie van de urinewegen noch eerdere instrumentele ingreep.
- **Gecompliceerde urineweginfectie:** infectie van de urinewegen bij een patiënt met een functionele of structurele anomalie, een anamnese van instrumentele ingreep of een systemische aandoening zoals nierfalen, transplantatie, diabetes of immunodeficiëntie.
- **Recidiverende urineweginfectie:**

infectie van de urinewegen met ten minste 2 episoden op 6 maanden of ten minste drie op één jaar.

- **Prostatitis:** bacteriële infectie ter hoogte van de prostaat.
- **Dysurie:** moeilijke of pijnlijke mictie.

Wij bespreken ook het thema 'blaassondes en urineweginfecties'<sup>2</sup>.

### 2 DIAGNOSE VAN EEN URINEWEGINFECTIE

Geen enkel gebruikelijk klinisch symptoom van mogelijke urineweginfectie (pollakisurie, pijn bij het plassen, tenesmen, urge-klachten, branderig gevoel) heeft een specificiteit van meer dan 50% wanneer nieuwe urinaire symptomen optreden bij vrouwen tussen 15 en 90 jaar (mediane leeftijd 44 jaar met 2 modi voor de groep van 14 tot 45 jaar en 65 tot 75 jaar). De aantoonende kracht van dysurie, urge-klachten, pollakisurie is dus (zeer) laag, dysurie is hiervan het minst zwakke argument<sup>2</sup>.

Veranderingen in de urine (macroscopische hematurie, wijziging van kleur

of van geur] hebben slechts 47% voorspellende waarde van bacteriurie + pyurie<sup>3</sup>. Bij ouderen<sup>4</sup> hebben een positieve nitriettest + positieve LE-test (op leukocyteneesterase) bij dipstickonderzoek een sensitiviteit van 82% (95% BI van 74 tot 92%) en een specificiteit van 71% (95% BI van 55 tot 71%). De test is dus iets performanter om een diagnose van urineweginfectie uit te sluiten (als hij negatief is) dan wel om de aanwezigheid van een infectie te bevestigen als hij positief is (aantonende kracht 2,83 en uitsluitende kracht 3,94). Volgens een andere bron zou bij oudere vrouwen de aantoonende kracht van een positieve test iets hoger liggen (= 4,2)<sup>1</sup>. Volgens de SIGN-praktijkids (SIGN 88) is er geen stevig bewijs van het nut van dipstickonderzoek naar nitriet en LE bij geïnstitutionaliseerde ouderen. De gids beveelt aan om de diagnose van urineweginfectie bij ouderen vanaf 65 jaar te steunen op een volledig klinisch onderzoek. Een dipsticktest is slechts geïndiceerd bij vrouwen met minder uitgesproken tekenen en symptomen.

De NHS Scotland beveelt aan om geen dipsticktest te gebruiken voor de diag-

nose van een urineweginfectie bij ouderen<sup>5</sup>.

In de Belgische regels voor goede praktijkvoering over cystitis bij jonge vrouwen<sup>6</sup> worden de aanbevelingen wat betreft de diagnose als volgt samengevat:

In geval van een ongecompliceerde urineweginfectie, dipstickonderzoek om nitriet en leukocyteneesterase op te sporen:

- Positieve nitriettest: bijna-zekerheid van urineweginfectie
- Negatieve nitriettest + negatieve LE-test: bijna-zekerheid van uitsluiting van een infectie
- Negatieve nitriettest en positieve LE-tets: onzekere diagnose met risico op overschatting indien besloten wordt tot aanwezigheid van infectie of onderschatting bij beslissing van afwezigheid van infectie. Eventueel een andere test uitvoeren (celtelling onder microscoop, dipslide, kweek).

De systematische uitvoering van een kweek (of van een dipslide) is enkel aanbevolen bij:

- vermoeden van acute pyelonefritis
- recidiverende urineweginfectie
- zwangere vrouwen
- mislukking van de behandeling.

Voor alle duidelijkheid moet men aan deze Belgische aanbevelingen (die alleen betrekking hebben op vrouwen) de noodzaak van een kweek toevoegen:

- bij urineweginfecties bij mannen
- bij gecompliceerde urineweginfecties
- in geval van zwangerschap.

Meer specifiek bij ouderen heeft een literatuuroverzicht in 2014<sup>7</sup> voorgesteld om een urinekweek bij oudere patiënten slechts in twee situaties uit te voeren:

- bij patiënten met typische symptomen van een urineweginfectie, om de sensitiviteit van de kiem voor het empirisch gekozen antibioticum te bevestigen

- bij patiënten die niet in staat zijn de anamnesticke elementen van een acute urineweginfectie te vermelden en die tekenen vertonen van een systemische ontsteking (koorts > 38,3°C of temperatuur < 36°C, leukocytose > 12.000 (of 14.000?), of < 4.000, CRP > 60 mg/l zonder andere duidelijke oorzaak).

In de Geneesmiddelenbrief van september 2011, over 'Infecties in WZC', stipten wij al aan dat op basis van consensus van experts meer specifieke criteria van urineweginfectie worden voorgesteld voor bewoners van zorginstellingen voor langdurig verblijf, onder meer de criteria van McGeer<sup>8</sup>. De criteria van deze verschillende consensusdocumenten van experts (McGeer, Løeb, Løeb gecorrigeerd) hebben een uiteenlopende sensitiviteit en specificiteit<sup>9</sup>. Voor de criteria van McGeer bijvoorbeeld is de aantonnende kracht 1,6 en de uitsluitende kracht 1,17. Dus beide heel zwak om een diagnose van urineweginfectie te bevestigen of uit te sluiten.

In een cohortstudie bij rusthuisbewoners, die 81% vrouwen omvatte<sup>10</sup>, kunnen dysurie, veranderingen in de urine en wijziging in de mentale toestand significant in verband gebracht worden met een urineweginfectie (significante bacteriurie + pyurie) in een multivariate analyse. Dit kan echter niet als een argument voor een valide positieve diagnose beschouwd worden. De studie toont ook aan dat bij een negatief dipstickonderzoek voor nitriet en leukocyten geen enkel geval van significante bacteriurie + pyurie werd vastgesteld.

