

Nitrofurantoïne schiet vaak tekort bij mannen met cystitis

Tamara Platteel, Marijn Beets, Hendrik Teeuwissen, Thijs ten Doesschate, Roderick Venekamp, Alma van de Pol

Mannen met cystitis worden in Nederland bij voorkeur behandeld met nitrofurantoïne. Deze therapie faalt echter relatief vaak, mogelijk omdat de prostaat ongemerkt geïnfecteerd is of vanwege resistentieontwikkeling. In een retrospectief onderzoek had nitrofurantoïne in een kwart van de episodes onvoldoende effect en dit percentage steeg met de leeftijd. Het is daarom aan te bevelen om mannen met cystitis die behandeld worden met nitrofurantoïne een vangnetadvies mee te geven. Er zijn antibiotica met lagere faalpercentages, al hebben die ook hun nadelen.

De NHG-Standaard Urineweginfecties onderscheidt 2 typen urineweginfecties: met of zonder tekenen van weefselinvasie.¹ Cystitis is een infectie zonder tekenen van weefselinvasie en zonder koorts, algehele malaise, koude rillingen, flankpijn, perianale pijn, sepsis of delier. De behandeling van eerste keus is nitrofurantoïne met gereguleerde afgifte, 2 dd 100 mg gedurende 7 dagen. Tweede keus is trimethoprim 1 dd 300 mg gedurende 7 dagen. Internationaal beschouwt men urineweginfecties bij mannen meestal als infecties met weefselinvasie, in de veronderstelling dat de prostaat ook in meer of mindere mate geïnfecteerd is. Om deze reden krijgen mannen met cystitis in veel landen vaak een antibioticum dat goed in de weefsels doordringt, zoals ciprofloxacine.^{2,3} Ciprofloxacine heeft echter nadelen, waaronder het risico op ernstige bijwerkingen en resistentieontwikkeling.⁵ En trimethoprim dringt óók goed door in weefsels.⁴ Omdat gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit van verschillende antibiotica bij mannen met cystitis ontbreekt, hebben wij in dit dossieronderzoek het klinische beloop na verschillende soorten antibiotica in kaart gebracht. We onderzochten ook hoe vaak huisartsen in de praktijk de aanbeveling opvolgen om nitrofurantoïne voor te schrijven.

Dit artikel is een praktijkgerichte bewerking van Platteel TN, Beets MT, Teeuwissen HA, Doesschate T, Van de Wijgert HH, Venekamp RP, Van de Pol AC. Nitrofurantoin failure in males with an uncomplicated urinary tract infection: a primary care observational cohort study. *Br J Gen Pract* 2023;73:e204-10. Publicatie gebeurt met toestemming.

METHODE

We verrichtten een retrospectief cohortonderzoek met geanonimiseerde patiëntgegevens van het Julius Huisartsen Netwerk (JHN) van 2014 tot en met 2020. Bij het JHN zijn 84 huisartsenpraktijken in de regio Utrecht aangesloten met in totaal ongeveer 370.000 patiënten.⁶ Onze onderzoekspopulatie bestond uit volwassen mannen met cystitis die antibiotica kregen.

Na een selectie van dossiers op basis van ICPC-code screenen we alle SOEP-regels bij de betreffende episode op tekenen van weefselinvasie, door de patiënt gerapporteerd of door de huisarts geïdentificeerd. Episodes zonder tekenen van weefselinvasie beschouwden we als een cystitisepisode. Verder verzamelden we gegevens over leeftijd, comorbiditeiten, antibioticavoorschriften en verwijzingen naar de tweede lijn.

