

Potentiële risicofactoren voor urineweginfecties na verwijdering van een tijdelijke blaaskatheter bij gehospitaliseerde patiënten

A.E. Gerards ^{a*}, S.L. Verweij ^b, B.L. Herpers ^c, W.H. van Houtum ^d, J.P. Bruin ^e en R.T.M. van der Hoeven ^b

^a Ziekenhuisapotheker in opleiding, Stichting Apotheek der Haarlemse Ziekenhuizen, Haarlem.

^b Ziekenhuisapotheker, Stichting Apotheek der Haarlemse Ziekenhuizen, Haarlem.

^c Arts-microbioloog, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Kennemerland, Haarlem.

^d Internist, Spaarne Ziekenhuis, Hoofddorp.

^e Wetenschapscoördinator, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Kennemerland, Haarlem.

* Thans: Apotheek Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.
Correspondentie: a.e.gerards@amc.nl.

KERNPUNTEN

- Onderzocht is welke factoren bijdragen aan het risico op urineweginfecties na verwijdering van een blaaskatheter.
- Na verwijdering van een blaaskatheter treden urineweginfecties op in 5% van de gevallen.
- Antibiotica beschermen tegen urineweginfecties.

Inleiding

Het inbrengen van een blaaskatheter vergroot de kans op een urineweginfectie. Zulke infecties dragen voor 40% bij aan ziekenhuisopnamegerelateerde infecties [1]. Een blaaskatheter vormt een toegangspoort voor micro-organismen en onderbreekt de uitstroom van bacteriën middels natuurlijke mictie. De prevalentie van bacteriurie is 3-7% per katheterdag [2]. Bij 15% van de patiënten met bacteriurie ontstaat een symptomatische urineweginfectie binnen 48 uur na het verwijderen van een blaaskatheter [3]. Het effect van antibioticaprofylaxe bij het verwijderen van een blaaskatheter op urineweginfecties is aangetoond, maar het *number needed to treat* (NNT) om een urineweginfectie te voorkomen is relatief hoog: 6 tot 24 [3-5]. Onnodige antibioticumprofylaxe is ongewenst vanwege het risico op antibioticumresistentie, op groei van resistente bacteriën in de blaas en op verhoogde kosten voor de gezondheidszorg. Verlaging van het NNT voor antibioticumprofylaxe bij katheterverwijdering is mogelijk door selectie van patiënten met een hoog risico op urineweginfecties na kathetergebruik. Risicofactoren voor urineweginfecties na het verwijderen van een blaaskatheter zijn echter niet onderzocht. Het doel van dit onderzoek is het vaststellen van risicofactoren voor symptomatische urineweginfecties na verwijdering van een tijdelijke invasieve blaaskatheter bij gehospitaliseerde patiënten. Als potentiële risicofactoren worden getoetst: bacteriurie, comor-

ABSTRACT

Potential risk factors for urinary tract infections after the removal of temporary indwelling urinary tract catheters in hospitalized patients

OBJECTIVE

To investigate bacteriuria, comorbidity, hospital department, use of immunosuppressants and antibiotic use as potential risk factors for symptomatic urinary tract infections (UTIs) after the removal of a temporary indwelling urinary tract catheter. The use of a urinary tract catheter increases the chance of UTIs.

DESIGN AND METHODS

This prospective cohort study was conducted in the Spaarne Hospital in the Netherlands. The occurrence of a symptomatic UTI was determined seven days after the removal of the catheter. Bacteriuria was determined in a urine sample of the first miction after catheter removal. The other potential risk factors were derived from the electronic patient registration.

RESULTS

128 patients were included in this study. A symptomatic UTI was diagnosed in 5% of the patients. Antibiotic use resulted in a significant difference in the occurrence of UTIs with an odds ratio of 0.11. The other potential risk factors that were tested in this study demonstrated no significant differences.