Een in 2014 gepubliceerd literatuuroverzicht<sup>1</sup> bevestigt het nut van het dipstickonderzoek bij niet-gehospitaliseerde oudere patiënten in geval van een a priori laag infectierisico om deze infectie te proberen uitsluiten, maar niet om een diagnose te bevestigen. Een hoog percentage vals-positieve

resultaten beperkt het nut ervan om een diagnose te bevestigen, vooral bij een hoge probabiliteit vóór de test. Bij ouderen kan een a priori laag risico op urineweginfectie gedefinieerd worden<sup>11</sup> door de afwezigheid van minstens twee van de volgende tekenen: dysurie, urge-klachten, pollakisurie, incontinentie, rillingen, pijn in de flank of suprapubisch, nieuwe of verergerde verwardheid/agitatie.

Daarnaast herinneren we eraan dat een urineweginfectie bij vrouwen in 25 tot 50% van de gevallen binnen de week spontaan gunstig kan evolueren (zonder antibiotica)<sup>12,13</sup>.

Samengevat, voor de diagnose van urineweginfectie bij ouderen:

- bij mannen: een urinestaal afnemen is altijd aanbevolen bij vermoeden van urineweginfectie<sup>4</sup>.
- bij vrouwen: zich beperken tot dipstickonderzoek van de urine (nitriet + LE) is slechts gevalideerd om een infectie uit te sluiten bij een a priori laag risico. In alle andere gevallen is een correct uitgevoerde urinestaalname\* noodzakelijk om een goede antibioticakeuze, eerst empirisch (en dan na afname), te bevestigen
- bij verminderd vermogen om de symptomen te beschrijven, in aanwezigheid van tekenen van systemische ontsteking, maar geen andere, meer waarschijnlijke oorzaak: urinekweek.

\* Afname van een urinestaal: klassiek wordt aanbevolen om de urine midstream op te vangen na of zonder toilet van de urethra-opening. Deze vorm van staalname blijft echter een hoog contaminatierisico inhouden. Bij de interpretatie van het kweekresultaat moet men rekening houden met het aantal CFU/ml van eenzelfde kiem (doorgaans hanteert men een drempel van 10<sup>5</sup>, maar dit is vatbaar voor discussie), met de aanwezigheid van pyurie, klinische symptomen en tekenen<sup>15</sup>.

### 3 KEUZE VAN ANTIBIOTICA-BEHANDELING

Mogelijke keuzes: nut en nadelen van de verschillende bruikbare antibiotica, vooral bij ouderen.

#### 3.1 Chinolonen

Chinolonen (tegenwoordig fluoro-chinolonen) zijn breedspectrumantibiotica waarvan het gebruik een aantal problemen kan veroorzaken. Hun frequente toediening doet resistentie van kiemen (onder meer pneumokokken) tegen deze geneesmiddelenklasse ontstaan (gegevens van de surveillance-laboratoria).

In Noord-Amerika en in Europa werd een *Clostridium difficile*-stam geïsoleerd die 15 tot 20 keer meer toxines A en B vrijstelt dan de andere stammen, en tot een ernstiger ziektebeeld en een mortaliteit van minstens 7% kan leiden. Deze stam is heel resistent tegen fluorochinolonen en het ontstaan ervan werd waarschijnlijk in de hand gewerkt door het algemeen gebruik van chinolonen in verzorgingsinstellingen en buiten het ziekenhuis<sup>16</sup>. Verschillende waarnemingen hebben aangetoond dat chinolonen de kolonisatie door MRSA bevorderen<sup>17</sup>.

Chinolonen kunnen ook neuro-psychiatrische ongewenste effecten veroorzaken: psychose, delirium, verwardheid, hallucinaties, convulsies, die frequenter bij ouderen optreden. Zij kunnen ook aanleiding geven tot tendinitis en zelfs peesrupturen, vooral bij ouderen. Zij gaan bovendien gepaard met een groter cardiaal risico dan andere antibioticaklassen (verlenging van QT-interval). Chinolonen, vooral moxifloxacin en levofloxacin, leiden tot een hoger risico op acute leverstoornissen (vergeleken met clarithromycine, in Canadese gegevens)<sup>18</sup>. Voor de behandeling van urineweginfecties zijn zij alleen voor prostatitis en orchiepididymitis en voor pyelonefritis een eerste keuze.

#### 3.2 Trimethoprim en associatie trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol)

Gezien de ernstige allergische reacties die vastgesteld worden met de vaste associatie trimethoprim/sulfamethoxazol (verbonden aan sulfamethoxazol), en ook het bestaan van resistenties en mogelijke alternatieven, is deze vaste associatie in België geschrapt uit de aanbevelingen als eerste keuze voor de eerstelijnsbehandeling van urineweginfecties.

Trimethoprim alleen blijft daarentegen een eerste keuze voor ongecompliceerde lage urineweginfecties bij vrouwen.

Trimethoprim heeft een zwak kaliumsparende, diuretische werking. Ernstige hyperkaliëmie werd vastgesteld bij toediening van co-trimoxazol<sup>19</sup>, vooral in associatie met spironolacton<sup>20</sup>. Controle van de elektrolyten is aanbevolen bij toediening van hoge doses co-trimoxazol, in geval van nierinsufficiëntie, bij oudere patiënten, in geval van diabetes en gelijktijdig gebruik van spironolacton, een ACE-inhibitor of een sartaan, een NSAID. Deze hyperkaliëmie ontwikkelt zich pas na verschillende behandelingsdagen. Gezien het werkingsmechanisme van trimethoprim gelden dezelfde voorzorgsmaatregelen voor trimethoprim indien niet in associatie met sulfamethoxazol. Een korte behandeling (3 dagen) met trimethoprim in een dosis van 300 mg/d wordt niet als risicohoudend beschouwd.

De SIGN-praktijkgids<sup>15</sup> vermeldt trimethoprim (of furadantine) als eerste keuze bij vrouwen, met de opmerking dat trimethoprim in deze indicatie even werkzaam is als co-trimoxazol en dat een behandeling gedurende drie dagen bij vrouwen van minstens 60 jaar oud even werkzaam is als een behandeling van 7 tot 14 dagen.