Therapiefalen definieerden we als een nieuw voorschrift voor een ander antibioticum dat bij een urineweginfectie past, of als een spoedverwijzing naar de tweede lijn binnen 24 uur. Voorschriften voor nitrofurantoïne of trimethoprim, zoals de NHG-Standaard adviseert, beschouwden we als richtlijnadherent. Voorschriften voor ciprofloxacine, amoxicilline/clavulaanzuur of trimethoprim/sulfamethoxazol beschouwden we in principe als niet-adherent, behalve wanneer er in het voorafgaande jaar sprake was geweest van therapiefalen. Voorschriften voor norfloxacine en fosfomycine beschouwden we nooit als richtlijnadherent, want deze middelen worden niet aanbevolen voor mannen. Dat wil overigens niet zeggen dat zulke behandelbeslissingen ‘fout’ waren, want er kunnen goede argumenten zijn om een niet-adherent middel voor te schrijven, zoals kwetsbaarheid of een allergie.

WAT IS BEKEND?

- Nitrofurantoïne is in Nederland de behandeling van eerste keus bij mannen met cystitis; trimethoprim is de tweede keus.
- In veel landen wordt geadviseerd om mannen met cystitis te behandelen met een antibioticum dat goed penetreert in de weefsels, zoals ciprofloxacine.

WAT IS NIEUW?

- Nederlandse huisartsen schreven in 38% van de episodes een ander antibioticum voor dan nitrofurantoïne of trimethoprim; meestal was dat ciprofloxacine.
- In 25% van de episodes faalde nitrofurantoïne en kreeg de man een ander antibioticum of werd verwezen naar het ziekenhuis. Dit percentage steeg met de leeftijd.
- Ciprofloxacine [10%], trimethoprim/sulfamethoxazol [14%] en amoxicilline/clavulaanzuur [20%] hebben lagere faalpercentages, maar ook nadelen, zoals bijwerkingen en resistentieontwikkeling.

Analyses

De proporties van therapiefalen per antibioticum werden uitgedrukt in percentages met 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI). We gebruikten een random intercept logistisch regressiemodel om het effect van leeftijd en comorbiditeit op het falen van nitrofurantoïne te bepalen. Dit type model corrigeert voor het feit dat meerdere episodes van dezelfde patiënt konden worden meegenomen. De adherentie aan de richtlijn berekenden we door het aantal episodes met een adherent voorschrift te delen door het totaal aantal episodes van cystitis. Ook berekenden we bij hoeveel episodes een voorschrift van de juiste duur werd gegeven. Statistische analyses werden uitgevoerd met MedCalc en SPSS-versie 26.0.0.1.⁷

RESULTATEN

We vonden 10.055 episodes van een urineweginfectie, waarvan 6805 episodes van cystitis (68%). Het betrof 4876 individuele mannen met cystitis. Hun mediane leeftijd was 69 jaar (interkwartielafstand 55-79), 38% had een cardiovasculaire ziekte en 24% had diabetes.

Therapiefalen bij mannen met cystitis

Zoals de [figuur] laat zien, trad therapiefalen op in een kwart van de episodes van cystitis die met nitrofurantoïne werden behandeld (929/3788; 92% antibioticumwissel, 4,8% verwijzing, 3,6% beide). Het faalpercentage nam toe met de leeftijd, de OR per extra levensjaar was 1,01 (95%-BI 1,01 tot 1,02). Comorbiditeit speelde hierbij geen significante rol. Bij ciprofloxacine trad therapiefalen op in 10% van de episodes (198/1887; 79% antibioticumwissel, 19% acute verwijzing, 2% beide), bij amoxicilline/clavulaanzuur was dat 20% (92/470; 93% antibioticumwissel, 5% acute verwijzing, 1% beide), bij trimethoprim/sulfamethoxazol 14% (40/285; 85%

antibioticumwissel, 13% acute verwijzing, 3% beide) en bij trimethoprim 25% (46/185; 87% antibioticumwissel, 7% acute verwijzing, 7% beide). Bij deze middelen nam de kans op therapiefalen niet toe met de leeftijd.

Adherentie

In 62% van de episodes was het voorschrift conform de aanbeveling uit de NHG-Standaard. In de niet-adherente groep was ciprofloxacine (68%) het meest voorgeschreven antibioticum. Leeftijd was niet significant geassocieerd met niet-adherent voorschrijven, maar een aantal comorbiditeiten (urologische of nefrologische aandoeningen en afweerstoornissen) waren dat wel.