CONCLUSION

Use of antibiotics at the removal of a urinary tract catheter seems to prevent urinary tract infections after the removal of the catheter. Bacteriuria, comorbidity, hospital department and use of immunosuppressants demonstrated no significant differences. These findings have to be confirmed in a larger study which should allow multivariate analysis of the results.

Gerards AE, Verweij SL, Herpers BL, van Houtum WH, Bruin JP, van der Hoeven RTM. Potentiële risicofactoren voor urineweginfecties na verwijdering van een tijdelijke blaaskatheter bij gehospitaliseerde patiënten. PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:a1314.

biditeit, opnameafdeling, gebruik van immunosuppressiva en gebruik van antibiotica rondom katheterverwijdering.

Methoden

Deze prospectieve cohortstudie is uitgevoerd in het Spaarne Ziekenhuis in Hoofddorp. Na toestemming van de Adviescommissie Lokale Uitvoerbaarheid van het Spaarne Ziekenhuis, is de studie gestart op de afdelingen cardiologie, chirurgie, interne geneeskunde en orthopedie. Volwassen klinische patiënten met een tijdelijke transurethrale katheter zijn na tekenen voor *informed*

consent geïnccludeerd in het onderzoek. Er waren geen andere in- of exclusiecriteria voor deelname aan dit onderzoek.

Zeven dagen na het verwijderen van de katheter werd de aanwezigheid van een symptomatische urineweginfectie bij de proefpersoon nagevraagd. De diagnose van een urineweginfectie werd door een arts bevestigd.

Bacteriurie is bepaald in een *midstream*-urinemonster van de eerste mictie na verwijdering van de blaaskatheter volgens standaard microbiologische laboratoriumtechnieken. Bacteriurie is in drie categorieën ingedeeld:

- geen bacteriurie: $< 10^3$ kolonievormende eenheden (KVE)/ml;
- matige bacteriurie: 10^3 - 10^5 KVE/ml;
- significante bacteriurie: $> 10^5$ KVE/ml.

Het gebruik van antibiotica en immunosuppressiva op de dag van katheterverwijdering en de dag ervoor is nagegaan in de elektronische toedienregistratie. Als maat voor de ernst van comorbiditeit is de Charlson-index bepaald [6].

Het streven was 100 proefpersonen te includeren. Dit was gebaseerd op 20 proefpersonen per risicofactor. Er is getoetst op statistisch significante effecten van vijf potentiële risicofactoren op het ontstaan van urineweginfecties met gebruik van univariabele logistische regressie. De toetsen zijn uitgevoerd met PASW Statistics 18 (SPSS).

Resultaten

In december 2011 en januari 2012 zijn 128 patiënten geïnccludeerd. 18 proefpersonen zijn uitgevallen met als belangrijkste reden het terugplaatsen van een blaaskatheter ($n = 5$) of ontslag met een blaaskatheter ($n = 8$). In tabel 1 zijn de karakteristieken van de 110 overgebleven proefpersonen weergegeven.

Bij 5 van de 110 proefpersonen (5%) werd de diagnose urineweginfectie gesteld door een arts en werd behandeling met antibiotica gestart.

Van de 110 patiënten gebruikten 92 (84%) antibiotica rondom katheterverwijdering, waarvan 84% cefazoline betrof. Dit resulteerde in een significant verschil met een *odds ratio* van 0,11 (tabel 2). 8 proefpersonen (7%) gebruikten immunosuppressiva rondom de katheterverwijdering; de *odds ratio* was 3,5 (niet significant) (tabel 2). De Charlson-index varieerde van 0 tot 7 met een mediaan van 1; de *odds ratio* was 0,82 (niet significant) (tabel 2).