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 15 tot

30 ml/min) is de eliminatiehalfwaardetijd van trimethoprim (en van sulfamethoxazol) verlengd, zodat de SPK-dosering van Bactrim<sup>®</sup> aangepast moet worden.

Trimethoprim moet als magistrale bereiding voorgeschreven worden (R/ Trimethoprim 300 mg voor 1 capsule; DT ... [1 module = 10] s/ 1 per dag gedurende 3 dagen)].

#### 3.3 Nitrofuranen

Nitrofurantoïne blijft een meestal actief geneesmiddel tegen de meest voorkomende kiemen in geval van een ongecompliceerde lage urineweginfectie, ondanks 60 jaar gebruik. Ze blijft aanbevolen, voor kortstondig gebruik in verschillende praktijkgidsen en consensusdocumenten (onder meer de aanbevelingen van BAPCOC). Het Franse Geneesmiddelenagentschap (AFSSAPS) blijft het gebruik ervan wel sterk afraden omwille van de mogelijke, soms ernstige, ongewenste effecten (lever, longen, soms met immuno-allergische oorzaak). Het Agentschap concludeerde dat nitrofurantoïne gecontra-indiceerd is voor langdurige behandeling (continu of sequentieel), niet gebruikt mag worden als preventie omwille van de buitensporige risico's, en alleen bij vrouwen als curatieve behandeling van cystitis gebruikt mag worden wanneer geen enkel ander oraal antibioticum een betere baten-risicoverhouding vertoont<sup>21</sup>.

De FDA in de Verenigde Staten en de MHRA in het Verenigd Koninkrijk (zoals ook aangegeven in het British National Formulary) oordelen op grond van beperkte gegevens dat een creatinineklaring < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> een contra-indicatie is voor het gebruik van nitrofurantoïne (ontoereikende werkzaamheid). Deze stelling wordt echter tegengesproken door evidentie van veilig gebruik tot een klaring van minstens 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

De SIGN-praktijkids<sup>5</sup> vermeldt een hoger toxiciteitsrisico voor nitrofurantoin bij ouderen.

De auteurs van een recent literatuuroverzicht oordelen dat nitrofurantoin ook bij oudere vrouwen in aanmerking kan komen (alleen) voor de behandeling van cystitis<sup>1</sup>.

Het geneesmiddel heeft een gunstiger kosten-effectiviteitsratio dan de wisseloplossingen<sup>22</sup>. In het licht van al deze elementen oordelen wij dat voor onze doelpopulatie, (zeer) oude patiënten die vaak een verminderde nierfunctie hebben, nitrofurantoin een eerste keuze is voor de behandeling van urineweginfecties.

### 3.4 Fosfomycine

Fosfomycine is een specifiek antibioticum voor urineweginfecties. Het middel wordt in bepaalde praktijkgidsen, consensusdocumenten en reviews aanbevolen voor de eerstelijnsbehandeling van lage urineweginfecties. Hoe zit dat nu bij ouderen?

Fosfomycine werd bestudeerd bij een oudere populatie in een oudere en kleinschalige studie van slechte kwaliteit<sup>23</sup>. Het middel bleek even werkzaam als norfloxacin in een populatie van 45 vrouwen en 15 mannen van gemiddeld 68 jaar oud.

In een andere open-label RCT<sup>24</sup> bij 386 vrouwen van 16 tot 75 jaar, met 1 subgroep van vrouwen > 58 jaar, bleek fosfomycine niet werkzamer dan pipemidinezuur (niet beschikbaar in België) 2 x 400 mg gedurende 5 dagen.

Een meta-analyse<sup>25</sup> heeft geen andere studie van goede kwaliteit gevonden die in een specifieke oudere populatie werd uitgevoerd.

Fosfomycine kan bijgevolg geen eerste keuze zijn voor de behandeling van een lage urineweginfectie bij ouderen. Er bestaat geen enkele indicatie om het middel voor te schrijven bij asymptomatische bacteriurie bij ouderen.

De kostprijs van dit geneesmiddel is hoger dan die van de andere voorgestelde middelen.

De eerder vermelde SIGN-praktijkids vermeldt fosfomycine als mogelijk redmiddel in geval van een multiresistente kiem, maar benadrukt dat het middel in het Verenigd Koninkrijk niet geregistreerd is voor deze indicatie.

Wij merken op dat bij patiënten met een creatinineklaring < 55 ml/min, de halfwaardetijd 11 tot 50 uur bedraagt met een urinaire excretie die van 32 naar 11% verschuift. Infecties met *Clostridium difficile* werden gemeld na toediening van fosfomycine (USA labelling herzien op 4/11/2011). Het Nederlandse Farmacotherapeutisch Kompas vermeldt een creatinineklaring < 80 ml/min als contra-indicatie voor fosfomycine.

De Amerikaanse bijsluiter van fosfomycine (Monurol®, Triton Pharma Inc., herzien op 27 augustus 2012) vermeldt de afwezigheid van klinische studies bij patiënten met verminderde nierfunctie voor dit geneesmiddel om de werkzaamheid en de veiligheid van fosfomycine duidelijk te bepalen.

Al deze argumenten zetten ertoe aan om fosfomycine niet te gebruiken bij ouderen.

### 3.5 Vergelijking tussen antibiotica

Een netwerk meta-analyse (directe en indirecte vergelijkingen)<sup>26</sup> toont geen significant verschil aan voor het eindpunt klinische genezing op korte termijn voor CO-TMX, norfloxacin, nitrofurantoin, placebo, gatifloxacin versus ciprofloxacin als referentie. Alleen amoxicilline+clavulaanzuur is minder werkzaam dan ciprofloxacin voor dit eindpunt.

### 3.6 Andere 'medicamenteuze' behandelingen

Het nut van veenbessenextract om recidiverende urineweginfecties te voorkomen, blijft omstreden.

Een eerste meta-analyse<sup>27</sup> wijst op enig nut voor de preventieve behandeling met veenbessenextract, maar de uitsluiting van de enige studie met bovengemiddelde positieve resultaten doet de statistische significantie van deze meerwaarde teniet.