Nitrofurantoïne werd voor het overgrote deel (91%) voorgeschreven voor de aanbevolen 7 dagen. We vonden geen aanwijzingen dat therapiefalen vaker optrad als nitrofurantoïne voor 5 in plaats van 7 dagen werd voorgeschreven (21 versus 25%; exploratieve analyse).

BESCHOUWING

Ons observationele onderzoek laat zien dat nitrofurantoïne in een kwart van de episodes van cystitis bij mannen niet het beoogde effect had. Het faalpercentage, dat toenam met de leeftijd, is over het geheel genomen hoger dan dat van ciprofloxacine (10%), trimethoprim/sulfamethoxazol (14%) en amoxicilline/clavulaanzuur (20%), en vergelijkbaar met dat van trimethoprim (25%). In 38% van de episodes week de huisarts af van het advies in de NHG-Standaard, meestal door ciprofloxacine voor te schrijven in plaats van nitrofurantoïne.

Sterke punten en beperkingen

Een sterk punt van ons onderzoek is dat wij gebruikmaakten van routinezorggegevens uit de eerste lijn. Hierdoor konden we een groot aantal episodes van cystitis bij mannen een beeld krijgen van het therapiefalen in verschillende leeftijdsgroepen. Op basis van de vrijetekstvelden in de dossiers konden we

