

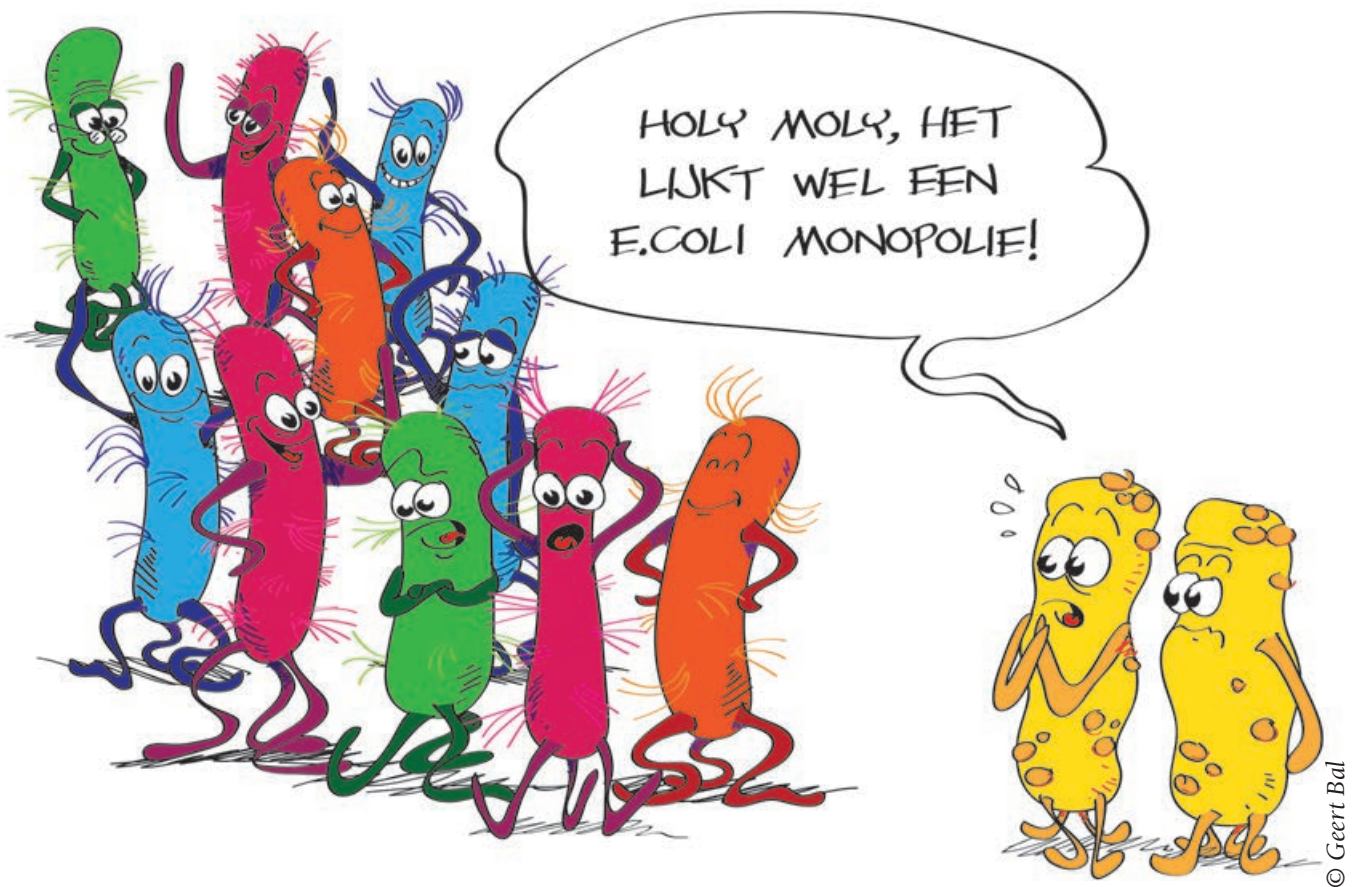
Preoperatief voor cardiothoracale chirurgie positief getest voor urineweginfectie, en dan?

## Studie naar wel of geen preoperatief antibiotische behandeling

In dit artikel leest u in een beknoptere weergave over de bevindingen van een wetenschappelijk onderzoek dat mede is uitgevoerd door de auteur in het St. Antonius ziekenhuis te Nieuwegein. De studie gaat over het al dan niet preoperatief antibiotisch behandelen bij preoperatief positieve urinetesten. Ook de verschillen in postoperatieve uitkomsten komen aan de orde.

Marije de Lange, verpleegkundig specialist cardiothoracale chirurgie, St. Antonius ziekenhuis, Nieuwegein.

E-mail: M.de.lange@antoniuziekenhuis.nl



### Inleiding

Infectiepreventie is altijd belangrijk geweest bij cardiothoracale chirurgie. Een van de adviezen van de werkgroep infectiepreventie (WIP) ter preventie van postoperatieve infecties, is om voor electieve operaties, indien mogelijk, infecties preoperatief te behandelen<sup>1</sup>. Tussen de 4% en 10% van de ouderen heeft bacteriën in de urine zonder de begeleidende symptomen van een infectie (asymptomatische

bacteriurie)<sup>2</sup>. Er bestaat internationaal geen consensus of asymptomatische bacteriurie behandeld zou moeten worden voor cardiothoracale chirurgie<sup>3-4</sup>.

