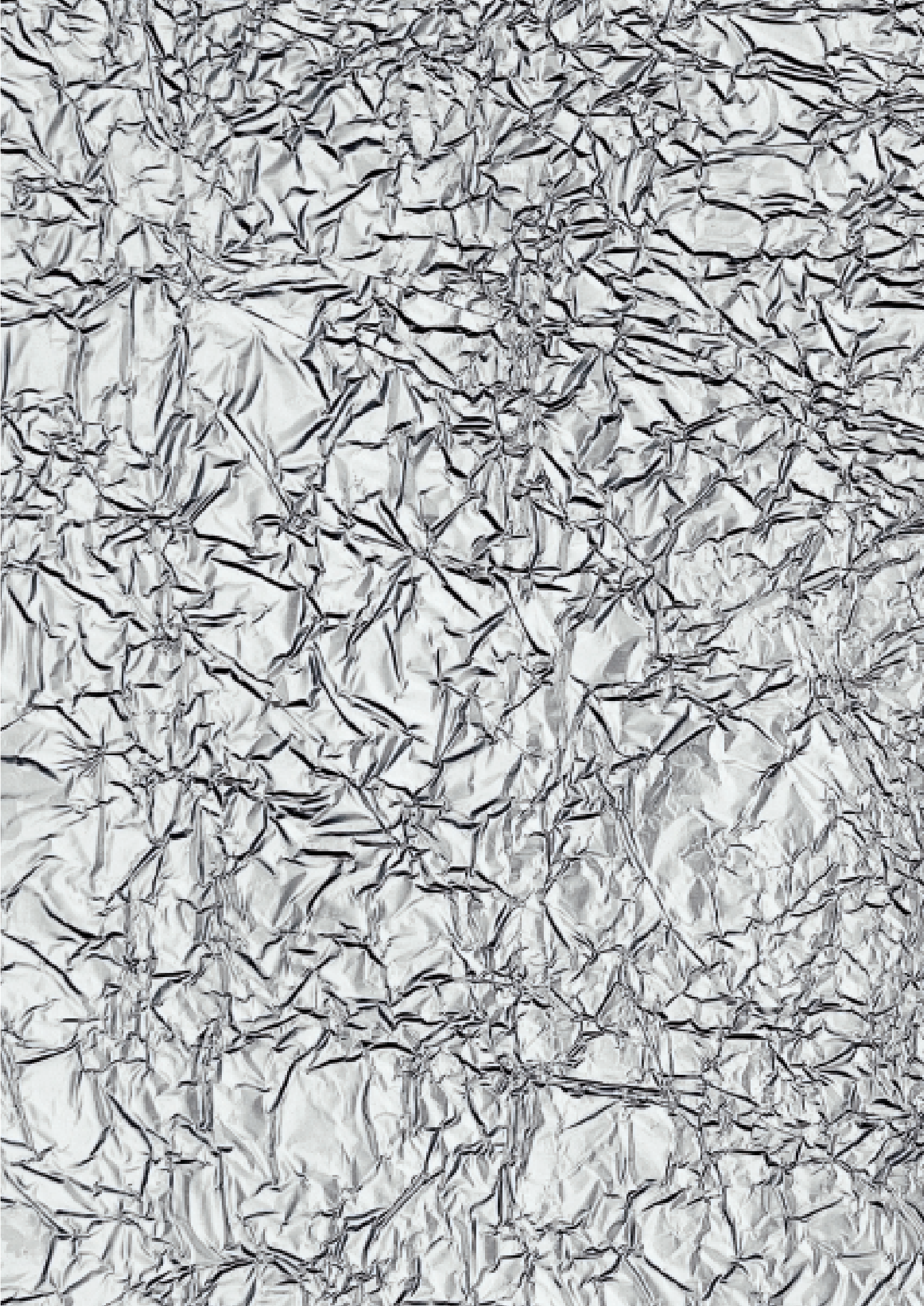




Een nationale klinische richtlijn

Antibiotische
behandeling
van acute
community-acquired
pyelonefritis bij
immunocompetente
gehospitaliseerde
volwassenen.





Inhoudstafel

Voorwoord	p. 2
1. Inleiding	p. 3
2. Beschrijving van het Ontwikkelingsproject	p. 3
3. Epidemiologie	p. 4
4. Doelstellingen	p. 5
5. Literatuuroverzicht	p. 6
6. Conclusies	p. 12
7. Richtlijnontwikkelingsgroep en mogelijk conflict of interest	p. 14
BIJLAGEN	p. 17
Evidence tables	p. 18
Checklists critical appraisal	p. 25
Referenties	p. 29
Aanvullende referenties	p. 31
Richtlijnen, niveau van bewijskracht en aanbevelingsgraden	p. 34
Commissie voor de coördinatie van het antibioticabeleid Rijksadministratief Centrum, Vesaliusgebouw, V 534 Pachecolaan 19 bus 5 1010 Brussel Fax: 02 210 47 91 E-mail: BAPCOC@health.fgov.be	

Voorwoord

De Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (Bestuur van de Gezondheidszorgen), opgericht bij KB van 26 april 1999, heeft de eer u de eerste nationale klinische richtlijn “Antibiotische behandeling van acute community-acquired pyelonefritis bij immunocompetente gehospitaliseerde volwassenen” ter beschikking te stellen. Deze richtlijn wordt u aangeboden onder vorm van een brochure met de volledige tekst en een leaflet met een samenvatting van de richtlijn.

Deze klinische praktijkrichtlijn kadert in de opdrachten van de Commissie ter bevordering van een doelmatig en geschikt gebruik van antimicrobiële geneesmiddelen en de bestrijding van het toenemend probleem van antibioticaresistentie.

De werkgroep ziekenhuisgeneeskunde van de Commissie heeft als één van zijn prioritaire taken gesteld praktijkrichtlijnen te ontwikkelen voor infectieuze aandoeningen bij gehospitaliseerde patiënten, aangepast aan de Belgische epidemiologie en ecologie.

Hiertoe werden wetenschappelijk medewerkers aangesteld die voor de ontwikkeling van deze praktijkrichtlijnen gebruikt maakten van de evidence-based guideline development methode. De methodologische kwaliteit van de praktijkrichtlijn werd gevalideerd door CEBAM (Center for Evidence-Based Medicine (Belgian Branch of the Cochrane Collaboration)).

Een bijzondere dank gaat uit naar de leden van ontwikkelingsgroep die hun wetenschappelijke en klinische expertise ten dienste stelden en aldus een essentiële bijdrage leverden aan het tot stand komen van de richtlijn, aangepast aan de Belgische situatie. Ook de laboratoria, vermeld in de tekst, die hun microbiologiegegevens ter beschikking stelden, worden hiervoor bedankt.

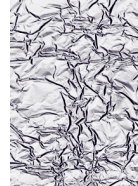
De analyse van gegevens voor acute pyelonefritis bij de patiënt zonder belangrijke co-morbiditeit in de gekoppelde Minimale Financiële Gegevens – Minimale Klinische Gegevens databanken leerde dat er een grote variabiliteit in medische praktijkvoering bestond voor wat betreft antibiotica-behandeling voor deze indicatie. De doelstelling van deze praktijkrichtlijn is bij te dragen tot een verbetering van het antibiotica-gebruik ; het voorkomen van resistentie door een overmatig en onjuiste toediening, alsook het gebruik van de nieuwe en breed-spectrum antibiotica te beperken. Uiteraard kan een praktijkrichtlijn nooit de klinische beoordeling door een arts vervangen. De uiteindelijke beslissing om een bepaalde behandeling te kiezen ligt bij de arts, rekening houdend met de specifieke kenmerken en diagnoses van de patiënt. De auteurs hopen dat deze Evidence-Based praktijkrichtlijn onderwerp zal zijn van een klinisch – wetenschappelijke discussie in het ziekenhuis en dat de implementatie ervan een leidraad mag zijn voor de optimalisatie van de medische praktijk inzake antibiotica-gebruik.



C. DECOSTER
Voorzitter Commissie voor de Coördinatie



Prof. Dr. W. PEETERMANS
Voorzitter werkgroep ziekenhuisgeneeskunde



1. Inleiding

Het is geenszins de bedoeling dat dit rapport letterlijk opgevolgd wordt of als standaardbehandeling gebruikt wordt voor elke individuele patiënt. Standaarden zijn gebaseerd op alle beschikbare klinische gegevens en kunnen veranderen naar gelang de wetenschappelijke kennis en technologie evolueren. Deze aanbevelingen mogen enkel als een richtlijn beschouwd worden. Het navolgen van richtlijnen garandeert niet bij elke patiënt een succesvol resultaat. Bovendien mogen ze niet vooropgesteld worden als de enige geschikte behandeling en andere aanvaardbare behandelingen uitsluiten die hetzelfde resultaat nastreven. De uiteindelijke beslissing om een bepaalde klinische procedure of behandelingsschema te volgen ligt bij de arts, rekening houdend met de klinische gegevens van de patiënt en met de beschikbare diagnostische middelen en behandelingsmogelijkheden.

Men mag verwachten dat deze richtlijn overgenomen wordt na lokale discussie in de eigen klinische staf of de daartoe bevoegde comités in het ziekenhuis. Indien een plaatselijke richtlijn significant afwijkt van de nationale richtlijn kan dit gedocumenteerd worden en dienen de redenen voor de afwijkingen duidelijk beschreven te worden. Het is ten zeerste aanbevolen om afwijkingen van de (plaatselijke) richtlijn te documenteren in het patiëntendossier op het ogenblik dat de relevante beslissing genomen wordt.

Op eenvoudige vraag zal het kopiëren van deze richtlijn met het oog op de ontwikkeling van een lokale richtlijn toegestaan worden (BAPCOC@health.fgov.be).

Datum van uitgave: 1/8/2002

Datum laatste substantiële aanpassing: 10/09/2001

Datum laatste kleine aanpassing: 31/12/2001

Contactadres:

Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid Voedselketen en Leefmilieu (voorheen Ministerie van Sociale Zaken, Volksgezondheid en Leefmilieu)

Commissie voor de coördinatie van het antibioticabeleid

Rijksadministratief Centrum, Vesaliusgebouw, V 534

Pachecolaan 19 bus 5

1010 Brussel

Fax: 02 210 47 91

E-mail: BAPCOC@health.fgov.be

2. Beschrijving van het ontwikkelingsproject

Dit ontwikkelingsproject voor klinische richtlijnen heeft als doel artsen te helpen bij het nemen van beslissingen omtrent de meest gepaste en doeltreffende behandeling voor hun patiënten. Om te vermijden dat deze richtlijn onderhevig is aan bias en de huidige medische kennis niet weerspiegelt, zijn de aanbevelingen gebaseerd op een systematische review van de literatuur en niet alleen op een consensus van experts. Voor dit specifieke onderwerp, antibiotica behandeling, is eveneens een microbiologische studie van de antibioticaresistentie uitgevoerd.

In principe werd de methode voor de ontwikkeling van evidence-based richtlijnen van het Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (zie <http://www.sign.ac.uk>) gevolgd. Enkele aanpassingen waren nodig om de SIGN methodologie aan te passen aan de Belgische situatie. Het initiële literatuuroverzicht is voorbereid door de twee managers van het ontwikkelingsproject aangezien de meeste leden van de ontwikkelingsgroep nog onvoldoende vertrouwd waren met het ontwikkelen van eviden-

ce-based richtlijnen. Van de verschillende rondes om tot de uiteindelijke consensus over de richtlijn te komen, werden enkel voor de eerste en de laatste ronde een vergadering georganiseerd. De andere etappes gebeurden via e-mail, waarbij ieder lid commentaar kon geven of aanpassingen voorstellen. Dit rapport is opgesteld volgens de aanvaarde validiteitscriteria voor klinische praktijkrichtlijnen en is gebaseerd op de principes van het *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation in Europe (AGREE)* instrument.