Een systematische review van de Cochrane Collaboration<sup>28</sup> levert daarentegen geen bewijs van enig nut van deze preventieve behandeling, vooral bij ouderen of bij personen met een urinekatheter.

Een studie bij kwetsbare oudere rusthuisbewoners toont geen preventieve werkzaamheid op strikte infectie-eindpunten<sup>29</sup>.

Een profylactische behandeling van recidiverende urineweginfecties met probiotica (*Lactobacillus*) bij postmenopauzale vrouwen is minder werkzaam dan de toediening van co-trimoxazol<sup>30</sup>.

Er is onvoldoende bewijs om probiotica op basis van *Lactobacillus* aan te bevelen ter preventie van recidiverende urineweginfecties<sup>31</sup>.

## 4 AANBEVELINGEN VOOR DE ANTIBIOTICAKEUZE

### 4.1 Cystitis

In geval van acute cystitis is een behandeling met een antibioticum meestal aanbevolen. De meeste studies hebben betrekking op vrouwen<sup>32</sup>.

Een behandeling met trimethoprim of nitrofurantoin wordt door BAPCOC aanbevolen. De keuze werd onlangs nog in een Schotse praktijkgids bevestigd voor volwassenen in het algemeen (ouderen inbegrepen)<sup>5</sup>.

Gezien het gebrek aan studies van goede kwaliteit stelt de SIGN-praktijkgids bij mannen (van elke leeftijd) een behandeling van 7 dagen voor met trimethoprim of nitrofurantoin (met de hierboven vermelde voorzorgen), maar de gids beveelt een chinolon aan bij vermoeden van prostatitis (met een behandeling van 4 weken).

#### 4.1.1 Onze keuze bij ouderen

Fosfomycine kan geen eerste keuze zijn voor de behandeling van een lage urineweginfectie bij ouderen (zie hierboven en de Geneesmiddelenbrief<sup>33</sup>). Nitrofurantoïne (3 x 100 mg per dag gedurende 3 dagen) lijkt ons geen eerste keuze bij ouderen (zie hierboven). Trimethoprim (300 mg per dag gedurende 3 dagen) is onze eerste keuze bij mannen (behalve bij vermoeden van geassocieerde prostatitis) en bij vrouwen.

#### 4.1.2 Behandelingsduur

BAPCOC beveelt een behandeling gedurende 3 dagen aan met trimethoprim (of nitrofurantoïne) voor cystitis bij vrouwen.

Als een grotere zekerheid van bacteriologische uitroeiing geïndiceerd lijkt (diabetes, recidiverende infecties), kan men een verlenging van de behandeling overwegen (7 dagen).

De behandelingsduur bij **oudere vrouwen** is niet bepaald. Een review van de Cochrane Collaboration<sup>34</sup> toont aan dat er geen verschil is tussen korte behandelingen (3 tot 6 dagen) en langere behandelingen (7 tot 14 dagen) wat betreft de therapeutische mislukkingen op korte termijn: RR 0,98 met 95% BI van 0,62 tot 1,54. Ze toont ook een grotere persistentie van de infectie aan bij behandeling met een enkele dosis vergeleken met de korte behandeling: RR 2,01 met 95% BI van 1,05 tot 3,84.

#### 4.1.3 Bij mannen

Bij gebrek aan studies van goede kwaliteit vermeldt de SIGN-praktijkids van 2012 een behandeling van 7 dagen met trimethoprim 2 x 200 mg (of nitrofurantoïne, maar met hoger toxiciteitsrisico bij ouderen). De NHG-Standaard Urineweginfecties beveelt nitrofurantoïne macrokristallijn (MC) aan gedurende 7 dagen (2x 100 mg retard) als eerste keuze en trimethoprim (1 x 300 mg per dag gedurende 7 dagen) als tweede keuze.

In een studie gepubliceerd in 2013 lijkt een behandeling van maximum 7 dagen even werkzaam als een langere behandeling bij (oudere) mannen met een urineweginfectie<sup>35</sup>.

*Noot:*

*Zie verder voor de behandeling bij vermoeden van prostatitis (in 50% van de gevallen van recidiverende urineweginfecties, in 90% van de gevallen van urineweginfectie met koorts)<sup>15</sup>.*

#### 4.2 Recidiverende urineweginfecties

Bij vrouwen kan men in geval van recidiverende urineweginfecties (zonder onderliggende oorzaak) met een profylactische anti-infectieuze behandeling gedurende 6 tot 12 maanden de kans op recidieven verminderen. De bewijskracht is echter laag<sup>36</sup> en we beschikken niet over bewijzen van een meerwaarde van de ene behandeling ten opzichte van de andere voor nitrofurantoïne, cefaclor, norfloxacine, trimethoprim, co-trimoxazol. Om de eerder besproken redenen inzake acute infectie, bevelen wij bij ouderen trimethoprim aan (150 tot 300 mg per dag gedurende 6 tot 12 maanden). Wij willen er vooral aan herinneren dat nitrofurantoïne bij langdurig gebruik een hoger risico op ongewenste effecten inhoudt<sup>21</sup>.

De verhouding uroproylactische behandelingen met antibiotica in de rusthuizen in verschillende Europese landen, waaronder België, is zorgwekkend<sup>37</sup> en zet ertoe aan om de batenrisicoverhouding van dergelijke behandeling goed af te wegen.

Het gebruik van vaginale oestrogenen kan worden overwogen bij vrouwen na de menopauze. Op basis van 2 RCT's lijken vaginale oestrogenen het aantal urineweginfecties te verminderen bij postmenopauzale vrouwen met recidiverende urineweginfecties. De NHG-standaard beveelt het lokale gebruik van oestrogenen aan bij vrouwen met

recidiverende urineweginfecties. Er is geen bewijs wat betreft de behandelingsduur<sup>38-40</sup>.

Estriol in lokale toedieningsvorm is in deze indicatie geselecteerd in het WZC Formularium.