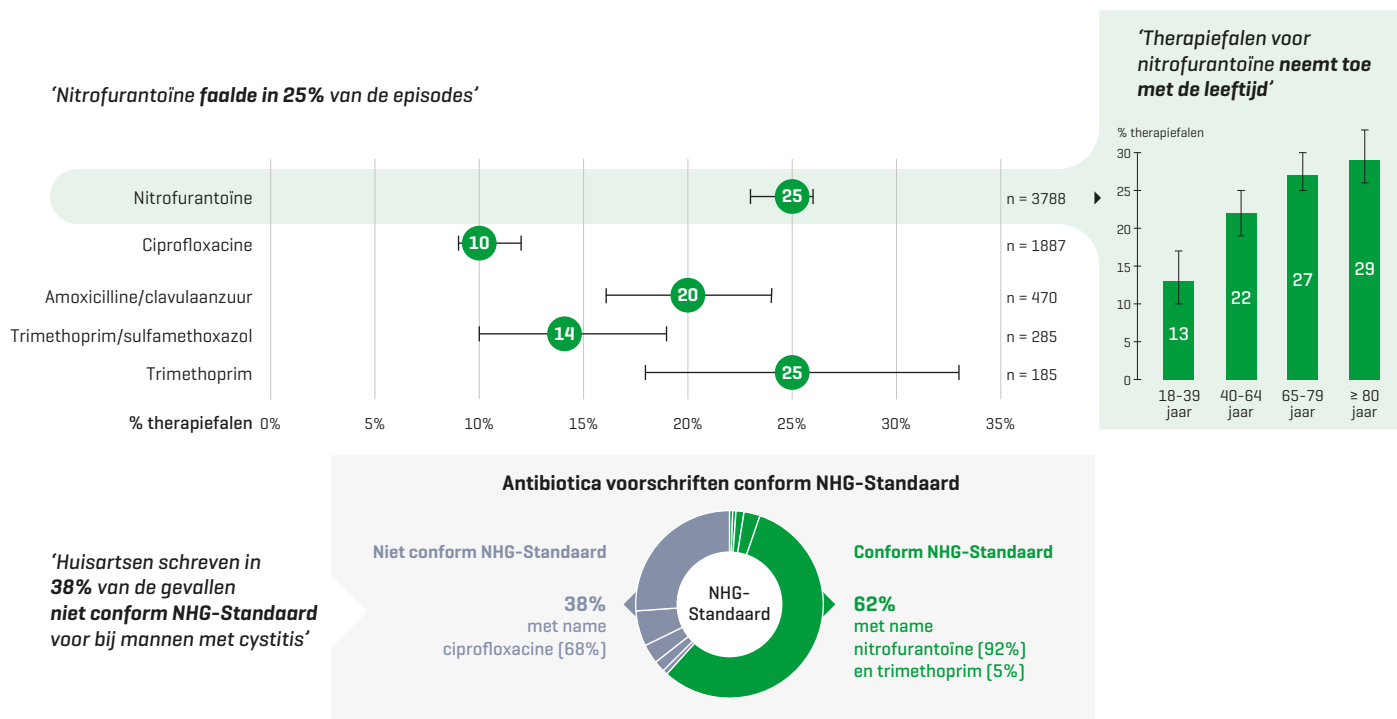


Mannen met cystitis worden in Nederland bij voorkeur behandeld met nitrofurantoïne, maar deze behandeling faalt relatief vaak.

Foto: Shutterstock

Figuur

Percentage therapiefalen voor verschillende antibiotische regimes



Figuur: Studio Meegans

onderscheid maken tussen cystitis en urineweginfecties met weefselinvasie en we konden therapiefalen vaststellen door te kijken of er een antibioticumwissel dan wel een acute verwijzing naar het ziekenhuis had plaatsgevonden.

Ons onderzoek had ook enkele tekortkomingen. Ten eerste is het vanwege het retrospectieve karakter onzeker of er daadwerkelijk geen weefselinvasie was. Het is mogelijk dat tekenen van weefselinvasie niet genoteerd zijn in het dossier of onopgemerkt zijn gebleven. Dit is echter in de dagelijkse praktijk niet anders. Ten tweede beschikten we niet over gegevens van huisartsenposten en over overlijdensgegevens. Dit kan mogelijk geleid hebben tot onderschatting van het therapiefalen. We achten het echter onwaarschijnlijk dat deze beperking verschillend zou hebben uitgewerkt voor ieder type antibioticum. Ten derde kunnen huisartsen goede redenen hebben gehad om af te wijken van de NHG-Standaard, bijvoorbeeld bij kwetsbare patiënten of vanwege allergieën. Een laatste beperking is dat het een observationeel onderzoek was, dus vatbaar voor *confounding by indication*. Het is mogelijk dat de groep die nitrofurantoin kreeg niet helemaal vergelijkbaar is met de andere groepen, bijvoorbeeld wat betreft de ernst van de ziekte. Of andere antibiotica werkelijk effectiever zijn dan nitrofurantoin bij mannen met cystitis, is alleen vast te stellen met gerandomiseerd onderzoek.

Vergelijking met bestaande literatuur

Omdat Nederland een van de weinige landen is waar nitrofurantoin wordt aanbevolen bij mannen met cystitis, is het

meeste onderzoek van Nederlandse oorsprong. Een eerder, kleiner onderzoek van onze groep naar nitrofurantoin bij oudere mannen met cystitis liet een vergelijkbaar faalpercentage (27%) zien.⁸ De NHG-Standaard haalt een ongepubliceerd onderzoek van het Nivel aan waarin het therapiefalen bij nitrofurantoin bij mannen van alle leeftijden wordt geschat op 27%.¹ In dit laatste onderzoek omvatte therapiefalen echter ook antibiotica die waarschijnlijk niet werden voorgeschreven voor cystitis, en de follow-up was 60 dagen. Een derde Nederlands onderzoek bij mannelijke patiënten die poliklinisch behandeld werden met nitrofurantoin liet zien dat 5,4% binnen 3 dagen een ander antibioticum kreeg voorgeschreven, ongeacht de leeftijd.⁹ Dit lagere risico op therapiefalen wordt waarschijnlijk verklaard door de korte follow-up.