Deze richtlijn is extern gevalideerd door externe klinische experts en door experts in de methodologie van richtlijnontwikkeling. (via het Belgian Center of Evidence-Based Medicine CEBAM; voor een gedetailleerde beschrijving van de methodologie, zie www.cebam.be).

Een open vergadering vond plaats op 15 december 2001 (17e nationaal symposium BVIKM/SBIMC). De resultaten van de aldaar uitgevoerde voting over de verschillende aanbevelingen van deze richtlijn zijn ter inzage op : www.health.fgov.be/vesalius

Deze richtlijn dient opnieuw geëvalueerd worden over 2 tot 4 jaar indien er nieuwe wetenschappelijke gegevens beschikbaar zijn. Ondertussen is alle correspondentie welkom op (BAPCOP@health.fgov.be).

3. Epidemiologie

Onder de urineweginfecties is acute pyelonefritis de voornaamste oorzaak van ernstige morbiditeit en van hospitalisatie. In de Verenigde Staten zijn er jaarlijks ten minste 100.000 hospitalisaties omwille van acute pyelonefritis. In België worden jaarlijks ongeveer 2500-3000 volwassenen met acute community-acquired pyelonefritis gehospitaliseerd (schatting op basis van de Minimale Klinische en Financiële Gegevens van de Belgische ziekenhuizen MKG/MFG - RCM/RFM). Het is tevens één van de belangrijkste oorzaken van Gram-negatieve bacteriëmie en -sepsis.

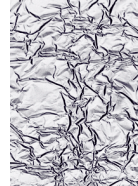
De meest kwetsbare groep voor pyelonefritis zijn jonge, seksueel actieve vrouwen. Urineweginfecties bij vrouwen verlopen meestal onverwikkeld en zijn zelden geassocieerd met anatomische abnormaliteiten.

Tijdens de zwangerschap horen urineweginfecties bij de meest voorkomende gezondheidsproblemen. Pyelonefritis wordt bij 2-4% van de zwangeren gediagnosticeerd. Pyelonefritis tijdens de zwangerschap kan leiden tot het vroegtijdig breken van de vliezen, preterm arbeid en -bevalling, klinische of subklinische chorioamnionitis, postpartum koorts bij de moeder en infectie van de neonatus.

In de internationale literatuur is *E. coli* de verwekker bij meer dan 90% van alle onverwikkelde gevallen van acute pyelonefritis; *Proteus* sp. en *Klebsiella* sp. staan in voor de meeste anderen. Minder frequente organismen zijn enterococci, *S. saprophyticus*, en zeldzaam een β -hemolytische streptococcus van groep B.

Over de microbiologie van pyelonefritis zijn er in België geen specifieke data beschikbaar. Als onderdeel van het ontwikkelingsproject van deze richtlijn, hebben talrijke Belgische laboratoria de gegevens van alle ambulante urineculturen van patiënten met een significante bacteriurie ($\geq 100000/\text{ml}$) ter beschikking gesteld. Meer details over dit Belgisch overzicht vindt U op www.health.fgov.be/vesalius/antibiotics.

Deze epidemiologische gegevens werden weliswaar wat op een prospectieve manier en volgens een in elk laboratorium homogene methodologie verkregen, doch zijn van groot belang om de conclusies uit de literatuur aan te passen rekening houdende met de Belgische epidemiologie.



Een analyse gebaseerd op de MKG/MFG - RCM/RFM gegevens (1996) van de medische behandeling van acute pyelonefritis in de Belgische ziekenhuizen toonde een belangrijke variabiliteit inzake gebruikte antibiotica, waarvan sommigen ongeschikt en niet in overeenstemming met de aanbevelingen die op dat ogenblik bestonden (een afzonderlijk rapport van de Technische Cel/ Cellule Technique is in ontwikkeling). Herhaalde analyses volgens deze methode zal toelaten om de implementatie van de klinische richtlijnen in de ziekenhuizen op te volgen.

4. Doelstellingen

De voornaamste doelstelling van dit project is het ontwikkelen van evidence-based klinische praktijkrichtlijnen voor het gebruik van antibiotica in de ziekenhuizen. De implementatie van deze richtlijnen zou het ontstaan van antibioticaresistentie moeten voorkomen of beperken, en zou het overmatig gebruik, het onjuist gebruik en het gebruik van nieuwe antibiotica wanneer de bestaande antibiotica nog steeds effectief zijn, moeten verminderen.

Deze richtlijn geeft een antwoord op de volgende klinische vraag: Wat is de meest geschikte antibiotische behandeling voor volwassen patiënten met acute pyelonefritis?

Volwassen immunocompetente, niet-zwangere vrouwen zijn de grootste doelgroep voor de richtlijn, aangezien seksueel actieve jonge vrouwen disproportioneel meest getroffen worden en aangezien het merendeel van de literatuur zich toespitst op vrouwen met pyelonefritis. Er worden ook richtlijnen geformuleerd voor eerder zeldzame subgroepen, zoals mannen - zonder prostatitis of urologische obstructieve aandoeningen - en voor zwangeren. Het spreekt voor zich dat voor deze minder vaak gediagnosticeerde entiteiten minder literatuurgegevens beschikbaar zijn.

Deze richtlijn richt zich tot alle ziekenhuisartsen die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met acute pyelonefritis, en dit zowel bij gehospitaliseerde als ambulante patiënten (spoedgevallendienst, daghospitaal). De multidisciplinaire ontwikkelingsgroep, met leden van zowel universitaire als van niet-universitaire ziekenhuizen, bestaat uit specialisten in de urologie, nefrologie, inwendige geneeskunde en spoedgevallen, verloskunde, infectiologie en microbiologie (zie lijst achteraan onder de titel *Ontwikkelingsgroep*).

Alhoewel de in deze richtlijn voorgestelde therapieën en de behandelingsduur soms goedkoper uitvallen dan sommige gangbare regimes, was het hoofddoel het identificeren van de meest effectieve behandeling en het voorkomen van recidief. De implementatie van de antibioticaregimes in deze richtlijn leidt dan ook niet noodzakelijk tot substantiële kostenimplicaties op korte termijn. Nochtans, het correcte gebruik van de richtlijn is een hulpmiddel om recidieven te voorkomen en om latere infecties met resistente kiemen te vermijden, en leidt dus mogelijk wel tot kostenbesparingen.

Deze richtlijn is van toepassing op patiënten in België, vermits in het ontwikkelingsproces er rekening werd gehouden met de resultaten van het microbiologisch overzicht van de Belgische resistentiepatronen in de urineculturen van ambulante patiënten.

5. Literatuuroverzicht

CRITERIA OM IN AANMERKING TE KOMEN VOOR DIT OVERZICHT

Type studies

De evaluatie van de literatuur over antibacteriële therapie voor acute pyelonefritis is gebaseerd op bestaande evidence-based richtlijnen, op de resultaten van meta-analyses en systematische reviews, of op gerandomiseerde en gecontroleerde vergelijkende studies met voldoende statistische power. Voor sommige antibiotica die nooit in gerandomiseerde, gecontroleerde studies geëvalueerd werden, werden andere types van studies gebruikt. Zij worden gekenmerkt door een lager niveau van bewijskracht en leiden tot een lagere graad van aanbeveling.

Exclusiecriteria: Studies werden uitgesloten indien er geen duidelijke beschrijving was van de klinische presentatie van pyelonefritis of indien er geen gedetailleerde beschrijving was van de studiepopulatie, bijvoorbeeld indien zwangeren of kinderen jonger dan 15 jaar niet te onderscheiden waren. Studies met in totaal of in elke groep van de uiteindelijke analyse - indien de conclusie bereikt na vergelijking van deze groepen het hoofdonderwerp is - minder dan 20 patiënten, of studies waarin patiënten met verwikkelde urineweginfecties (anatomische abnormaliteiten, hydro-ureteronefrose, urinaire katheter, of niertransplantatie) niet duidelijk konden geïdentificeerd worden, werden met uiterste voorzichtigheid bekeken.

Periode:

Voor vrouwen: 1980-2000

Voor mannen: 1980-2000

Zwangeren: 1980-2000

Type deelnemers

- Patiënten met 'acute pyelonefritis', 'nierinfectie', 'urineweginfectie met koorts' of 'koorts en lendenpijn' (tenderness).
- Geen voorgeschiedenis van urologische afwijkingen (de mogelijke aanwezigheid van onderliggende afwijkingen van de urinewegen is niet altijd gekend bij een eerste opstoot van acute pyelonefritis; zie ook 'exclusiecriteria' en 'evidence table'). De definitie van een verwikkelde versus een onverwikkelde urineweginfectie is verschillend en in sommige studies onduidelijk. Diabetes was geen exclusie criterium, maar werd, zo mogelijk, als dusdanig benoemd in de evidence table.
- Labo: positieve urinecultuur; de meerderheid van de studies gebruikte eveneens pyurie als criterium.

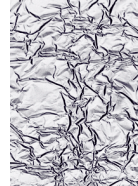
Type interventie

Antibiotische behandeling. De gegevens vermelden de soort antibiotica, de dosis, de duur en de wijze van toediening.

Type van outcome

Primair: verdwijnen van koorts en andere symptomen, eradicatie van de bacteriurie.

Secundair: nevenwerkingen, terugkerende bacteriurie, resistentie aan antibiotica, nood aan aanpassing van de antibiotica.



Bij zwangeren waren de bijkomende criteria: incidentie van preterm bevalling, vroegtijdig scheuren van de vliezen, en zo mogelijk opname op een intensieve neonatale dienst.

ZOEKSTRATEGIE VOOR DE IDENTIFICATIE VAN DE STUDIES

1. Bestaande richtlijnen:

Door het gebruik van verschillende zoekmachines op het Internet en van Medline werden de volgende richtlijnen over de behandeling van pyelonefritis weerhouden:

- IDSA (on-line: <http://www.idsociety.org/pg/toc.htm> issue practice guidelines)
- John Hopkins University (<http://www.hopkins-id.edu/>)
- French consensus on antibiotherapy of urinary tract infections.
- Nederlands Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Richtlijnen voor de behandeling van urineweginfecties.

2. PubMed search (Medline) / Grateful Med (Medline, Healthstar):

Zowel de originele termen (primary terms) als de aanverwante MeSH's (Medical Subject Headings) werden apart opgezocht. Volgende limieten werden gebruikt om het zoekdomein af te bakenen:

- **Voor vrouwen:**
pyelonephritis/therapy[MESH]; 1980 to 2000; female.
- **Voor mannen:**
pyelonephritis/therapy[MESH]; 1980 to 2000; male.
- **Voor zwangeren:**
pregnancy[MESH] AND pyelonephritis/therapy[MESH], 1980 to 2000.
Voor al deze onderwerpen werd apart gezocht per type publicatie: *meta-analysis*;
randomised controlled trial; *clinical trial*; *review*; *practice guideline*.

3. Cochrane Library / Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE) / Controlled Clinical Trials (CCT) register

In al deze databanken werd gezocht met het onderwerp: *pyelonefritis*.

METHODE VAN DE REVIEW

Aan de hand van de hierboven vermelde zoekstrategie werden artikels weerhouden uit PubMed (Grateful Med als controle), the Cochrane Library, DARE en CCT. Om de relevante artikels op te sporen werden eerst de abstracts van alle artikels gelezen. Studies die reeds weerhouden werden in een hogere categorie (bvb. een gerandomiseerde, gecontroleerde studie (RCT), welke reeds vertegenwoordigd is in een geselecteerde meta-analyse, of een klinische studie die tevens een RCT is), werden niet meer weerhouden op het laagste niveau. De meerderheid van geschrapte studies in alle categorieën handelden over reflux-pyelonefritis bij kinderen.