#### 4.3 Asymptomatische bacteriurie

Asymptomatische bacteriurie komt frequent voor bij ouderen<sup>41</sup>: bij ongeveer 15% van de niet-geïstitutionaliseerde ouderen (19% van de vrouwen, 6% van de mannen) en bij 15 tot 30% van de geïstitutionaliseerde mannen en 25 tot 50% van de geïstitutionaliseerde vrouwen. Een andere bron<sup>42</sup> vermeldt cijfers van 10,8 tot 16% bij vrouwen en 3,6 tot 19% bij mannen boven de 70 jaar die niet in een instelling verblijven, tegen 25 tot 50% voor geïstitutionaliseerde vrouwen en 15 tot 40% voor geïstitutionaliseerde mannen ouder dan 70 jaar. De verhouding loopt op tot 100% voor personen met een permanente blaaskatheter.

Deze bacteriurie is bij ouderen van voorbijgaande aard en gaat niet gepaard met morbiditeit of mortaliteit. Zij verdwijnt doorgaans zonder behandeling<sup>43</sup>.

Het opsporen (en het behandelen) van asymptomatische bacteriurie wordt niet aanbevolen bij thuiswonende ouderen (Aanbevelingsniveau A2), noch bij geïstitutionaliseerde ouderen (AN A1), noch bij personen met een permanente blaaskatheter (AN A1)<sup>42</sup>.

De behandeling van dergelijke bacteriurie bij rusthuisbewoners heeft geen effect op eventuele incontinentie. Ze zou zelfs symptomatische infecties kunnen uitlokken<sup>14</sup>.

#### 4.4 Acute pyelonefritis

Bij acute pyelonefritis moet snel antibiotische therapie worden ingesteld. In geval van septische pyelonefritis is ziekenhuisopname geïndiceerd om intrave-

neuze antibiotherapie toe te dienen. Behandeling met antibiotica is altijd geïndiceerd, ondanks de afwezigheid van RCT's voor deze indicatie.

Ciprofloxacin (500 – 1000 mg per dag in 2 giften), ofloxacin (400 – 800 mg per dag in 1 of 2 giften) en levofloxacin (500 mg per dag in 1 gift) gedurende 10 dagen (7 tot 14) zijn de aanbevolen eerstekeuzeantibiotica<sup>32</sup>.

Een RCT toonde in 2012 de niet-inferioriteit aan van een behandeling met ciprofloxacin gedurende 7 dagen versus 14 dagen bij vrouwen (gemiddelde leeftijd 41 tot 46 jaar, geen vrouwen ouder dan 62 jaar) met acute pyelonefritis<sup>44</sup>. In het licht van de geïnculdeerde populatie kunnen de resultaten van deze studie niet geëxtrapoleerd worden naar onze doelgroep (ouderen, met frequente comorbiditeit).

#### 4.5 Acute prostatitis en orchiepididymitis

Bij mannen zou in 90% van de gevallen van urineweginfectie met koorts een prostaatinfectie aanwezig zijn<sup>15</sup>.

Ofloxacin (400 mg per dag in 1 of 2 giften) en levofloxacin (500 mg per dag in 1 gift) gedurende 21 dagen zijn de aanbevolen eerstekeuzeantibiotica (28 dagen in het Verenigd Koninkrijk). Ciprofloxacin is minder werkzaam tegen *Chlamydia* spp. en is in deze indicatie niet aanbevolen. Bij vermoeden van gonokokken wordt in associatie ceftriaxon (eenmalige IM dosis van 500 mg) en azithromycine (eenmalige dosis van 2 g) toegediend<sup>32</sup>.

#### 4.6 Blaassondes en infecties

N.B.: De praktijkgidsen zijn weinig precies over de aard van de gebruikte sonde. Alleen de vermelding 'inbegrepen suprapubische katheters' wordt aan bepaalde aanbevelingen toegevoegd.

Het plaatsen van een urinekatheter moet steeds in de vereiste steriele om-

standigheden gebeuren. De blaassonde wordt alleen bij absolute noodzaak geplaatst en blijft zo kort mogelijk ter plaatse. Als de katheter langer ter plaatse blijft, is het niet bewezen dat een blaasspoeling of perineaal toilet met een ontsmettend of antibacterieel middel of met water en zeep het risico op een urineweginfectie vermindert<sup>45</sup>. Toilet van de urethra-opening zou het risico op bacteriurie zelfs kunnen verhogen. Bij het dragen van een urinekatheter is antibiotherapie niet geïndiceerd noch voor de preventie, noch voor de behandeling van asymptomatische bacteriurie, omwille van het gebrek aan bewezen werkzaamheid en in het licht van een risico op ongewenste effecten en opduiken van resistente kiemen<sup>46</sup>. Profylactische antibiotherapie bij het wegnemen van de katheter zou volgens een recente studie nuttig kunnen zijn (NNT 17 met 95% BI van 12 tot 30)<sup>47</sup>. De SIGN-praktijkgids<sup>15</sup> beveelt echter aan om dit preventieve voorschrift te beperken tot patiënten die eerder een infectie hebben doorgemaakt bij het verwijderen van een katheter.

Het nut om farmacologische katheters (geïmpregneerd met een antibioticum) te gebruiken, is niet aangetoond<sup>48</sup>.

De klassieke symptomen en tekenen van urineweginfecties hebben geen voorspellende waarde bij personen met een blaassonde<sup>15</sup>. In geval van gedocumenteerde urineweginfectie moet de antibiotherapie aan de resultaten van de kweek worden aangepast.

De referentielijst kan geraadpleegd worden op de website:

[www.formularium.be](http://www.formularium.be)

## KORT NIEUWS

### ANTIHYPERTENSIEVE BEHANDELINGEN EN VALRISICO BIJ OUDEREN

Zoals vermeld in het hoofdstuk Cardiovasculair van het WZC Formularium, wordt algemeen aanvaard dat hypertensie behandeld moet worden, ook bij ouderen. Een Cochrane review heeft immers aangetoond dat de behandeling van hypertensie de totale en cardiovasculaire mortaliteit en ook de cardiovasculaire morbiditeit gunstig beïnvloedt bij ouderen boven de 60 jaar. Een belangrijke meta-analyse van RCT's<sup>1</sup>, met nochtans aanzienlijke methodologische beperkingen<sup>2</sup>, toont aan dat streven naar bloeddrukwaarden lager dan 150/80 mmHg in een populatie die grotendeels ouder is dan 65 jaar, de incidentie van CVA's, totale en cardiovasculaire mortaliteit, en hartfalen verlaagt. In deze populatie vermindert vooral de daling van de systolische bloeddruk het cardiovasculaire risico (veel meer dan de diastolische). Moet het potentiële voordeel van deze antihypertensieve behandeling afgewogen worden tegen het risico op bepaalde ongewenste effecten?