Bij 83 patiënten is een urinekweek ingezet. Het ontbreken van urinemonsters werd grotendeels veroorzaakt door het vergeten van de afname door de verpleegkundige (voor de verpleegkundige was het afnemen van urine geen routinehandeling, maar was het een extra handeling in het kader van deze studie), deels door ontlasting bij de urine en deels doordat de patiënt moeite had met urineren. Van de gekweekte urinemonsters toonde 48% geen bacteriurie, 45% matige bacteriurie en 6% significante bacteriurie. De geïsoleerde micro-organismen waren voornamelijk *Escherichia coli* (6/28), *Enterococcus faecalis* (6/28) en *Proteus mirabilis* (4/28). Omdat de proefpersonen met een urineweginfectie allen tot de categorie 'matige bacteriurie' behoorden, kon er geen *odds ratio* bepaald worden.

De opnameafdeling was voor 78% van de proefpersonen orthopedie, voor 11% chirurgie, voor 9% interne geneeskunde en voor 2% cardiologie. De *odds ratio*, berekend ten opzichte van de afdeling

TABEL 1

Patiëntkarakteristieken ($n = 110$)

Urineweginfectie	Nee*	Ja*	P
Leeftijd in jaren	70 (42-92)	78 (62-92)	0,09
Geslacht			0,67
- man	33 (31%)	2 (40%)	
- vrouw	72 (69%)	3 (60%)	
Indicatie katheter			0,25
- operatie	94 (90%)	4 (80%)	
- urineretentie	6 (6%)	1 (20%)	
- overig†	5 (5%)	0 (0%)	
Duur katheterisatie (dagen)	1 (1-17)	4 (1-7)	0,25

* Aantal patiënten (%) of mediaan (spreiding).

† 'Overige' indicaties zijn niet meegenomen in de berekening van de P-waarde.

interne geneeskunde, is 5,30 voor de afdeling chirurgie en 0,63 voor de afdeling orthopedie. Deze *odds ratios* zijn niet significant. De afdeling cardiologie is niet meegenomen in de analyse omdat bij geen van de daar opgenomen proefpersonen een urineweginfectie is ontstaan (tabel 2).

De patiëntkarakteristieken indicatie, leeftijd, geslacht en duur van katheterisatie leverden geen substantiële bijdragen aan de *odds ratios* van de risicofactoren (resultaten niet weergegeven).

Beschouwing

In dit prospectieve onderzoek bij een gevarieerde patiëntenpopulatie beschermt antibioticagebruik significant tegen urineweginfecties na verwijdering van een tijdelijke blaaskatheter, op basis van univariabele logistische regressie. Verblijf op de afdeling chirurgie (in vergelijking met interne geneeskunde), gebruik van immunosuppressiva en bacteriurie lijken urineweginfecties te bevorderen. Verblijf op de afdeling orthopedie (in vergelijking met interne geneeskunde) en een hoge Charlson-index lijken een gunstige invloed te hebben op het ontstaan van urineweginfecties. Deze bevindingen konden echter niet significant worden aangetoond.

Dit onderzoek was te klein van opzet om multivariabele analyse toe te passen. Hierdoor kon geen correctie plaatsvinden voor mogelijke *confounders* zoals vrouwelijk geslacht, leeftijd en duur van de katheterisatie. De resultaten dienen daarom zeer voorzichtig geïnterpreteerd te worden en moeten bevestigd worden in onderzoek met grotere aantallen patiënten.

Het gevonden aantal urineweginfecties is laag in vergelijking met studies van Harding e.a., van Pfefferkorn e.a. en van Wazait e.a., waar percentages van 13 tot 22 werden gevonden, en is vergelijkbaar met een studie van Van Hees e.a., waar een percentage van 3 werd gevonden [3, 4, 7, 8]. De getallen in deze studies zijn echter gebaseerd op proefpersonen die geen antibiotica gebruiken rondom de katheterverwijdering. Mogelijk is de incidentie van urineweginfecties na katheterisatie de afgelopen jaren afgenomen