Het opzoekwerk gebeurde onafhankelijk door de beide managers van de ontwikkelingsgroep en konden worden nagekeken door de leden van de groep. De geselecteerde publicaties werden kritisch beoordeeld aan de hand van checklists (bijlage). De gevalideerde studies zijn verzameld en samengevat in evidence tables (bijlage). De GDG managers bereidden deze instrumenten voor en legden ze voor aan de leden van de ontwikkelingsgroep die ze kritisch analyseerden en aanpasten in de verschillende rondes van het ontwikkelingsproces.

BESCHRIJVING VAN DE STUDIES

1. Meta-analyses, randomised controlled trials (RCT) en guidelines

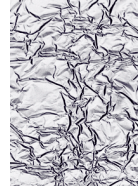
Voor VROUWEN:

In bijna alle weerhouden studies bestaat de populatie uitsluitend uit vrouwen. Sommige studies handelen over beide geslachten, met echter steeds een minderheid aan mannen. De IDSA gebruikte een meta-analytische benadering om hun richtlijnen voor de behandeling van onverwikkelde acute pyelonefritis bij vrouwen ([Warren](#)) te ontwikkelen. In deze meta-analyse vindt men uiteindelijk slechts vier gerandomiseerde studies die aan hun criteria voldeden ([Jernelius](#), [Johnson](#), [Stamm](#) en [Ode](#)). De studie van [Ode](#), die ampicilline in een normale en hoge dosis vergelijkt bij een beperkt aantal patiënten, werd weerhouden omdat deze de verhoogde kans op recidief aantoonde na ampicilline therapie en dit in beide groepen. De IDSA guidelines bevelen fluoroquinolones of co-trimoxazole aan met een behandelingsduur van 14 dagen. Deze optie verdient de voorkeur boven ampicilline, waarbij er meer resistentie en recidieven optreden.

Er werden met onze methodologie geen bijkomende gerandomiseerde studies gevonden die de IDSA conclusies zouden wijzigen. We vonden wel nog drie andere RCT's van voor 1997: de ene studie toont aan dat, voor perorale therapie, beta-lactam antibiotica ondergeschikt zijn aan fluoroquinolones ([Sandberg Englund](#)) voor wat betreft snelle eradicaatie en het aantal recidieven. Resistente stammen werden uitgesloten in deze studie. De andere studie suggereert dat het associëren van tobramycine aan een cefalosporine het behandelingsresultaat niet beïnvloedt ([Sandberg Alestig](#)). Nochtans kan de conclusie van de auteur sterk bekritiseerd worden omwille van het lage aantal bacteriëmiën in de cefalosporinegroep (zonder tobra) en het grote aantal recidieven (meer dan 50%) zowel op korte als lange termijn. Een hoge eenmalige dosis gentamycine, gevolgd door ciprofloxacin per os, is vergelijkbaar en niet meer toxisch dan een standaard regime met meerdere dosissen gentamycine en een switch naar ciprofloxacin per os ([Bailey1](#)). Ook in andere studies werd een hoger recidiefpercentage aangetoond bij het gebruik van b-lactam antibiotica, zelfs wanneer de kiemen gevoelig waren ([Stamm](#) en [Ode](#), maar niet [Johnson](#)).

De doeltreffendheid van fluoroquinolones werd ook aangetoond in de studies van [Mouton](#) en [Bailey2](#). Beide studies moeten met enige voorzichtigheid bekeken worden en werden niet opgenomen in de evidence tabel: De multicentrische studie van [Mouton](#) was underpowered aangezien een onaanvaardbaar aantal patiënten uit follow up verdwenen en slechts 10 en 15 patiënten in elke groep na 1 maand konden geëvalueerd worden. De studie van [Bailey2](#) includeerde slechts 14 respectievelijk 15 patiënten in elke arm, waarvan dan nog 6 patiënten met urinewegabnormaliteiten.

In de literatuur na 1997 werden nog 3 meer recente RCT's gevonden. De eerste studie toonde aan dat bij ambulante patiënten (spoedgevallenopname met ambulante follow-up) een behandeling met ciprofloxacin gedurende 7 dagen een betere bacteriologische en klinische genezing geeft dan co-trimoxazole gedurende 14 dagen ([Talan](#)). Dit werd toegeschreven aan een hoog percentage co-trimoxazole resistentie. Er werd geen vergelijking gemaakt tussen 7 dagen en 14 dagen behandeling met ciprofloxacin. De andere studie ([Mombelli](#)) concludeerde dat perorale en intraveneuze toediening van ciprofloxacin als empirische behandeling even doeltreffend zijn. In deze studie vermeld men 2% ciprofloxacin-resistente stammen versus 33% voor ampicilline en 12% voor co-trimoxazole. De studie van [Richard](#), waarbij levofloxacin met ciprofloxacin vergeleken wordt, toonde een hoog percentage eradicaatie zowel op korte (respectievelijk 95% en 94%) als op lange termijn (respectievelijk 92% en 88%). Vermeldenswaardig is dat tijdens het ontwikkelen van deze richtlijn, een studie gepubliceerd werd die aantoonde dat het toevoegen van een dosis tobramycine aan ciprofloxacin per os geen voordeel biedt



(Le Conte).

De richtlijnen, beschikbaar op de John Hopkins website, zijn gebaseerd op de IDSA richtlijnen. De richtlijnen van de Franse consensus conferentie (Humbert), die in hun conclusies nochtans weinig afwijken, zijn niet gebaseerd op een systematisch literatuuroverzicht. De Nederlandse richtlijnen (CBO), samengesteld door een panel van experts, gebruikten ook geen evidence-based methodologie en de relevante literatuur wordt niet geciteerd.

Eén studie die de behandelingsduur onderzocht, werd niet weerhouden omdat verschillende antibiotica gebruikt werden zonder enige stratificatie (Gleckman). Sommige studies kwamen niet in aanmerking omdat ze antibiotica onderzochten die niet in België verkrijgbaar zijn (Hyslop, Stathakis, Bach, Moreno-Martinez, Cronberg). De studie van Hyslop is de enige beschikbare gerandomiseerde studie die de doeltreffendheid van een tweede generatie oraal cefalosporine analyseert. Het onmiddellijk bacteriologisch en klinisch genezingseffect waren vergelijkbaar tussen de groepen met loracarbef, met norfloxacin en met cefadroxil. Laattijdige klinische genezing was eveneens vergelijkbaar. Er werd geen statistische analyse gemaakt van de laattijdige bacteriologische eradicatie.

Er zijn geen literatuurgegevens die aantonen dat parenteraal gebruik van een antibioticum met een onnodig breed spectrum, zoals piperacilline-tazobactam, ticarcilline-clavulanaat of een derde generatie cefalosporine (Martin) een bijkomend voordeel bieden. Hun gebruik is tevens minder kosteneffectief en kan enkel gemotiveerd worden in de gerichte behandeling indien geen ander (oraal) alternatief voorhanden is volgens het antibiogram van de positieve urinecultuur.

Voor MANNEN:

Gegevens uit gecontroleerde studies bij mannen ontbreken, vermoedelijk omdat acute pyelonefritis bij mannen eerder zelden voorkomt. Sommige studies includeerden wel beide geslachten. Hun resultaten kunnen niet gebruikt worden om robuuste conclusies te formuleren voor mannen, vermits in de uiteindelijke analyse van deze studies telkens maar een gering aantal mannen voorkomt. In de studies waar mannen en verwikkelde urineweginfecties duidelijk geïdentificeerd werden (Mombelli, Johnson) is de doeltreffendheid van fluoroquinolones significant beter dan die van β -lactams, rekening houdend met eradicatie en recidieven.

Voor ZWANGEREN:

Een systematische Cochrane review over symptomatische urineweginfecties tijdens zwangerschap, zowel cystitis als pyelonefritis, is recent gepubliceerd. [Vazquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 3, 2001. Oxford: Update Software]. Voor deze richtlijn werden enkel de artikels over pyelonefritis geanalyseerd. Een Spaanstalige gerandomiseerde studie (Ovalle) werd niet geëvalueerd. Deze studie vergelijkt een eerste met tweede generatie cefalosporine, met een duidelijke voorkeur voor cefuroxime boven cefadrine. Er was geen verschil wat de onmiddellijke klinische respons betreft, noch wat de outcome bij de geboorte betreft, tussen patiënten behandeld met ampicilline plus gentamycine, met cefazoline of met ceftriaxone (Wing1). Een eenmalige dagelijkse dosis ceftriaxone is even doeltreffend als meerdere dosissen cefazoline (Sanchez-Ramos). Er zijn geen andere RCT's beschikbaar die andere antibiotica met elkaar vergelijken. De studie van Angel vond geen verschil tussen orale en intraveneuze therapie met eerste generatie cefalosporines, maar patiënten met bacteriëmie werden uitgesloten en de toewijzing voor de behandelingsgroepen is onduidelijk.

Twee studies concludeerden dat ambulante behandeling van pyelonefritis veilig en doeltreffend kan plaatsvinden bij geselecteerde zwangeren ([Millar](#), [Wing2](#)). In de studie van [Millar](#) bij 120 geselecteerde vrouwen die minder dan 24 weken zwanger waren, kregen ambulante patiënten ceftriaxone intramusculair als initiële therapie terwijl gehospitaliseerde zwangeren cefazoline kregen. Thuisverpleegkundigen bezochten de ambulante patiënten thuis voor de toediening van de parenterale antibiotica en evaluatie van de patiënten. De studie van [Wing2](#) vergelijkt intramurale met ambulante therapie bij 92 vrouwen, allen meer dan 24 weken zwanger. De ambulante patiënten werden pas na 24-48 uur ontslagen en kregen dezelfde therapie als de gehospitaliseerden (twee maal ceftriaxone IM, gevolgd door cefalexine per os). Ambulante behandeling tijdens het laatste trimester van de zwangerschap kan vermoedelijk maar beperkt toegepast worden: omwille van infectieuze complicaties premature contracties of andere medische redenen kon slechts 50% van de patiënten in deze studie op ambulante basis behandeld worden. Het nut van het verderzetten van de therapie, na een initiële intraveneuze toediening, met orale antibiotica wordt in vraag gesteld door [Brost](#). De meeste patiënten, uit lagere socio-economische klasse, kwamen weinig op controle en de compliance van de vrouwen in de groep van de orale antibiotica therapie in deze studie kan in twijfel getrokken worden.

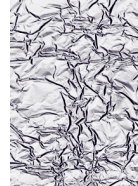
De resultaten van de studie van [Lenke](#) trekken de noodzaak van suppressieve therapie met nitrofurantoïne na een acute pyelonefritis in twijfel, ten minste bij die patiënten die regelmatig opgevolgd worden door middel van culturen. Nitrofurantoïne suppressie-therapie na behandeling van pyelonefritis bij Spaanse vrouwen, vaak zonder regelmatige controles, reduceerde wel het aantal positieve urineculturen, maar er kon geen verschil in outcome gerapporteerd worden ([Van Dorsten](#)). Deze laatste studie onderstreept het belang van een initieel correcte behandeling van pyelonefritis bij zwangeren, maar ze kan wel bekritiseerd worden omwille van de hoge drop-out (ongeveer 40%) en de onjuiste initiële behandeling tijdens de hospitalisatie (bij ongeveer een kwart werden de antibiotica niet aangepast ondanks een resistente kiem).

De auteurs willen benadrukken dat het belang van antibiotica behandeling bij asymptomatische bacteriurie bij zwangeren bewezen is, ook al valt dit buiten het onderwerp van deze richtlijn [voor een recente systematic review, zie [Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy \(Cochrane Review\)](#). In: *The Cochrane Library*, 3, 2001. Oxford: Update Software.]

2. Andere soorten studies

Ambulante therapie met switch naar orale antibiotica na stabilisatie blijkt veilig en doeltreffend te zijn bij goed geselecteerde patiënten ([Hooton](#); cohort studies & methodologische review). Uit een retrospectieve studie op basis van patiëntendossiers blijkt dat het gedurende een opname van 12 tot 24 u in een observatie-afdeling van een spoedgevallendienst evalueren van de respons op de initiële intraveneuze antibiotica toediening alvorens te beslissen tot ontslag of opname een veilige strategie te zijn ([Israel](#)).