Tinetti en andere experts inzake 'vallen bij ouderen' hebben het valrisico beoordeeld<sup>3</sup> (met ernstig letsel: heupfractuur of letsel ter hoogte van de femurkop bijvoorbeeld) in een populatie van 4961 ouderen boven de 70 jaar (de gemiddelde leeftijd bedroeg in werkelijkheid 80,2 jaar (SD 6,8)), met hypertensie, niet geïstitutioniseerd en met frequente comorbiditeit (diabetes, perifere arteritis, osteoporose, hartfalen, enz.).

Onder hen kreeg 14,1% geen bloeddrukverlagende medicatie tijdens de drie jaar follow-up, 54,6% kreeg een matig intensieve behandeling en 31,3% een intensieve antihypertensieve behandeling. Het gaat dus wel degelijk om langdurige behandelingen zonder kennis van de behandelingsduur vóór de studie. Een 'antihypertensieve' behandeling houdt een geneesmiddel uit de volgende therapeutische klassen in: ACE-inhibitor en sartaan, bètablok-

ker, calciumantagonist, diureticum. Door de gegevens bij te sturen per diade van vergelijkbare personen voor een propensity score matching (probabiliteit om een bepaalde behandeling te krijgen rekening houdend met een geheel van kenmerken), bedraagt het relatieve risico (ten opzichte van geen antihypertensieve behandeling) 1,22 (95% BI van 0,80 tot 1,71) in geval van matig intensieve antihypertensieve behandeling en 1,24 (95% BI van 0,83 tot 1,84) in geval van intensieve behandeling. Bij de subgroepanalyse blijkt het risico verdubbeld bij anamnese van een val in het voorafgaande jaar. De resultaten voor en na 85 jaar en volgens geslacht stemmen overeen. In een observatiestudie zoals deze is geen oorzakelijk verband met zekerheid vast te stellen, aangezien (niet-geïdentificeerde) versturende factoren de resultaten kunnen vervormen.

Als men aanneemt dat de morbiditeit en de mortaliteit verbonden aan ernstige letsels door valpartijen vergelijkbaar kunnen zijn met de morbiditeit en mortaliteit van cardiovasculaire aandoeningen die potentieel te voorkomen zijn door een antihypertensieve behandeling, zetten de gegevens uit deze observatiestudie aan tot de volgende overweging, vooral bij oudere patiënten: de potentiële werkzaamheid van een geneesmiddel met een precieze indicatie (antihypertensivum dat bijvoorbeeld het risico op een cardiovasculaire aandoening verlaagt) moet worden afgewogen tegen de potentiële risico's van dit geneesmiddel (val met ernstig letsel in dit geval), vooral bij personen met een (aanzienlijke) comorbiditeit.

#### Referenties

1 Briasoulis A, Agarwal V, Tousoulis D et al. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2013;0:1-7. Doi:10.1136/heartjnl-2013-304111.

- 2 De Cort. Effect van een antihypertensieve behandeling bij 65-plussers. *Minerva* 2014; 13(3):28-9.
- 3 Tinetti ME, Han L, Lee DSH, et al. Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults. *JAMA Intern Med* 2014 Feb 2014 doi :10.1001/2013.14764.

#### ANTIHYPERTENSIVUM: LAAGGEDOSEERD THIAZIDEDIURETICUM ALS EERSTE KEUZE

In het WZC Formularium stellen we dat, voor de behandeling van hypertensie, zonder comorbiditeit met preferentiële indicatie van een andere keuze, een laaggedoseerd thiazidediureticum (chloortalidon) de beste keuze is. We merken ook op dat het gebruik van thiazidediuretica gepaard gaat met een hoger risico op diabetes (stijging van de glykemie), zonder echter bij deze patiënten het risico op een cardiovasculaire aandoening te verhogen, vergeleken met personen zonder verhoogde glykemie bij gebruik van een diureticum<sup>1-5</sup>. Volgens een netwerk meta-analyse lijkt dit risico hoger met thiazidediuretica dan met calciumantagonisten, ACE-inhibitoren, sartanen of placebo<sup>6</sup>. In deze meta-analyse wordt weliswaar geen onderscheid gemaakt volgens de dosis van het diureticum en het onderzoek includeert studies van zeer verschillende duur (tussen 1 en 6 jaar). Recentelijk werd in Japan een pragmatische RCT met blinde evaluatie van de eindpunten en analyse in 'intention to treat' uitgevoerd<sup>7</sup>. Deze multicentrische studie omvatte 1130 patiënten met essentiële hypertensie, die gedurende een mediane follow-up van 4,4 jaar behandeld werden. Ze kregen ofwel (n = 544) hydrochloorthiazide 12,5 mg/d of een equivalent, ofwel (n = 586) een behandeling zonder diureticum. Het optreden van diabetes (WGO-criteria 1998) verschilde niet tussen de 2 groepen: 4,6% met diuretica, 4,9% zonder diuretica, of een HR van 0,93 met 95% BI van 0,55 tot 1,58

en met een p-waarde = 0,800. De mogelijke extrapolatie van dergelijke gegevens naar een westerse populatie blijft een open vraag.

#### Conclusie

Deze RCT, die in Japan werd uitgevoerd, toont geen hoger risico op diabetes aan bij een follow-up over 4,4 jaar behandeling van hypertensie met een laaggedoseerd thiazidediureticum ten opzichte van een andere behandeling.

#### Referenties

- 1 Moser M, Feig PU. Fifty years of thiazide diuretic therapy for hypertension. *Arch Intern Med* 2009;169:1851-6.
- 2 Ernst MA, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:2153-64.
- 3 Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment; a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2006;166:2191-201.
- 4 Turnbull F, Neal B, Algert C et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410-9.
- 5 Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD001841. DOI: 10.1002/14651858.CD001841.pub2.
- 6 Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201-7.
- 7 Ueda S, Morimoto T, Ando S

et al. A randomised controlled trial for the evaluation of risk for type 2 diabetes in hypertensive patients receiving thiazide diuretics: Diuretics In the Management of Essential hypertension (DIME) study. *BMJ Open* 2014;4:e004576.doi:10.1136/bmjopen-2013-004576.