TABEL 2

Potentiële risicofactoren en hun effect op het ontstaan van urineweginfecties

Risicofactor	Urineweginfectie*		Odds ratio	BI95
	nee	ja		
Antibioticum (n = 110)			0,11	0,02-0,72
- ja	90 (86%)	2 (40%)		
- nee	15 (14%)	3 (60%)		
Immunosuppressivum (n = 110)			3,50	0,34-35,67
- ja	7 (7%)	1 (20%)		
- nee	98 (93%)	4 (80%)		
Charlson-index (n = 110)	1 (0-7)	2 (0-4)	0,80	0,50-1,34
Bacteriurie (n = 83)			†	
- geen	41 (51%)	0 (0%)		
- matig	34 (43%)	3 (100%)		
- significant	5 (6%)	0 (0%)		
Afdeling (n = 110)				
- interne geneeskunde (referentie)	9 (9%)	1 (20%)		
- chirurgie	10 (10%)	2 (40%)	5,30	0,43-65,21
- orthopedie	84 (80%)	2 (40%)	0,63	0,48-8,20
- cardiologie	2 (2%)	0 (0%)	†	

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval.

* Aantal patiënten (%) of mediaan (spreiding).

† Berekening odds ratio niet mogelijk.

door verbeterde protocollering rondom toepassing van blaaskatheters en de afnemende gebruiksduur van blaaskatheters. Ook kan deze lage incidentie verklaard worden door verschillen in de patiëntenpopulatie. Door de lage incidentie van urineweginfecties kon er alleen een univariabele analyse uitgevoerd worden.

Opvallend in onze studie is het hoge percentage antibioticumgebruik (84%) rondom de katheterverwijdering. In Nederland wordt antibioticumprofylaxe rondom katheterverwijdering niet geadviseerd [9]. Cefazoline wordt echter standaard toegepast als antibioticumprofylaxe bij operaties in het Spaarne Ziekenhuis. Bij de orthopedische patiënten viel deze profylactische behandeling meestal in de periode tot één dag voor verwijdering van de blaaskatheter, die als meetmoment voor antibioticumgebruik is gekozen. Cefazoline is niet werkzaam tegen *Enterococcus faecalis*, een van de micro-organismen die vaak teruggevonden werden in de urinekweken.

Van de patiënten die uitgevallen zijn in het onderzoek, is niet bekend of ze een urineweginfectie hebben ontwikkeld. De uitgevallen patiënten zijn mogelijk vatbaarder voor urineweginfecties door het herplaatsen van een katheter en een langere toepassingsduur van de katheter.

De studiepopulatie werd gedomineerd door orthopedische patiënten met een lage Charlson-index en ook de duur van de katheterisatie is kort, met een mediaan van één dag. Deze orthopedische patiëntengroep is goed aanspreekbaar en lichamelijk niet ziek. De ziekere patiënten met een blaaskatheter waren veelal delirant en daardoor niet te includeren of ze vielen uit tijdens de studie.

Hierdoor is de studiepopulatie onvoldoende representatief voor de groep ziekenhuispatiënten met een tijdelijke blaaskatheter. Om een beter beeld te krijgen van de patiënten met blaaskatheters op de interne en cardiologische afdelingen is een vervolgstudie nodig. De conclusie van dit onderzoek is dat antibioticumgebruik lijkt te beschermen tegen het ontstaan van urineweginfecties binnen zeven dagen na verwijdering van een invasieve urinewegkatheter die kortdurend toegepast is. De overige onderzochte risicofactoren (bacteriurie, Charlson-index, immunosuppressivagebruik en opnameafdeling) hebben bij deze patiëntenpopulatie geen significant aantoonbaar effect op het ontstaan van een urineweginfectie. Deze resultaten moeten echter bevestigd worden in een onderzoek met meer proefpersonen en met een multivariabele analyse. Op basis van dit onderzoek is het voorsnog niet mogelijk patiëntengroepen te selecteren die in aanmerking komen voor antibioticumprofylaxe rondom katheterverwijdering.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van A.E. Gerards.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

LITERATUUR

- 1 Bouza E, San Juan R, Muñoz P, Voss A, Kluytmans J; Co-operative Group of the European Study Group on Nosocomial Infections. A European perspective on nosocomial urinary tract infections II. Report on incidence, clinical characteristics and outcome (ESGNI-004 study). European Study Group on Nosocomial Infection. Clin Microbiol Infect. 2001 okt;7(10): 532-42.