Hoewel sommige reviews over antibioticabehandeling bij acute pyelonefritis de moeite waard zijn om te lezen, voldoet geen enkele ervan aan de maatstaven van een systematic review. De review van [Hooton](#) ([Hooton](#)) leunt sterk aan bij de bevindingen van de 2000 IDSA guidelines. Zijn co-auteur, [Stamm WE](#), was trouwens één van de auteurs van de IDSA guidelines. Vanuit fysiopathologisch standpunt geeft de traditionele therapie, ampicilline met gentamycine, een zeer brede dekking, maar het is niet meer als eerstelijns empirische behandeling te beschouwen omwille van de veel voorkomende ampicilline-resistentie (vooral bij *E. coli*) ([Johnson](#), [Warren](#)). Er werd tevens een toenemende resistentie tegen co-trimoxazole beschreven ([Gupta](#), [Talan](#)). In recente richtlijnen en RCT's wordt norfloxacin niet besproken, waarschijnlijk omdat de serum concentratie van dit oudere fluoroquinolone lager ligt dan dat van de nieuwere zoals ofloxacin, levofloxacin en ciprofloxacin, waardoor deze te verkiezen zijn



bij parenchymale infecties en bij patiënten die een duidelijk risico lopen op bacteriëmie (bij 10 tot 42% volgens de literatuur van de evidence table).

Gerandomiseerde vergelijkende studies met andere traditioneel gebruikte empirische antibiotica-regimes, zoals hoger vermeld, zijn niet beschikbaar voor amoxicilline/clavulanaat, tweede generatie cefalosporines, en voor temocilline. In vitro studies, waaronder sommige van Belgische auteurs, suggereren dat deze antibiotica een waardevol alternatief kunnen bieden. Er zijn slechts enkele kleine klinische studies over het parenteraal gebruik van temocilline bij urineweginfecties ([Kosmidis](#), [Asbach](#)), waaronder ook soms patiënten met pyelonefritis.

Er zijn maar weinig rapporten beschikbaar over tweede generatie cefalosporines: Eén RCT bij zwangere ([Ovalle](#)) vermeldt dat cefuroxime meer doeltreffend is dan cefadrine (78 vs 59%). Een andere RCT vergelijkt loracarbef (niet gecommmercialiseerd in België, [Hyslop](#)) met cefaclor en norfloxacin en toont een vergelijkbare onmiddellijke bacteriologische eradicatie (> 94%) terwijl laattijdige bacteriologische eradicatie 79.6% was voor loracarbef, 88% voor norfloxacin en 60% voor cefaclor. Gentry vergelijkt cefamandole in monotherapie of geassocieerd met een aminoside in een niet gerandomiseerde studie, waarbij de dosis en de duur van de behandeling variabel waren en dus niet kunnen geïnterpreteerd worden ([Gentry](#)). Al de andere artikels over derde generatie cefalosporines, oraal of intraveneus, toonden een snelle eradicatie aan, maar met een recidief bij 14 tot 20%.

Voor amoxicillin-clavulanaat zijn er nauwelijks studies. De weinige studies, meestal met een beperkt aantal patiënten, spitsen zich op de eerste toe op kinderen, en er zijn geen betrouwbare gegevens voorhanden over ambulante behandeling.

6. Conclusies

IMPLICATIES VOOR DE PRAKTIJK

De niveaus van bewegingskracht en aanbevelingsgraden zijn achteraan te vinden.

Voor VROUWEN (NIET-ZWANGER)

Empirische behandeling: De doeltreffendheid van fluoroquinolones voor empirische behandeling is aangetoond (1++, A). Orale therapie wordt aanbevolen bij patiënten zonder klinische tekens van ernstige sepsis¹ (1++, A). Eerste generatie fluoroquinolones (FQ1), zoals norfloxacin, zijn niet aan te raden omwille van hun lage serumconcentratie (4, D). De associatie van een aminoglycoside wordt niet aanbevolen in de afwezigheid van ernstige sepsis (1+, B) is. Co-trimoxazole, ampicilline en eerste generatie cefalosporines kunnen niet aangeraden worden als empirische therapie omwille van de hoge resistentiegraad in België.

Ambulante behandeling met orale fluoroquinolones is veilig in de afwezigheid van ernstige sepsis of nierinsufficiëntie of belangrijke co-morbiditeit, en als de patiënt in staat is om medicatie per os in te nemen (1+, B). In meer ernstige gevallen, waar initiele intraveneuze therapie nodig is, wordt, na 24-48 u en van zodra de symptomen en de koorts verdwenen zijn, een switch naar orale therapie aangeraden (2++, B).

Temocilline, amoxicilline/clavulanat en tweede generatie cefalosporines zijn door vele leden van de ontwikkelingsgroep erkend als waardevolle parenterale antibiotica voor de empirische behandeling van patiënten die initieel iv therapie nodig hebben (3, D). Dit wordt tevens ondersteund door de huidige resistentiegegevens van het Belgisch microbiologisch overzicht.

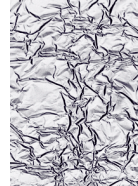
Er zijn geen gegevens beschikbaar over het nut van een aminoglycoside in associatie met één van deze molecules. Het associëren van een aminoglycoside zou daarom moeten voorbehouden blijven voor patiënten met ernstige sepsis (3,D).

Bij patiënten waar na 48-72 uur ambulante behandeling geen verbetering optreedt, moet de therapie gewijzigd worden naar een parenteraal fluoroquinolone of één van de alternatieven afhankelijk van de keuze van het initiële antibioticum en de resultaten van de urinecultuur (4,D).

Gerichte behandeling: Er wordt best steeds een urinecultuur inclusief antibiogram ingezet om zo snel mogelijk de empirische therapie aan te kunnen passen indien nodig.

De klinische en bacteriologische doeltreffendheid van fluoroquinolones (1+, A) en co-trimoxazole (1+, A) is significant beter dan die van β -lactams, voornamelijk door het hoge aantal recidieven in deze laatste groep voor gram-negatieven. Indien *Enterococcus sp.* gekweekt wordt, is ampicilline de aangewezen behandeling (3,D), alleen of in associatie met een aminoglycoside (in geval van ernstige sepsis of bacteriëmie) (3,D).

¹ Sepsis wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van tenminste twee van de volgende klinische symptomen: temperatuur minder dan 36°C of meer dan 38°C; pols sneller dan 90 bpm; ademhalingsfrequentie meer dan 20 per minuut of hyperventilatie met PaCO₂ minder dan 32 mm Hg; WBC minder dan 4000/mm³ of meer dan 12 000/mm³, of meer dan 10% immature polymorfonucleaire leukocyten. *Ernstige sepsis* is sepsis met orgaandysfunctie, hypotensie (systolische bloeddruk < 90 mm Hg of een vermindering van > 40 mm Hg t.o.v. baseline), of afwijkingen ten gevolge van hypoperfusie, zoals, maar niet gelimiteerd tot, lactatacidose, oligurie, of acute wijziging in de mentale toestand, hypoxemie (PaO₂<70 mmHg), oligurie (<0,5 mg/kg gedurende > 2 uur), overklaarde metabole of lactatacidose, coagulopathie (INR>1,2) of trombopenie (<100 000/mm³).



Behandelingsduur: Bij niet-zwangere vrouwen met een onverwikkelde pyelonefritis, zonder ernstige sepsis en zonder diabetes, zijn ten minste 7 dagen fluoroquinolones aangewezen (1+, B). In gevallen met ernstige sepsis, diabetes of voorafgaande behandeling met een ander antibioticum dan een fluoroquinolone, is een behandelingsduur van 14 dagen, maar niet langer, gerechtvaardigd (1++, A).

Voor MANNEN

Dezelfde antibiotica worden aanbevolen bij mannen (3, D). Merk de hoge graad van recidief op bij β -lactams in studies over beide geslachten waar de mannen wel konden onderscheiden worden, doch slechts een kleine minderheid vormden. Als standaard behandelingsduur wordt 2 weken aanbevolen, alhoewel er geen studies zijn die de juiste behandelingsduur bij mannen bepalen (4, D).

Voor ZWANGEREN

Rekening houdend met de categorieën van veiligheid van antimicrobiële middelen bij zwangeren van de Food and Drug Administration, zijn quinolones tegenaangewezen voor de behandeling van acute pyelonefritis bij zwangeren. Bij de cefalosporines zijn het parenterale cefazoline en ceftriaxone het meest bestudeerd als empirische behandeling in de literatuur (1+, A). Cefazoline is goedkoper en heeft een enger spectrum dan ceftriaxone. Nochtans tonen de resultaten van het microbiologisch overzicht dat eerste generatie cefalosporines minder geschikt zijn voor empirische behandeling. Verscheidene experts beschouwen parenterale toediening van cefuroxime of amoxicilline/clavulanaat als een waardevol en veilig alternatief (4, D). Gerichte therapie hangt af van het antibiogram en van de Food and Drug Administration antibiotica veiligheidsklassificatie voor zwangeren (zie Sanford guide of <http://www.fpnotebook.com/OB118.htm>).

Bij patiënten zonder ernstige sepsis, andere medische problemen of premature arbeid, is, totdat er klinische verbetering (verdwijnen van koorts gedurende 48 uur) optreedt, een korte ziekenhuisopname voor de initiële parenterale (iv of im) antibioticatoediening (zoals hoger vermeld) aan te raden, gevolgd door orale therapie ambulant (2+, C). Rekening houdende met de resultaten van de urinecultuur en het antibiogram, wordt oraal cefuroxime (2+, C) of oraal amoxicilline/clavulanaat (4, D) aanbevolen als ambulante gerichte antibioticatherapie en dit voor een totale duur van 14 dagen (2+, C). Bij verder gevorderde zwangerschappen (> 24 weken), zullen slechts weinig vrouwen kandidaat zijn voor ambulante behandeling.

Er is geen duidelijk bewijs dat het voorschrijven van suppressieve therapie met nitrofuranen nuttig is na een pyelonefritis (1+, B). Daarentegen wordt een regelmatige opvolging en onmiddellijke behandeling van recidiverende of persisterende, zelfs asymptomatische, urineweginfectie wel aanbevolen (2+, C).

Dosering: Er zijn geen gerandomiseerde studies die verschillende dosissen vergelijken.

De gebruikte doseringen zijn:

ciprofloxacin oraal 250-500 mg bid, intraveneus 200-400 mg bid,

levofloxacin oraal of intraveneus 250-500 mg éénmaal per dag,

ofloxacin oraal of intraveneus 200-400 mg bid,

co-trimoxazole oraal of intraveneus 160/800 mg bid,

temocilline intraveneus 1g bid,

cefuroxime oraal 500 mg bid, intraveneus 0,75-1.5 g tid

amoxicilline/clavulanaat oraal 500 mg tid, intraveneus 1g qid

amoxicilline 500mg tid-qid, ampicilline intraveneus 1g qid

De hogere dosissen worden niet ondersteund door vergelijkende studies, maar worden toch aangeraaden door enkele van de experts van de ontwikkelingsgroep (4, D).