### ASSOCIATIE VAN UMECLIDINIUM EN VILANTEROL BIJ COPD

In het WZC Formularium benadrukten wij reeds de bescheiden werkzaamheid van de verschillende geneesmiddelen in de onderhoudsbehandeling van COPD.

De praktijkgidsen (GOLD, NICE) bevelen echter bronchodilaterende bitherapieën aan (langwerkend anticholinergicum (LAMA) en langwerkend 2-mimeticum (LABA)), of zelfs tritherapieën (LAMA + LABA + inhalatiecorticosteroid (ICS)) als therapeutische alternatieven, naar gelang van het stadium (GOLD) van de aandoening.

Deze aanbevelingen lijken ons in tegenspraak met andere bronnen<sup>2,3</sup> die wijzen op de afwezigheid van stevig bewijs voor de associatie van twee langwerkende bronchodilatoren (associatie al dan niet gecombineerd met een inhalatiecorticosteroid) in de behandeling van COPD. Het dient gezegd dat de stellingen heel sterk genuanceerd worden in de tekst van de GOLD-praktijkgids: “nog steeds te weinig bewijs dat de associatie van twee langwerkende bronchodilatoren superieur zou zijn aan een enkel langwerkende bronchodilatator wat

betreft de preventie van de exacerbaties” en “meer studies over tritherapieën zijn noodzakelijk”.

Binnenkort zullen vaste associaties van een LAMA en een LABA beschikbaar zijn in België: Ultibro® (glycopyrronium + indacaterol) en Anoro® (umeclidinium + vilanterol). Een recente publicatie<sup>4</sup> herneemt de resultaten van twee studies over de vaste associatie umeclidinium + vilanterol (twee verschillende doseringen) vergeleken met tiotropium en met ofwel umeclidinium alleen ofwel vilanterol alleen. Zoals in de meeste studies die nieuwe bronchodilatoren beoordelen, bestaat het primaire eindpunt uit een longfunctietest (hier de ESW voor toediening van een nieuwe dosis, de dal-ESW). Een voordeel van de associatie die in de handel wordt gebracht (umeclidinium 62,5 / vilanterol 25) ten opzichte van tiotropium is niet significant in één studie en significant, maar lager dan het minimaal klinisch relevant verschil (MKRV), in de andere studie. Het verschil ten opzichte van umeclidinium alleen is niet significant. Vergeleken met vilanterol is het verschil statistisch significant, maar kleiner dan het MKRV. Het percentage uitval uit de studies is relatief hoog en verschillend naargelang van de studiegroep, zonder imputatie van de ontbrekende gegevens. Dit vermindert de interne validiteit van de resultaten van beide studies.

### Conclusie

De resultaten van deze twee studies over een nieuwe vaste associatie van een LAMA en een LABA voor de onderhoudsbehandeling van COPD

bevestigen de vroeger geuite twijfels: wij beschikken niet over overtuigende bewijzen van het nut van dergelijke associatie ten opzichte van een langwerkende bronchodilatator alleen.

### Referenties

- 1 Anonymous. Preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Drug Ther Bull* 2010;48:74-7.
- 2 Aaron S, Vandemheen K, Ferguson D et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. A randomised trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-5.
- 3 Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD008532. DOI: 10.1002/14651858.CD008532.pub2.
- 4 Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2014 Jun;2(6):472-86. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70065-7. Epub 2014 May 14.

**Hoofredactie:** J.P. Sturtewagen

**Eindredactie:** R. Mersch

**Adjunct-hoofredacteur:** P. Chevalier

**Redactie:** T. Christiaens, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, M.A. Van Bogaert, G. Vandermeiren, J. Van Elsen, C. Veys

**Medewerkers:** D. Boudry, S. Vanderdonck

**Correspondentie-adres voor de inhoud van de Geneesmiddelenbrief:** redact@formularium.be; fax 09 265 76 49

**Correspondentie-adres voor abonnementen, adreswijzigingen:** Kleindokkaai 3-5, 9000 Gent; tel 09 265 76 40; fax 09 265 76 49; e-mail: secret@formularium.be

**Verantwoordelijke uitgever:** K. Verhofstadt, Bonsgrachtstraat 1, 9070 Destelbergen

**Website:** www.formularium.be

De Geneesmiddelenbrief komt tot stand met financiële steun van het RIZIV, dat de onafhankelijkheid van de redactie respecteert.





1. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older woman. A clinical review. *JAMA* 2014;311(8):844-54.
2. Medina-Bombardo D, Segui-Diaz M, Roca-Fusalba, et al. What is the predictive value of urinary symptoms for diagnosing urinary tract infection in women? *Fam Pract* 2003;20(2):103-7.
3. Juthani-Mehta M, Quagliarello V, Perrelli E, et al. Clinical features to identify urinary tract infection in nursing home residents : a cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:963-70.
4. Devillé WL, Yzermans JC, van Duijn NP, et al. The urine dipstick test useful to rule out infections. *BMC Urol* 2004;4:4.
5. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/sapg/SAPG\\_Decision\\_aid\\_for\\_UTI\\_in\\_older\\_people\\_-\\_May\\_2013.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/sapg/SAPG_Decision_aid_for_UTI_in_older_people_-_May_2013.pdf)
6. Christiaens T, Callewaert L. Aanbevelingen voor een goed gebruik van antibiotica. Cystitis bij de vrouw. WVVH – BAPCOC – SSMG 2001.
7. Ninan S, Walton C, Barlow G. Investigation of suspected urinary tract infection in older people. *BMJ* 2014;348:g4070 doi :10.1136/bmj.g4070.
8. McGeer A, Campbell B, Emori TG et al. Definitions of infection for surveillance in long-term care facilities. *Am J Infect Control* 1991;19:1-7.
9. Juthani-Mehta M, Tinetti M, Perrelli E, et al. Diagnostic accuracy of criteria for urinary tract infection in a cohort of nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1072-7.
10. Juthani-Mehta M, Quagliarello V, Perrelli E, et al. Clinical features to identify UTI in nursing homes residents: a cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:963-70.
11. Scottish Antimicrobial Prescribing Group [www.scottishmedicines.org.uk/SAPG/](http://www.scottishmedicines.org.uk/SAPG/)
12. Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G, et al. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract* 2002;52(482):729-34.
13. Knotterus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, et al. Women with symptoms of uncomplicated urinary tract infection are often willing to delay antibiotic treatment. *BMC Fam Pract* 2013;14:71.
14. Van Pinxteren B, Knottnerus BJ, Geerlings SE, et al. NHG-Standaard Urineweginfecties (derde herziening). *Huisarts Wet* 2013;56(6):270-80.
15. SIGN. Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. A national clinical guideline. July 2012 [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
16. Hessen MT. In the Clinic: Clostridium difficile Infection. *Ann Intern Med* 2010;153:ITC4-1-ITC4-16.
17. Velghe A, Vogelaers D. Multiresistente micro-organismen in thuisvervangende instellingen. *Tijdschr Geneesk* 2007;63:169-73.
18. Paterson JM, Mamdani MM, MannoM, et al. Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a population-based study. *CMAJ* 2012 DOI:10.1503/cmaj.11823.
19. Ho JMW, Juurlink DN. Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole. *CMAJ* 2011;183:1851-8.
20. Antoniou T, Gomes T, Mamdani MM et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced hyperkalaemia in elderly patients receiving spironolactone: nested case-control study. *BMJ* 2011;343:d5228.
21. LRP. Nitrofurantoin et infections urinaires : pas en usage prolongé, rarement en curatif. *Rev Prescrire* 2012;32(345):511-2 – AMM modifiée en 2014.
22. McKinnell JA, Stollenwerk NS, Jung CW, Miller LG. Nitrofurantoin compares favorably to recommended agents as empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in a decision and cost analysis. *Mayo Clin Proc* 2011;86(6):480-8).
23. Ferraro G, Ambrosi G, Bucci L et al. Fosfomicin trometamol versus norfloxacin in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infections of the elderly. *Chemotherapy* 1990;36(Suppl 1):46-9.
24. Jardin A. A general practitioner multicenter study: fosfomicin trometamol single dose versus pipemidic acid multiple dose. *Infection* 1990;18(Suppl 2):89-93.
25. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togias AG, et al. Fosfomicin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1862-77.
26. Knotterus BJ, Grigoryan L, Geerlings SE, et al. Comparative effectiveness of antibiotics for uncomplicated urinary tract infections : Network meta-analysis of randomized trials. *Fam Pract* 2013 ;29 :659-70.

27. Wang CH, Fang CC, Chen NC, et al. Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations. *Arch Intern Med* 2012;172:988-96.
28. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub5.
29. Caljouw M, van den Hout W, Putter H, et al. Effectiveness of Cranberry Capsules to Prevent Urinary Tract Infections in Vulnerable Older Persons: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial in Long-Term Care Facilities. *J Am Geriatr Soc* 62:103–110, 2014.
30. Beerepoot MA, Ter Riet G, Nys S, et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections : a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2012;172:704-12.
31. DTB. Prevention of recurrent urinary tract infections in women. *DTB* 2013;51(6):69-74.
32. Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC). Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire. Edition 2008. <http://www.health.belgium.be/eportal/Myhealth/Care/Properuse/Antibiotics/index>
33. Redactie WZC Formularium. Infecties in WZC. *Geneesmiddelenbrief* 2011;18:21-32. [http://www.farmaka.be/nl/geneesmiddelenbrief/2011\\_09\\_infecties.pdf](http://www.farmaka.be/nl/geneesmiddelenbrief/2011_09_infecties.pdf)
34. Lutters M, Vogt-Ferrier NB. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD001535.
35. Drekonja DM, Rector TS, Cutting A, et al. Urinary tract infection in male veterans. Treatment patterns and outcomes. *JAMA Intern Med* 2013;173:62-8.
36. Sen A. Recurrent cystitis in non-pregnant women. *BMJ Clinical Evidence* 2008;07:801. Search date April 2007. <http://clinicalevidence.bmj.com>
37. Latour K, Catry B, Broex E, et al ; on behalf of the European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project Group. Indications for antimicrobial prescribing in European nursing homes : results from a point prevalence survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:937-44.
38. Teunissen D. Oestrogenen voor preventie van recidiverende urineweginfecties bij postmenopauzale vrouwen. *Huisarts Wet* 2008;51:513-14.
39. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD005131. DOI:10.1002/14651858.CD005131.pub2
40. Van Haaren K, Visser H, Van Vliet S et al. NHG Standaard Urineweginfecties Huisarts Wet 2005:341-52. [http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k\\_richtlijnen/k\\_nhgstandaarden/Samenvattingskaartje-NHGStandaard/M05\\_svk.htm](http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/Samenvattingskaartje-NHGStandaard/M05_svk.htm)).
41. Rodhe N, Mölstad S, Englund L, Svärdsudd K. Asymptomatic bacteriuria in a population of elderly residents living in a community setting: prevalence, characteristics and associated factors. *Fam Pract* 2006;23:303-7.
42. 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.
43. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older woman. A clinical review. *JAMA* 2014;311(8):844-54.
44. Sandberg T, Skoog G, Bornefalk Hermansson A, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomized, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380:484-90.
45. National Institute for Health and Clinical Excellence. Infection: prevention and control of healthcare-associated infections in primary and community care. *NICE Clinical Guideline* CG139. March 2012. <http://guidance.nice.org.uk/CG139/Guidance/pdf/English>.
46. Nicolle LE, SHEA Long-term-care committee. Urinary tract infections in long-term care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:167-75 – SIGN 2012.
47. Marschall J, Carpenter CR, Fowler S, et al. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections after removal of urinary catheter: meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f3147.
48. Pickard R, Lam T, MacLennan G, et al. Antimicrobial catheters for reduction of symptomatic urinary tract infection in adults requiring short-term catheterisation in hospital : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1927-35.