- 2 Niël-Weise BS, van den Broek PJ. Antibiotic policies for short-term catheter bladder drainage in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 jul 20;(3):CD005428.
- 3 Harding GK, Nicolle LE, Ronald AR, et al. How long should catheter-acquired urinary tract infection in women be treated? A randomized controlled study. *Ann Intern Med.* 1991 mei 1;114(9):713-9.
- 4 Pfefferkorn U, Lea S, Moldenhauer J, Peterli R, von Flüe M, Ackermann C. Antibiotic prophylaxis at urinary catheter removal prevents urinary tract infections: a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2009 apr;249(4):573-5.
- 5 Pinochet R, Nogueira L, Cronin AM, et al. Role of short-term antibiotic therapy at the moment of catheter removal after laparoscopic radical prostatectomy. *Urol Int.* 2010;85(4):415-20.
- 6 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
- 7 Wazait HD, Patel HR, van der Meulen JH, et al. A pilot randomized double-blind placebo-controlled trial on the use of antibiotics on urinary catheter removal to reduce the rate of urinary tract infection: the pitfalls of ciprofloxacin. *BJU Int.* 2004 nov;94(7):1048-50.
- 8 van Hees BC, Vijverberg PL, Hoorntje LE, Wiltink EH, Go PM, Tersmette M. Single-dose antibiotic prophylaxis for urinary catheter removal does not reduce the risk of urinary tract infection in surgical patients: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin Microbiol Infect.* 2011 jul;17(7):1091-4.
- 9 Richtlijn Bacteriële urineweginfecties bij adolescenten en volwassenen. Etiologie, diagnostiek, behandeling en profylaxe. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Urologie: 2009.

CE-MS-analyse van eiwitten

Wen Liem

Sinds de introductie in 1987 is capillaire elektroforese in combinatie met massaspectrometrie (CE-MS) een steeds belangrijker techniek geworden voor de analyse van eiwitten. In de literatuur zijn vele verbeteringen en toepassingen gerapporteerd. Haselberg e.a. beschrijven de ontwikkelingen die zijn gepubliceerd tussen juni 2010 en juni 2012.

CE-MS met *electrospray ionisation* (CE-ESI-MS) wordt het meest gebruikt. Deze methode wordt nog steeds verbeterd. De meeste onderzoeken richten zich op de toepassing, die met name ligt bij het karakteriseren van biofarmaceutica en bij de analyse van eiwitten in biologische monsters. Met name de eerste toepassing heeft meer aandacht gekregen doordat de farmaceutische industrie steeds meer die richting op gaat. Aangezien de belangrijke biofarmaceutica gebaseerd zijn op antilichamen, zal het onderzoek zich hier steeds meer op richten.

CE-MS met *matrix-assisted laser desorption ionisation* (CE-MALDI-MS) en met *inductively coupled plasma* (CE-ICP-MS) worden volwas-

sen en ook hier komt de focus steeds meer te liggen op de toepassing van deze technieken. Een interessante ontwikkeling is het koppelen van capillaire gelelektroforese (CGE) aan MALDI-MS. CGE is een standaard methode bij de kwaliteitscontrole van eiwitten in de biofarmaceutische industrie. Met behulp van MS kan meer detailinformatie over de eiwitten worden verkregen.

CE-MS is een belangrijke techniek en levert veel belangrijke informatie over de identiteit en zuiverheid van eiwitten, inclusief modificaties en degradatie. Vergeleken met LC-MS is CE-MS geschikter voor het scheiden van vergelijkbare eiwitten of complexe eiwitmengsels.

Haselberg R, de Jong GJ, Somsen GW. CE-MS for the analysis of intact proteins 2010-2012. *Electrophoresis.* 2013 jan;34(1):99-112.

Liem W. CE-MS-analyse van eiwitten. *PW Wetenschappelijk Platform.* 2013;7:e1308.