Dosering bij zwangeren:

cefazoline intraveneus 1g tid/qid

cefuroxime intraveneus 0,75 g - 1,5 g tid

ceftriaxone intraveneus/intramusculair 1g bid de eerste 24 uur daarna 1g éénmaal per dag

amoxicilline/clavulanaat 1g qid

eerste generatie cefalosporine oraal 500 mg tid/qid

7. Richtlijnontwikkelingsgroep en mogelijk conflict of interest

De managers van de ontwikkelingsgroep:

B. Delaere: geen

D. Ramaekers: geen

Leden van de multidisciplinaire ontwikkelingsgroep

Ameye F. (urologie, St. Lucas Gent): geen

Boel I. (nefrologie,): geen

Boelaert J. (nefrologie, AZ St. Jan Brugge): geen

De Groote P. (urologie, Clin. Europe, Brussels): geen

De Ridder D. (urologie, UZ Leuven): geen

Donders G. (verloskunde & gynecologie, H.H. Tienen & UZ Leuven): geen

Firre E. (inwendige geneeskunde en nefrologie, CHR Citadelle Liège): geen

Hubinont C. gynéco-obstétrique UCL: geen

Jadoul M.: geen

Machiels E.: geen

Peetermans W. (infectiologie, UZ Leuven): geen

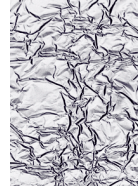
Struelens M.: geen

Van Wijngaerden E. (infectiologie, UZ Leuven): geen

Vandercam B. (Cliniques Universitaires Saint-Luc – Infectiologie - Bruxelles): geen

Verschraegen G. (Laboratorium voor bacteriologie en virologie, UZ Gent): geen

De vorderingen van dit ontwikkelingsproces werden gesuperviseerd door de Coördinatiecommissie Antibioticabeleid / Commission de coordination de la politique antibiotique. Noch deze commissie, noch de overheid hebben de inhoud van deze aanbevelingen beïnvloed.

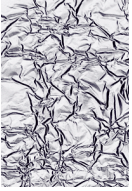


Met dank aan

De laboratoria die hun gegevens over de resistentiepatronen van de urinekulturen ter beschikking stelden:

O.L.V. Ziekenhuis, Dr. De Beenhouwer, Aalst
Regionaal Ziekenhuis St. Trudo, Apr. Biol. Gabriels, Sint Truiden
Sted. O.L.V. Ziekenhuis, Dr. Denef, Mechelen
Somed, Dr. Lens, Heist op den Berg
Imeldaziekenhuis, Dr. Van Noyen, Bonheiden
Med. Instituut St. Augustinus, Apr. Biol. Verschaeren, Wilrijk
A.Z. Sint Maarten, Dr. Vermaelen, Mechelen
Auroraziekenhuis, Dr. Meuleman, Oudenaarde
A.Z. Maria Middelaers, Dr. Francart, Sint Niklaas
Medisch Laboratorium Kempen, Dr. Vernelen, Vosselaar
MCH, Apr. Biol. Lontie, Leuven
St. Elisabeth Ziekenhuis, Dr. De Raedt, Turnhout
Virga Jesse Ziekenhuis, Dr. Magerman and Dr. Cartuyvels, Hasselt
ZOL, Dr. Coppens, Genk
CAZK Groeninghe, Dr. Colaert, Kortrijk
UZ Gent, Prof. Dr. Verschraegen
U.Z.A., Prof. Dr. Goossens, Edegem
A.Z. VUB, Prof. Dr. Lauwers, Brussel
U.Z., Prof. Dr. Verhaegen, Leuven
U.C.L. Mont-Godinne, Prof. Dr. Y. Glupczynski, Yvoir
U.C.L. Saint Luc, Dr. J. Gigi, Bruxelles
Clinique Saint Luc, Dr. Ph. Gillion, Bouge
Hôpital Jolimont, Dr. F. Meunier, Jolimont
Clinique Sainte-Elisabeth, Mr. D. Allemeers, Bruxelles
Clinique Saint Pierre, Dr. J. Wautelet, Ottignies
C.H.R. Mouscron, Dr. B. Van Bosterhaut, Mouscron
Hôpital A. Vésale, Dr. D. Govaerts, Charleroi
C.H.U. Liège, Prof. Dr. P. Demol, Liège
U.L.B. Erasme, Prof. Dr. M. Struelens, Bruxelles

De leden van het MKG/MFG - RCM/RFM project team van de Technische Cel over pyelonefritis:
Mertens I., Bossens M., Camberlain C.





BIJLAGEN

Evidence Table non-pregnant women

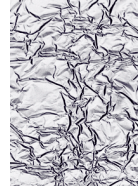
STUDY	METHODS	PARTICIPANTS	INTERVENTIONS	OUTCOMES	NOTES	ALLOCATION
Bailey 1996	Randomised comparative trial (Christchurch, New Zealand)	Of 53 enrolled patients (7 men), aged 18-70 years, with a clinical and laboratory diagnosis of pyelonephritis and requiring hospitalisation, 38 were included (diabetes was not excluded, 10% had a positive blood culture).	Single dose of gentamycin 10 mg/kg in slow iv bolus, followed 4 hours later by oral ciprofloxacin 250 mg bid for 5 days vs. a multiple dose regimen of gentamycin (start iv bolus of 2.5 mg/kg followed by a maintenance dose with switch to oral ciprofloxacin 250 mg bid upon clinical improvement for a total duration of 5 days.	A large single dose of gentamycin followed by oral ciprofloxacin was comparable in efficacy and no more toxic than a standard multiple dose regimen of gentamycin with a switch to oral ciprofloxacin. A single large dose of gentamycin was cheaper and more convenient to use.	At 7-10 days follow-up, only 1 patient relapsed in the multiple dose regimen. One patient in every treatment group had a reinfection.	Adequate
Jernelius 1988	Randomised, double blind comparative trial (Malmö, Sweden)	77 patients aged at least 15 years with clinical diagnosis of acute pyelonephritis, were enrolled and 61 (2:1 female:males ratio) were included in the final analysis (diabetes not excluded, 15% had a positive blood culture)	1 vs. 3 weeks treatment with pivampicillin plus pivmecillinam (fixed dose). I.v. treatment for usually 3-4 days with a maximum of 7 days	Both durations had clinical success in over 90% of patients.	High bacteriological recurrence rate (56% after 1 and 21% after 3 weeks)	Adequate
Johnson 1991	Randomised comparative trial conducted from February 1985 to January 1987 (Seattle & King-County, Washington)	85 adult women with symptoms of upper UTI were enrolled & included. (diabetes was not excluded, 12% had a positive blood culture)	Patients were randomised to ampicillin, 1g iv qid for 3 days, then 500 mg orally qid vs. TMP/SMZ, 160/800 mg bid for 3 days, then 160/800 mg orally bid. All patients received gentamycin initially (2-3 days). Total duration of therapy 14 days.	TMP/SMZ plus gentamycin or ampicillin plus gentamycin were equally effective, but there is a significant prevalence of resistance to ampicillin.	Antimicrobial resistance necessitated modifying therapy in 32% of the ampicillin group	Adequate



STUDY	METHODS	PARTICIPANTS	INTERVENTIONS	OUTCOMES	NOTES	ALLOCATION
Mombelli 1999	Randomised trial comparing oral with parenteral treatment (Locarno, Lugano, Bellinzona, Italy; Faudo, Switzerland)	163 enrolled patients with severe UTI, 66 women with clinical and bacteriological diagnosis of pyelonephritis were included. Diabetes was present in 21%. 42% had a positive blood culture. Patients with severe sepsis (organ dysfunction) were excluded.	Patients were randomised to ciprofloxacin 200 mg iv bid for a minimum of 72 hours or until the patient was afebrile for 24 hours, vs. ciprofloxacin orally 500 mg bid. Continuation on the oral regimen without specification of duration.	Oral ciprofloxacin was as effective as the intravenous regimen, even in patients with bacteremia.	Monitoring for relapse was not done. 98% of causative agents were sensitive and were suppressed in the urine in all cases (day 3-5).	Adequate
Ode 1980	Randomised comparative trial (Malmö, Sweden)	Of 75 enrolled patients with a clinical diagnosis of acute pyelonephritis, 34 were included (30 women). Possible inclusion of diabetics and the occurrence of positive blood cultures is not reported.	Patients were randomised to ampicillin 10g iv tid days 1-3 and 10g bid days 4-7 vs. ampicillin 2g iv qid days 1-3, on days 4-7 further iv therapy or pivampicillin orally 0.35 g tid, and oral therapy with pivampicillin in the same dose for 5 weeks.	Excessive doses of ampicillin during 1 week are not superior to normal doses (small sample size).	Recurrence rates were over 50%.	Inadequate
Richard 1998	Combined analysis of a randomised double blind comparative trial (levofloxacin vs. ciprofloxacin - multicenter study in US & Canada) and an open label comparative trial (levofloxacin vs. lomefloxacin - multicenter study in US).	186 adult female and male (10%) patients with a clinical and laboratory diagnosis of acute pyelonephritis were enrolled, of which 186 received levofloxacin, 58 ciprofloxacin and 39 lomefloxacin. Possible inclusion of diabetics and the occurrence of positive blood cultures is not reported.	Patients were randomised to levofloxacin 250 mg orally once daily for 10 days (either study), ciprofloxacin 500 mg orally bid for 10 days (study 1), or lomefloxacin 400 mg orally once daily for 14 days (study 2).	Levofloxacin was as effective (cure rate 92%) as ciprofloxacin (88%) and lomefloxacin (80%)	Bacteriological relapse rate was 13% for levofloxacin and 6.5% for ciprofloxacin & lomefloxacin	Adequate

Evidence Table non-pregnant women

STUDY	METHODS	PARTICIPANTS	INTERVENTIONS	OUTCOMES	NOTES	ALLOCATION
Sandberg, Alestig 1997	Randomised open comparative trial from March 1992 to July 1993 (Four hospitals in Sweden)	Of 73 enrolled women, aged at least 18 years, with a clinical diagnosis of pyelonephritis, 51 were included in the final efficacy analysis. (Diabetes or complicated UTI was no exclusion criterion, 22% had a positive blood culture)	Patients were randomised to cefotaxime iv 2g bid for 2 days alone, or in combination with tobramycin 160 mg once daily for 2 days, followed by cefadroxil orally 1g bid for 10 days	The addition of tobramycin during the first 2 days did not improve the efficacy of cefotaxime/cefadroxil.	High bacteriological recurrence rate (25 - 47%)	Adequate
Sandberg, Englund 1990	Randomised, double-blind comparative trial from March 1986 to July 1987 (Six hospitals in Sweden)	Of 197 enrolled patients, aged at least 15 years, with a clinical diagnosis of pyelonephritis, 140 were included (28 men). (Diabetes or complicated UTI was no exclusion criterion, 19% had a positive blood culture)	Patients were randomised to norfloxacin 400 mg orally bid for 14 days or cefadroxil 1 g orally bid for 14 days.	Norfloxacin was superior to cefadroxil, both in terms of short and long term clinical and bacteriological outcome and tolerance.	High relapse rates in patients treated with oral cephalosporin.	Adequate
Stamm 1987	Randomised comparative trial (Seattle)	Of 98 enrolled women with UTI, 38 were excluded, and 39 had a clinical diagnosis of (mild) acute pyelonephritis. (Diabetes was no exclusion criterion).	Patients were randomised to TMP/SMZ, 160/800 mg orally bid for 2 or 6 weeks, or ampicillin 500 mg orally qid for 2 or 6 weeks.	2 weeks therapy is as effective as 6 weeks (even lower recurrence rate with the shorter regimen)	Recurrences were more frequent with ampicillin than with TMP/SMZ (ampicillin resistant strains)	Adequate