Deze faalpercentages komen grotendeels overeen met de cijfers uit het Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem-Antibiotica Resistentie (ISIS-AR) van het RIVM. Blijkens deze cijfers zijn de resistentiecijfers voor alle pathogenen samen (dus niet alleen *E. coli*) in urinekweken van mannen uit de eerste lijn als volgt: nitrofurantoin 26%, ciprofloxacine 19%, amoxicilline/clavulaanzuur 32%, trimethoprim/sulfamethoxazol 32%, trimethoprim 36%.¹ Dat de meeste resistentiepercentages iets hoger zijn dan de door ons gevonden faalpercentages strookt met de bevinding dat invitroresistentie niet altijd leidt tot therapiefalen.¹⁰

Voor zover ons bekend zijn buiten Nederland slechts 2 onderzoeken naar nitrofurantoin bij mannen gepubliceerd. In een Amerikaans retrospectief onderzoek bleek nitrofurantoin

klinisch effectief bij 77%, maar 32% van deze mannen had een katheter, dus de resultaten zijn moeilijk te generaliseren. Een Zweeds retrospectief onderzoek bij 69 mannen vond in slechts 1 geval therapiefalen van nitrofurantoïne, maar de steekproef was zeer klein.¹²

In ons onderzoek volgde de huisarts de richtlijn in 62% van de episodes. Dat is vergelijkbaar met de 50% die gevonden werd in het enige andere ons bekende adherentieonderzoek. Deze onderzoekers vonden ook een vergelijkbaar laag percentage voorschriften voor trimethoprim (3 versus 4,4%).¹³

Implicaties voor de praktijk

Wij vonden een hoger percentage therapiefalen voor nitrofurantoïne dan voor ciprofloxacin, amoxicilline/clavulaanzuur en trimethoprim/sulfamethoxazol, vooral bij oudere mannen met cystitis. Ons onderzoek was echter observationeel, dus causaliteit is nog niet aangetoond en de praktische implicaties moeten verder worden uitgezocht. Daarom denken wij dat gerandomiseerd onderzoek naar de optimale behandelingsstrategie voor mannen met cystitis nodig is, evenals onderzoek naar de gevolgen van therapiefalen voor de individuele patiënt. Het percentage patiënten dat naar het ziekenhuis werd verwezen omdat nitrofurantoïne faalde, was in ons onderzoek niet erg hoog (9%), maar zulk falen kan ernstige gevolgen hebben. Daarom zou onderzocht moeten worden welke patiënten een verhoogd risico hebben op therapiefalen en of dit te voorkomen is, met kweekdata om aan te tonen of het falen vooral gekoppeld is aan resistentie of aan andere factoren, zoals slechte weefselpenetratie.

Ook als een ander antibioticum effectiever zou blijken dan nitrofurantoïne, zou dat middel niet vanzelfsprekend de eerste keuze worden. Men moet immers ook rekening houden met mogelijke bijwerkingen en met resistentieontwikkeling. Ciprofloxacin bijvoorbeeld is berucht vanwege ernstige bijwerkingen, zoals peesontsteking en peesrupturen, psychische en neurologische klachten, en aneurysmata en aortadissectie (zeldzaam).⁵ Amoxicilline/clavulaanzuur en trimethoprim zijn waarschijnlijk evenmin goede alternatieven vanwege hun hoge faalpercentages (waarschijnlijk door resistentieontwikkeling).¹ Het is onduidelijk of therapiefalen kan worden voorkomen door meer aandacht te besteden aan bepaalde onderdelen van de anamnese of het lichamelijk onderzoek, of door alerter te zijn op tekenen van weefselinvasie. Gezien de nadelen is het onzes inziens niet aangewezen om nitrofurantoïne als standaardbehandeling te vervangen door ciprofloxacin. In elk geval valt het te overwegen om met name oudere mannen die worden behandeld met nitrofurantoïne een goed vangnetadvies mee te geven.

CONCLUSIE

Nitrofurantoïne en trimethoprim zijn de middelen van eerste en tweede keuze bij mannen met cystitis, maar huisartsen schreven in 38% van de episodes een ander antibioticum voor, meestal ciprofloxacin. Nitrofurantoinfalen kwam frequent voor en nam toe met de leeftijd.