STUDY	METHODS	PARTICIPANTS	INTERVENTIONS	OUTCOMES	NOTES	ALLOCATION
Talan 2000	Randomised, double-blind comparative trial conducted from October 1994 through January 1997	Of 378 enrolled premenopausal women aged at least 18 years with clinical diagnosis of acute uncomplicated pyelonephritis, 255 were included in the analysis. (Diabetics were excluded, 6% had a positive blood culture)	Patients were randomised to oral ciprofloxacin, 500 mg twice per day for 7 days (with or without an initial 400-mg intravenous dose) followed by placebo for 7 days vs trimethoprim-sulfamethoxazole, 160/800 mg twice per day for 14 days (with or without intravenous ceftriaxone, 1 g).	A 7-day ciprofloxacin regimen was associated with greater bacteriologic and clinical cure rates than a 14-day trimethoprim-sulfamethoxazole regimen, especially in patients infected with trimethoprim-sulfamethoxazole-resistant strains.	Bacteriological relapse was 16% for ciprofloxacin and 26% for TMP/SMZ. High prevalence of in vitro resistance to TMP/SMZ (18%).	Unclear
Warren 1999	Guidelines of IDSA based on a meta-analysis of prospective RCT's, completed in 1997, adult females with acute uncomplicated pyelonephritis.	Only 4 RCT's: Johnson 1991, Stamm 1987, Ode 1980, Jernelius 1988	Oral FQ or, if susceptible, TMP/SMZ for mild cases. Amoxicillin or amox/clav for gram+ bacterium. More severe cases treated with FQ iv, aminoglycoside w/wo ampicillin, or an extended-spectrum cephalosporin w/wo aminoglycoside. Upon improvement, switch to oral antibiotic.	Trimethoprim-sulfamethoxazole is preferred over ampicillin (resistance, relapse); 2 weeks of therapy is adequate	Not applicable	

Evidence Table pregnant women

STUDY	METHODS	PARTICIPANTS	INTERVENTIONS	OUTCOMES	NOTES	ALLOCATION
Angel 1990	Randomised comparative trial (Florida) from 07/87-12/89	Of 102 pregnant women with presumptive diagnosis of PN (symptoms of upper UTI + pyuria; exclusion: sepsis, preterm labor) 77 patients were included.	Oral therapy: 1g cephalixin initially, followed by 500 mg qid. Therapy altered to the sensitivity data. IV therapy: cephalothin 1g qid. IV therapy until clinical improvement, then oral (based upon sensitivity results) to complete a 14-day course. (worsened course after 72h= cefamandole 1g qid.) All patients with bacteremia excluded for the data analysis (n=13)	No significant outcomes differences, both effective. (bacteremic patients excluded from analysis) 3 therapy failures in each group.	75.2% <i>E. coli</i> 14.4% bacteremia 8.6% vs iv 11.9% (po/iv) (NS) of readmission for UTI	Questionable
Brost 1996	Randomised comparative trial (South Carolina) from 8/90 to 12/94	67 pregnant women with acute pyelonephritis	Treatment with IV antibiotics, determined by attending physician, for (at least) 48 h. 36 women then received oral nitrofurantoin 100mg qid for 10 d. 31 women received no further antibiotic therapy. Urine cultures at 2 and 6 weeks after discharge and at delivery.	Days IV antibiotics 4-5 days in both groups. No significant difference in readmission for PN prior to 2-week visit or in the number of positive urine cultures at 2 weeks.	Combination of reinfection endpoints 25% in the oral therapy group and 39% in the no oral therapy group. Drop-out rate 1/3 in both groups.	Questionable
Lenke 1983	Randomised comparative trial conducted from October 1979 to May 1981	Of 200 pregnant women with pyelonephritis that were enrolled prior to discharge, 167 were included in the final analysis.	Initial parenteral antibiotic therapy with switch to oral therapy for in total 10 days. Randomly assignment to nitrofurantoin 50 mg tid orally or control group (no pills).	No difference in pregnancy outcome. No difference in recurrence of pyelonephritis (7% in nitrofurantoin group, 8% in control group).	All symptomatic recurrences occurred in patients with poor clinical attendance or where gram - were not treated.	Unclear



STUDY	METHODS	PARTICIPANTS	INTERVENTIONS	OUTCOMES	NOTES	ALLOCATION
Millar 1995	Randomised comparative trial (Los Angeles) from 04/91-07/93	120 enrolled pregnant women earlier than 24wk's gestation with uncomplicated acute pyelonephritis, without sepsis.	<p>Outpatients: ceftriaxone 1g im and observed during 4-24h. A nurse evaluated the patient 18-36h after discharge and administered a second injection of 1g. Patients completed a 10 day course of oral cephalixin 500 mg qid. Evaluation by a nurse after 48-72h therapy.</p> <p>Inpatients: cefazolin 1g 3x/j until afebrile, after discharge a 10 day course of cephalixin.</p> <p>Evaluation 5-14d after completion of oral treatment. (nitrofurantoin if bacteriuria)</p>	<p>No significant outcomes differences, both effective.</p> <p>Requirement of therapy modification (gentamicin) because worsening of clinical picture or prolonged febrile course: 0 outpatients/6 inpatients (p<0.03)</p> <p>Sensitivity testing and bacteremia: poor predictive value for treatment failure (4/7 patients with resistant strains respond to cefazolin)</p>	<p><i>E. coli</i> 86%</p> <p>12% cefazolin resistant pathogens</p> <p>8 inpat./12% outpatient bacteremia (NS)</p> <p>19% bacteriuria at follow up, 5% PN</p>	Questionable
Sanchez-Ramos 1995	Double blind, randomised trial (Florida) from 10/90-12/92	Of 178 enrolled pregnant women with acute pyelonephritis.	<p>Ceftriaxone 1g im/d (n= 90) or cefazolin 2g/8h (n=88) until the patient was afebrile for at least 48h. once afebrile with complete clinical resolution, patients were discharged on a 10-day course of oral AB consistent with sensitivity testing.(mostly cephalixin or cephradrin) (Patient who failed to respond completely at 72h received iv gentamicin in addition.)</p> <p>Follow-up visit 1 week after discharge, surveillance until delivery and birth outcomes)</p>	<p>No significant outcomes differences.</p> <p>Lower total cost of AB therapy for ceftriaxone.</p>	<p>13.1 % bacteriuria at the follow-up visit (prevention prescribed). 5.7% of recurrent PN.</p> <p>2.7% pathogens resistant to cefazolin, 35% to ampicillin (67% <i>E. coli</i>)</p>	Adequate

Evidence Table non-pregnant women

STUDY	METHODS	PARTICIPANTS	INTERVENTIONS	OUTCOMES	NOTES	ALLOCATION
Van Dorsten 1987	Randomised comparative trial (Los Angeles) from 10/79-12/80	200 pregnant women with acute pyelonephritis of which 112 were compliant with the clinical appointments prior to delivery.	Initial IV antibiotic therapy, chosen by admitting physician (mostly ampi). After 24 h afebrile, change to equivalent oral therapy for 10 d. After discharge one group received nitrofurantoin 50 mg tid orally for the remainder of pregnancy (n=52 within 2 weeks). Control group did not (n=77 within 2 weeks). Follow-up visit after 1-2 weeks.	Less positive urine cultures in the group of appropriately treated patients with nitrofurantoin suppression (19% vs. 43%). No difference in positive cultures if initial antibiotic was inappropriate.	No recurrence of pyelonephritis in compliant patients. No information about other patients.	Adequate
Wing1 1998	Randomised comparative trial (California and Hawaii) from 10/94-05/97	Of 179 enrolled pregnant women earlier than 24 weeks' gestation with acute pyelonephritis	Ampicillin 2g/4h iv and gentamicin 1.75 mg/kg/8h (after an initial dose of 2 mg/kg) vs cefazolin iv 1g/8h (n=62) vs ceftriaxone 1g/12h im 24h (n=58) followed by cephalixin 500 mg/6h po. All subjects hospitalized until afebrile for 48h. At discharge, 10 d course of cephalixin and nitrofurantoin 100 mg /d until delivery and 6 weeks postpartum. Consultation 5-14d after completion of oral therapy; then surveillance in obstetric clinics. Birth outcomes assessed.	No difference regarding: time to defervescence, time to resolution of costovertebral tenderness, length of stay, prolonged febrile course and antibiotic change requirement and birth outcomes Hospitals acquisition costs for the AB : reduced by half if cefazoline or ceftriaxone.	5.2% of the 155 uropathogens resistant to cefazolin, 43% resistant to ampicillin.(76.5% <i>E. coli</i>) 5% recurrence of bacteriuria within the 2 weeks, 5% recurrence of PN.	Adequate
Wing2 1999	Randomised comparative trial (California and Hawaii) from 10/95 to 08/98	Of 92 enrolled pregnant women at more than 24 week's gestation with one or more symptoms of uncomplicated acute pyelonephritis without sepsis or preterm labor	All subjects received ceftriaxone im 1g 2x/d during 24h and had continuous tocodynamometry. Subsequently, switch to cephalixin 500 mg qid per oral for 10 days. Outpatients (n=46): discharge after 24h if they are stable and consultation at 48-72h. Inpatient (n=46): oral cephalixin until apyrexia for 48h, then discharge. Consultation 5-14d after therapy, then surveillance in obstetric clinics. (nitrofurantoin 100mg/d until delivery and 6 weeks postpartum). Birth outcomes were assessed.	In a selected group of subjects, outpatients treatment is as effective as conventional inpatient therapy (cure rates, recurrence bacteriuria and pyelonephritis, and birth outcomes). P<0.001 regarding completion of the protocol (more outpatients didn't complete the protocol)	73% <i>E. coli</i> 9.2% recidive of bacteriuria within the 2 weeks, 6.5% recurrence of PN. Type II error regarding difference in treatment failure and recurrence of bacteriuria	Adequate



Checklist Critical Appraisal of RCT's

Based on SIGN critical appraisal checklist

RCT of non-pregnant women

INTERNAL VALIDITY	Talan	Mombelli	Ode	Sandberg	Jernelius	Johnson	Sandeberg, Englund	Bailey	Bailey2	Stamm	Mouton	Richard
Appropriated and clear question	y	y	y	y	y	y	y	y	y	y	y	y, 2 studies
Randomised assignment	y	y	y	y	y	y	y	y	y	y	y	y
Adequate concealment method	+/-	y	No	y	y	y	y	y	y	?	y	No
Treatment and control group similar	y	y	?	No bacteremia ≠	y	Y	y	y	y	y	y	y
Subjects and investigators kept blind	y	No	No	No	Double blind	No	Double blind	No	No	No	No	1 rando 2 blind 1 rando open
Relevant outcomes measured in a standard reliable way	y	y	y	y	y	y	y	y	Y	y	y	y
Groups equally treated	y	y	y	y	y	y	y	y	Y	y	y	y
Percentage of patients recruited included in the analysis (>80%)	67% 68%	86%	80%	69%	79%	74%	71%	77%	79%	61%	74.6%	?
Subjects analysed in their randomly group	y	y	No ITT	No ITT	No ITT	No ITT	No ITT	No ITT	No ITT	No ITT	No ITT	No ITT
Results homogeneous between sites	+/-	probably y (rando OK)	NA	probably y (rando OK)	NA	probably y	probably y (rando OK)	NA	NA	y (2 sites)	probably (rando OK)	?
OVERALL ASSESSMENT												
How well was the study done to minimise bias	+/- Rando ?	OK	No ITT +/-	Bias in low rate of bacteremia in a group	OK	OK	OK	OK	OK	OK	To few patients at long term follow-up	?
What is the likely direction in which bias affect the study results			?	In favor of monotherapy							?	?
Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention	y	y	y	+/-	y	y	y	y	y	No, possibly under-powered for PN group	+/-	-
Are the results directly applicable to the patient group targeted	y	y	y	+/- if no suspicion of bacteremia	y	y	y	y	+/-	y	-	-

ITT = intention-to-treat analysis

NA = not applicable

DESCRIPTION OF THE STUDY	Talan	Mombelli	Ode	Sandberg	Jernelius	Johnson	Sandeberg-Englund	Bailey	Bailey2	Stamm	Mouton	Richard
What intervention evaluated	2 AB ≠	Cipro po/iv	High dose/normal dose ampi	+/- aminoside	1 or 3w therapy	Ampi/SXT	Norflox vs cefadroxil	1 vs multiple doses genta + cipro po	Cipro vs netil 5 d	TMP/SMZ or ampi 2 or 6 weeks	Lomeflox vs SXT	Levo vs cipro Levo vs lomeflox
What outcome measures used	Bacterial Clinical cure	Bacterial Clinical cure	Bacterial Clinical cure	Bacterial Clinical cure	Bacterial Clinical cure	Bacterial Clinical cure	Bacterial Clinical cure	Bacterial Clinical cure costs	Bacterial Clinical cure costs	Bacterial Clinical cure	Bacterial Clinical cure	Bacterial Clinical cure
How many patients participated	378/255	66 women	42/34	73/51	77/61	85/63	197/140	53/41	43/34	60/98	63/47	?
What was the scale and direction of the measured effect	Significant cipro	Equally effective	No advantage high dose	No advantage of combination	Significant For long treatment	Significant for SXT	Significant for norflox	Equally effective, less \$	Equally effective, C less \$	2w = 6w TMP/SMZ better than ampi (recurrence)	At least as effective	Equally effective
Is any statistical measure of uncertainty given	y	y	?	y	y	y	y	y	?	y	few	few
What are the characteristics of the study setting	Multicenter outpatients	Multicenter inpatients	1 center inpatients	Multicenter inpatients	1 center ? In and outpatients	Multicenter inpatients	Multicenter In/ outpatients	1 center inpatients	1 center inpatients	1 center, 2 sites outpatients	Multicenter Outpatients ?	Multicenter Outpatient ?
What are the characteristics of the study population	Cfr table	Cfr table	?	Cfr table	Cfr table	Cfr table	Cfr table	Cfr table	Cfr table	Cfr table	Cfr table	Cfr table
How many groups/sites are there in the study	25	4	1	4	1	2	4	1	1	2	13	31 29
Are there specific issues raised by this study	y	y	y	+/-	y	y	y	y	+/-	y	No	No
QUALITY SCORE	RCT with a very low risk of bias	RCT with a very low risk of bias	RCT with a low risk of bias	RCT with a risk of bias	RCT with a low risk of bias	RCT with a low risk of bias	RCT with a low risk of bias	RCT with a low risk of bias	RCT with a low risk of bias	RCT with a risk of bias	RCT with a risk of bias	RCT with a risk of bias



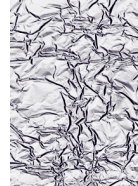
RCT of pregnant women

INTERNAL VALIDITY	Angel	Wing1	Sanchez-Ramos	Brost	Millar	Wing2	Van Dorsten	Lenke
Appropriated and clear question	y	y	y	y	y	y	y	y
Randomised assignment	y	y	y	y	y	y	y	y
Adequate concealment method	+/-	+/-	y	+/-	y	y	y	?
Treatment and control group similar	y	y	y	y	No	y	y	y
Subjects and investigators kept blind	No	No	Yes	No	No	No	No	No
Relevant outcomes measured in a standard reliable way	y	y	y	y	y	y	y	y
Groups equally treated	y	y	y	y	No	y	y	y
Percentage of patients recruited included in the analysis (>80%)	75%	92%	80%	75%	88%	100%	60%	83%
Subjects analysed in their randomly group	y	y	No ITT	y	y	No ITT	No ITT	y
Results homogeneous between sites	NA	unknown	NA	NA	NA	unclear	NA	NA
OVERALL ASSESSMENT								
How well was the study done to minimise bias	+/-	OK	No ITT	Compliance?	Different treatments	High dropout in outpatients	High dropout	+/- Rando?
What is the likely direction in which bias affect the study results	?		?	- for oral group	+ for outpatients	Type II error	Type II errors?	?
Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention	y	y	y	No	Unclear	Unclear	No	y
Are the results directly applicable to the patient group targeted	y	y	y	No	y	y	Unclear	No

ITT = intention-to-treat analysis

NA = not applicable

DISCRIPTION OF THE STUDY	Angel	Wing1	Sanchez-Ramos	Brost	Millar	Wing2	Van Dorsten	Lenke
What intervention evaluated	Oral vs iv	Ampi/genta vs. cefazolin vs. ceftriaxone	Single dose ceftriax vs. Multiple dose cefazolin	Follow-up oral therapy or not	Inpatients vs. outpatients	Inpatients vs. outpatients	Nitrofurantion suppressive therapy	Nitrofurantoin suppressive therapy
What outcome measures used	Bacterial Clinical cure	Bacterial Clinical cure	Bacterial Clinical cure	Bacterial Clinical cure	Bacterial Clinical cure	Bacterial Clinical cure	Bacterial cure	Bacterial Clinical cure
How many patients participated	90	179	178	67	120	92	120?	167
What was the scale and direction of the measured effect	No difference	Equally effective	Equally effective	No difference	No difference?	No difference	In favor of suppression?	No difference
Is any statistical measure of uncertainty given	y	y	y	y	y	y	y	y
What are the characteristics of the study setting	1 center inpatients	2 center inpatients	1 center inpatients	1 center outpatients	1 center in- & outpatients	2 centers? In and outpatients	1 center outpatients	1 center outpatients
What are the characteristics of the study population	Cfr table	Cfr table	Cfr. table	Cfr. table	Cfr table	Cfr table	Cfr. table	Cfr. table
How many groups/sites are there in the study	2	2	1	1	2	2?	4 subgroups?	2
Are there specific issues raised by this study	y	y	y	y	+/-	y	y	y
QUALITY SCORE	RCT with a low risk of bias	RCT with a very low risk of bias	RCT with a very low risk of bias	RCT with a risk of bias	RCT with a risk of bias	RCT with a low risk of bias	RCT with a risk of bias	RCT with a low risk of bias



Referenties

REFERENTIES VAN DE WEERHOUDEN STUDIES

Angel

* Angel JL, O'Brien WF, Finan MA, et al. Acute pyelonephritis in pregnancy: a prospective study of oral versus intravenous antibiotic therapy. *Obstet Gynecol* 1990;76:28-32.

Bailey1

* Bailey RR, Begg EJ, Smith AH, Robson RA, Lynn KL, Chambers ST, Barclay. Prospective, randomised, controlled study comparing two dosing regimens of gentamicin/oral ciprofloxacin switch therapy for acute pyelonephritis. *Clin Nephrol*. 1996;46(3):183-6.

Brost

* Brost BC, Campbell B, Stramm S, Eller D, Newman RB. Randomized clinical trial of antibiotics therapy for antenatal pyelonephritis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1996;4:294-7.

Jernelius

* Jernelius H, Zbornik J, Bauer CA. One or three weeks' treatment of acute pyelonephritis? A double-blind comparison, using a fixed combination of pivampicillin plus pivmecillinam. *Acta Med Scand*. 1988;223(5):469-77.

Johnson

* Johnson JR, Lyons MF, Pearce W, Gorman P, Roberts PL, White N,. Therapy for women hospitalized with acute pyelonephritis: a randomised trial of ampicillin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for 14 days. *J Infect Dis*. 1991; 163(2):325-30.

Lenke

* Lenke RR, VanDorsten JP, Schifrin BS. Pyelonephritis in pregnancy: a prospective randomized trial to prevent recurrent disease evaluating suppressive therapy with nitrofurantoin and close surveillance. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146(8):953-957.

Millar

* Millar LK, Wing DA, Paul RH, Grimes DA. Outpatient treatment of pyelonephritis in pregnancy: a randomized controlled trial *Obstet Gynecol* 1995;86:560-4.

Mombelli

* Mombelli G, Pezzoli R, Pinoja-Lutz G, Monotti R, Marone C, Francioli M. Oral versus intravenous ciprofloxacin in the initial empirical management of severe pyelonephritis or complicated urinary tract infections. *Arch Int Med* 1999;159(1):53-8.

Ode

* Ode B, Broms M, Walder M, Cronberg S. Failure of excessive doses of ampicillin to prevent bacterial relapse in the treatment of acute pyelonephritis. *Acta Med Scand*. 1980;207(4):305-7.

Richard

* Richard GA, Klimberg IN, Fowler CL, Callery-D'Amico S, Kim SS. Levofloxacin versus ciprofloxacin versus lomefloxacin in acute pyelonephritis. *Urology*. 1998 Jul;52(1):51-5.

Sanchez-Ramos

* Sanchez-Ramos L, McAlpine KJ, Adair CD, Kaunitz AM, Delke I, Briones DK. Pyelonephritis in pregnancy: once-a-day ceftriaxone versus multiple doses of cefazolin. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:129-33.

Sandberg, Alestig

* Sandberg T, Alestig K, Eilard T, Ek E, Hebelka M, Johansson E. Aminoglycosides do not improve the efficacy of cephalosporins for treatment of acute pyelonephritis in women. *Scand J Infect Dis*. 1997;29(2):175-9.

Sandberg, Englund

* Sandberg T, Englund G, Lincoln K, Nilsson LG. Randomised double-blind study of norfloxacin and cefadroxil in the treatment of acute pyelonephritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1990 May;9(5):317-23.

Stamm

* Stamm WE, McKevitt M, Counts GW. Acute renal infection in women: treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole or ampicillin for two or six weeks. A randomised trial. *Ann Intern Med*. 1987 Mar;106(3):341-5.

Talan

* Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Iravani A. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomised trial. *JAMA* 2000 Mar 22-29;283(12):1583-90.

Van Dorsten

* Van Dorsten PJ, Lenke RR, Schifrin BS. Pyelonephritis in pregnancy. The role of in-hospital management and nitrofurantoin suppression. *The Journal of Reproductive Medicine* 1987;32(12): 895-900.

Warren

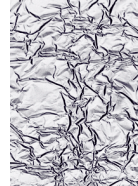
* Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis*. 1999 Oct;29(4):745-58.

Wing1

* Wing DA, Hendershott CM, Debuque L, Millar L. An randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 92:249-53.

Wing2

* Wing DA, Hendershott CM, Debuque L, Millar LK. Outpatient treatment of acute pyelonephritis in pregnancy after 24 weeks. *Obstet Gynecol* 1999;94:683-8.



AANVULLENDE REFERENTIES

Asbach

Asbach HW, Becker-Boost E, Melekos MD. Clinical evaluation of temocillin in urinary tract infections. *Drugs* 1985;29 Suppl 5:175-7.

Bach

Bach D, van den Berg-Segers A, Hubner A, van Breukelen G, Cesana M, Pletan Y. Rufloxacin once daily versus ciprofloxacin twice daily in treatment of patients with uncomplicated pyelonephritis. *J Urol* 1995;154(1):19-24.

Bailey2

Bailey RR, Lynn KL, Robson RA, Peddie BA, Smith A. Comparison of ciprofloxacin with netilmicin for the treatment of acute pyelonephritis. *NZ Med J* 1992;105(930):102-3.

Bailey3

Bailey RR. Continuing problems with the use of Augmentin for urinary tract infections. *NZ Med J* 1995;108(1011):465.

Caron

Caron F. Current role of aminoglycosides in the treatment of acute pyelonephritis. *Prog Urol* 1998;8(6):1077-9.

CBO

Nederlands Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg. Richtlijnen voor de behandeling van urineweg-infecties. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:2461-65.

Cronberg

Cronberg S, Banke S, Bruno AM, Carlsson M, Elmrud H, Elowsson S, Josefsson K, Lindholm AC, Montelius H, Neringer R, et al. Ampicillin plus mecillinam vs. cefotaxime/cefadroxil treatment of patients with severe pneumonia or pyelonephritis: a double-blind multicentre study evaluated by intention-to-treat analysis. *Scand J Infect Dis* 1995;27(5):463-8.

Gentry

Gentry LO, Wood BA, Martin MD, Smythe J. Cefamandole alone and combined with gentamicin or tobramycin in the treatment of acute pyelonephritis. *Scand J Infect Dis Suppl* 1980;suppl 25:96-100.

Gleckman

Gleckman R. Therapy of symptomatic pyelonephritis in women. *J Urol* 1985;133(2):176-8.

Gupta

Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA* 1999;281(8): 736-8.

Hooton

Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 1997 Sep;11(3):551-81. Review.

Humbert

Humbert G. French consensus on antibiotherapy of urinary tract infections. *Infection* 2000;20(Suppl. 3):S171-2.