DANKBETUIGING

Graag bedanken we Janneke H.H.M. van de Wijgert (UMC Utrecht) voor haar significante bijdrage aan het maken van deze bewerking. ■

LITERATUUR

1. Bouma M, Geerlings SE, Klinkhamer S, Knottnerus BJ, Platteel TN, Reuland EA, et al. NHG-Standaard Urineweginfecties. Utrecht: NHG, 2020.
2. Wagenlehner FM, Wullt B, Perletti G. Antimicrobials in urogenital infections. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38 Suppl:3-10.
3. EAU guideline Urological infections. <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline>, geraadpleegd 18 april 2023.
4. Lipsky BA. Prostatitis and urinary tract infection in men: what's new; what's true? *Am J Med* 1999;106:327-34.
5. Bennett AC, Bennett CL, Witherspoon BJ, Knopf KB. An evaluation of reports of ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin-association neuropsychiatric toxicities, long-term disability, and aortic aneurysms/dissections disseminated by the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18:1055-63.
6. Smeets HM, Kortekaas MF, Rutten FH, Bots ML, Van der Kraan W, Daggelders G, et al. Routine primary care data for scientific research, quality of care programs and educational purposes: the Julius General Practitioners' Network (JGPN). *BMC Health Serv Res* 2018;18:735.
7. MedCalc, version 20.110. https://www.medcalc.org/calc/rate_ci.php, geraadpleegd 18 april 2023.
8. Wolterink I, Verheij T, Platteel T, Van den Bruel A, Stam A, Van de Pol A. Nitrofurantoin failure in elderly men: a retrospective observational study. *Antibiotics (Basel)* 2020;9:211.
9. De Jong LA, Van der Linden PD, Roukens MM, Van de Garde EM, Van der Velden AW, Natsch S, et al. Consecutive antibiotic use in the outpatient setting: an extensive, longitudinal descriptive analysis of antibiotic dispensing data in the Netherlands. *BMC Infect Dis* 2019;19:84.
10. Dunne MW, Puttagunta S, Aronin SI, Brossette S, Murray J, Gupta V. Impact of empirical antibiotic therapy on outcomes of outpatient urinary tract infection due to nonsusceptible Enterobacteriales. *Microbiol Spectr* 2022;10:e0235921.
11. Ingalsbe ML, Wojciechowski AL, Smith KA, Mergenhagen KA. Effectiveness and safety of nitrofurantoin in outpatient male veterans. *Ther Adv Urol* 2015;7:186-93.
12. Montelin H, Forsman KJ, Tangden T. Retrospective evaluation of nitrofurantoin and pivmecillinam for the treatment of lower urinary tract infections in men. *PLoS One* 2019;14:e0211098.
13. Ganzeboom KM, Uijen AA, Teunissen D, Assendelft WJ, Peters HJ, Hautvast JL, et al. Urine cultures and antibiotics for urinary tract infections in Dutch general practice. *Prim Health Care Res Dev* 2018;20:e41.

Platteel TN, Beets MT, Teeuwissen HA, Thijs ten Doesschate, Venekamp RP, Van de Pol AC. Nitrofurantoïne bij mannen met cystitis. *Huisarts Wet* 2023;66:DOI:10.1007/s12445-023-2311-y. Universitair Medisch Centrum Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijngeneeskunde, Utrecht: dr. T.N. Platteel, huisarts, universitair docent: t.n.platteel-3@umcutrecht.nl; M.T. Beets, student geneeskunde; H.A. Teeuwissen, student geneeskunde; dr. R.P. Venekamp, huisarts, universitair docent; dr. A.C. van de Pol, huisarts, universitair docent. Jeroen Bosch ziekenhuis, Afdeling Interne Geneeskunde, Den Bosch: dr. T. ten Doesschate, internist-infectioloog. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.