Hyslop

Hyslop L. Loracarbef versus cefaclor and norfloxacin in the treatment of uncomplicated pyelonephritis. *Am J Med* 1992;92(6A):86S-94S.

Israel

Israel RS, Lowenstein SR, Marx JA, Koziol-McLain J, Svoboda L, Ranniger S. Management of acute pyelonephritis in an emergency department observation unit. *Ann Emerg Med* 1991;20:253-7.

Kosmidis

Kosmidis J. The treatment of complicated and uncomplicated urinary tract infections with temocillin. *Drugs* 1985;29 Suppl 5:172-4.

Le Conte

Le Conte P, Simon N, Bourrier P, Merit JB, Lebrin P, Bonnieux J, Potel G, Baron D. [Acute pyelonephritis. Randomised multicenter double-blind study comparing ciprofloxacin with combined ciprofloxacin and tobramycin]. *Presse Med* 2001;30(1):11-15.

Martin

Martin PY, Unger PF, Auckenthaler R, Waldvogel FA. Efficacy and costs of treatment with ceftriaxone compared to ampicillin-gentamycin in acute pyelonephritis. *Rev Med Suisse Romande* 1991 Jul;111(7):609-17.

Meyrier

Meyrier A, Guibert J. Diagnosis and drug treatment of acute pyelonephritis.. *Drugs*. 1992 Sep;44(3):356-67. Review.

Moreno-Martinez

Moreno-Martinez A, Mensa J, Martinez JA, Marco F, Vila J, Almela M,. [Cefixime versus amoxicillin plus netilmicin in the treatment of community-acquired non-complicated acute pyelonephritis. *Med Clin (Barc)*. 1998 Oct 31;111(14):521-4. Spanish.

Mouton

Mouton Y. A multicenter study of lemofoxacin and sulfametoazole in the treatment of uncomplicated acute pyelonephritis. *Am J Med* 1992;92(4A):87S-90S.

Orenstein

Orenstein R, Wong ES. Urinary tract infections in adults. *Am Fam Physician* 1999;59(5):1225-34, 1237.



Ovalle

Ovalle A, Martinez MA, Wolff M, Cona E, Valderrama O, Villablanca E, Lobos L. [Prospective, randomized, comparative study of the efficacy, safety and cost of cefuroxime versus cephadrine in acute pyelonephritis during pregnancy]. Rev Med Chil 2000;128(7):749-757.

Roberts

Roberts JA. Management of pyelonephritis and upper urinary tract infections. Urol Clin North Am. 1999 Nov;26(4):753-63.

Stathakis

Stathakis C. Cefetamet pivoxil in acute pyelonephritis. Curr Med Res Opinion 1990;12(1):43-50.

Verzasconi

Verzasconi R; Rodoni P; Monotti R; Marone C; Mombelli G. [Amoxicillin and clavulanic acid versus amoxicillin plus gentamicin in the empirical initial treatment of urinary tract infections in hospitalized patients]. Schweiz Med Wochenschr. 1995;125(33):1533-9.

Niveau van bewijskracht en aanbevelingsgraden volgens het herziene SIGN grading systeem¹

NIVEAU VAN BEWIJSKRACHT

1++	Meta analyses, sytematische reviews van RCT's, of RCT's van hoge kwaliteit met een zeer laag risico op bias
1+	Goed uitgevoerde meta analyses, systematische reviews, of RCT's met een laag risico op bias
1-	Meta analyses, systematische reviews, of RCT's met een hoog risico op bias
2++	Hoog-kwalitatieve systematic reviews van case-control of cohort studies Hoog-kwalitatieve case-control of cohort studies met een zeer laag risico op beïnvloeding of bias en met een grote waarschijnlijkheid dat het verband oorzakelijk is
2+	Goed uitgevoerde case control of cohort studies met een laag risico op beïnvloeding of bias en met een redelijke waarschijnlijkheid dat het verband oorzakelijk is
2-	Case control of cohort studies met een hoog risico op beïnvloeding of bias en met een significant risico dat het verband niet causaal is
3	Niet-analytische studies, bvb case reports, case series
4	Opinies van experts

AANBEVELINGSGRADEN

A

Ten minste één meta-analysis, systematic review, of RCT met graad 1++, en onmiddellijk toepasbaar op de doelgroep; *of*

Een geheel van literatuurgegevens voornamelijk bestaande uit graad 1+ studies, onmiddellijk toepasbaar op de doelgroep, en die in het algemeen consistente resultaten aantonen

B

Een geheel van literatuurgegevens bestaande uit graad 2++ studies, onmiddellijk toepasbaar op de doelgroep, en die in het algemeen consistente resultaten aantonen; *of*

Geëxtrapoleerde bewijskracht uit graad 1++ of 1+ studies

C

Een geheel van literatuurgegevens bestaand uit graad 2+ studies, onmiddellijk toepasbaar op de doelgroep, en die in het algemeen consistente resultaten aantonen; *of*

Geëxtrapoleerde bewijskracht uit graad 2++ studies

D

Niveau van bewijskracht 3 of 4; *of*

Geëxtrapoleerde bewijskracht uit graad 2+ studies

¹ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) www.sign.ac.uk

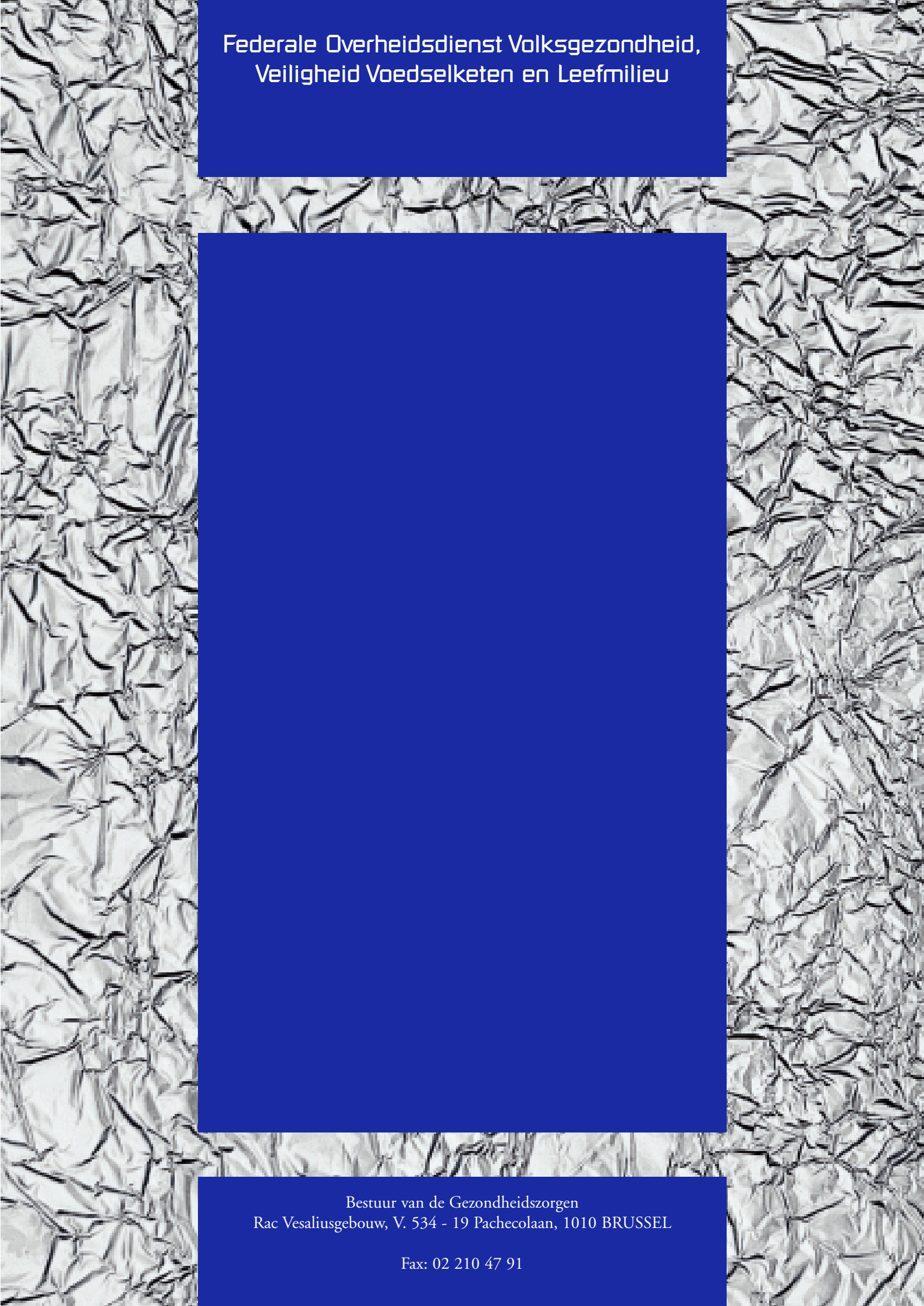


A B	Bij niet-zwangere vrouwen met milde pyelonefritis (geen klinische tekenen van ernstige sepsis, patiënt kan medicatie per os innemen): Start empirische behandeling met een oraal fluoroquinolone Zonder de toevoeging van een aminoglycoside (Indien fluoroquinolones gecontraïndiceerd zijn, schakel dan over naar een alternatief uit de volgende richtlijn)
A D D	Bij meer ernstige gevallen (braken, deshydratatie, ernstige sepsis; geen verbetering met ambulante behandeling; of niet in staat om orale medicatie in te nemen) waarbij een opname nodig is: - Start empirische behandeling met een parenteraal fluoroquinolone. - Alternatieven: • Temocilline, tweede generatie cefalosporine of amoxicilline-clavulanaat • In het geval van septische shock kan een aminoglycoside toegevoegd worden aan een tweede generatie cefalosporine of amoxicilline-clavulanaat.
B B A	Bij gunstige klinische evolutie (verdwijnen van koorts) schakel over van intraveneuze therapie naar een oraal antibioticum, rekening houdend met het antibiogram van de urinecultuur (bij voorkeur een fluoroquinolone of co-trimoxazole en voor enterococcen amoxicilline) en dit voor: - een totale behandelingsduur van minstens 7 en maximum 14 dagen voor fluoroquinolones bij niet-diabetische vrouwelijke patiënten; - een behandelingsduur van 14 dagen bij alle andere antibiotica.
D	Voor mannen wordt dezelfde antibioticatherapie aanbevolen gedurende 14 dagen.
D,A D D C B	Bij zwangeren, wordt cefuroxime of ceftriaxone aangeraden als initiële parenterale empirische behandeling. Alternatieven: • amoxicilline-clavulanaat • aztreonam in geval van penicilline allergie Een korte ziekenhuisopname is aanbevolen. Bij klinische gunstige evolutie (verdwijnen van koorts gedurende 48 uur) en bij afwezigheid van ernstige sepsis, andere medische problemen of premature arbeid, kan de patiënte ontslagen worden en overgeschakeld naar een oraal antibioticum, afhankelijk van het antibiogram van de urinekweek en rekening houdend met de veiligheid van het antibioticum (bij voorkeur een eerste generatie cefalosporine), voor een totale duur van 14 dagen. Suppressieve therapie met nitrofuranen om recidief te voorkomen is niet aangewezen.



Volksgezondheid, Veiligheid voedselketen en Leefmilieu
Organisatie van de gezondheidszorgvoorzieningen
Commissie voor de coördinatie van het antibioticabeleid

RAC Vesaliusgebouw, V. 534
19 Pachecolaan, 1010 BRUSSEL
Fax 02/210 47 91
e-mail: BAPCOC@health.fgov.be



Federale Overheidsdienst Volksgezondheid,
Veiligheid Voedselketen en Leefmilieu

Bestuur van de Gezondheidszorgen
Rac Vesaliusgebouw, V. 534 - 19 Pachecolaan, 1010 BRUSSEL

Fax: 02 210 47 91