Preoperatief wordt in minimaal 9 van de 16 hartcentra urine getest. Als de preoperatieve urinetest geen leukocyten of nitriet toont, dan is er geen sprake van een urineweginfectie<sup>5</sup>. Andersom, als er wel leukocyten of nitriet in de urine gevonden wordt,

kan dit een aanwijzing zijn voor bacteriurie (al dan niet symptomatisch), maar dit hoeft niet. De kans dat er sprake is van asymptomatische bacteriurie als er nitriet wordt gevonden bij chirurgische patiënten is 70%; als er leukocyten en/of nitriet worden gevonden is de kans 27% dat er sprake is van asymptomatische bacteriurie<sup>5</sup>. Veel van de positief geteste patiënten hebben dus uiteindelijk geen bacteriurie (urinekweek blijkt

negatief te zijn). Voor de patiënten die echter wel mogelijk asymptomatische bacteriurie hebben, is het onduidelijk wat het beste behandelbeleid is preoperatief voor cardiothoracale chirurgie.

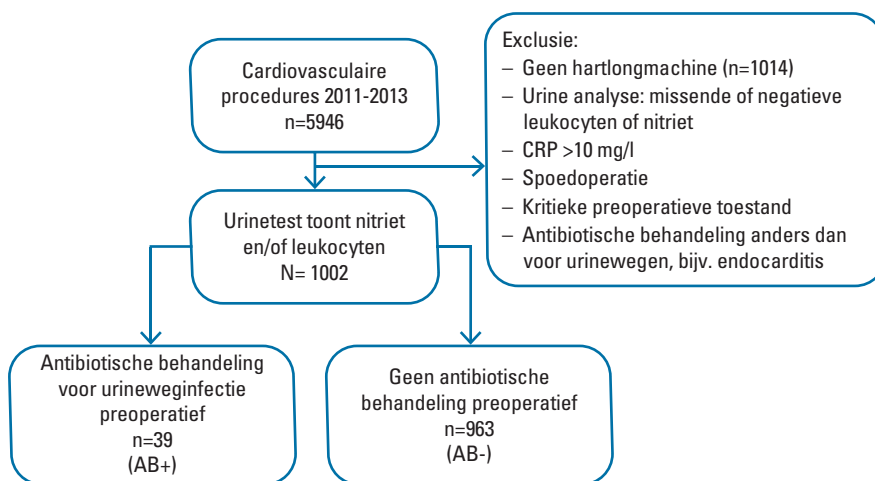
### Twee hypothesen

Als redenen om asymptomatische bacteriurie wel of niet preoperatief te behandelen worden in de praktijk en in de literatuur twee tegengestelde hypothesen genoemd.

Enerzijds wordt er gedacht dat de hartlongmachine zorgt voor een verminderde weerstand wat, in combinatie met het gebruik van een catheter à demeure (CAD), zou kunnen zorgen voor een verhoogde kans op verspreiding van de urinewegbacteriën via het bloed (hematogene spreiding). Hierdoor zou er een verhoogde kans kunnen zijn op urosepsis, endocarditis of bijvoorbeeld mediastinitis<sup>6</sup>. Het preoperatief behandelen van bacteriurie klinkt dan logisch.

Anderzijds wordt er gedacht dat het behandelen van een asymptomatische bacteriurie kan zorgen voor een infectie met meer pathogene bacteriën (die wel een infectie veroorzaken), doordat de bacteriën die normaal aanwezig zijn, bescherming bieden<sup>7</sup>. Een eerdere studie liet bijvoorbeeld meer postoperatieve infecties zien in de preoperatief behandelde groep<sup>8</sup>.

Het mag duidelijk zijn dat deze tegengestelde hypothesen kunnen zorgen voor veel variatie en onzekerheid in de behandeling. Hoe de uitslagen van urinetesten gehanteerd worden en of deze de behandeling beïnvloeden, is onduidelijk.



Figuur 2: Stroomdiagram onderzoek

In het St. Antonius ziekenhuis testen we al jaren bij iedereen de urine routinematig voor de operatie; onder andere op leukocyten en nitriet en ook doen we een urinekweek. De leukocyten- en nitrietesten worden in principe voor het preoperatief antibioticus beleid gebruikt, omdat de kweek pas postoperatief bekend is. De kweek wordt ingezet om zo nodig postoperatief het antibioticavoorschrift te kunnen aanpassen op de gevoeligheid van de bacterie voor antibiotica.

Toch lijkt de uitslag van de preoperatieve test volgens afdelingsverpleegkundigen zelden te leiden tot preoperatieve antibioticavoorschriften. Een logische vraag is dan of de test overbodig is of dat er beter naar de uitslagen gekeken moet worden.

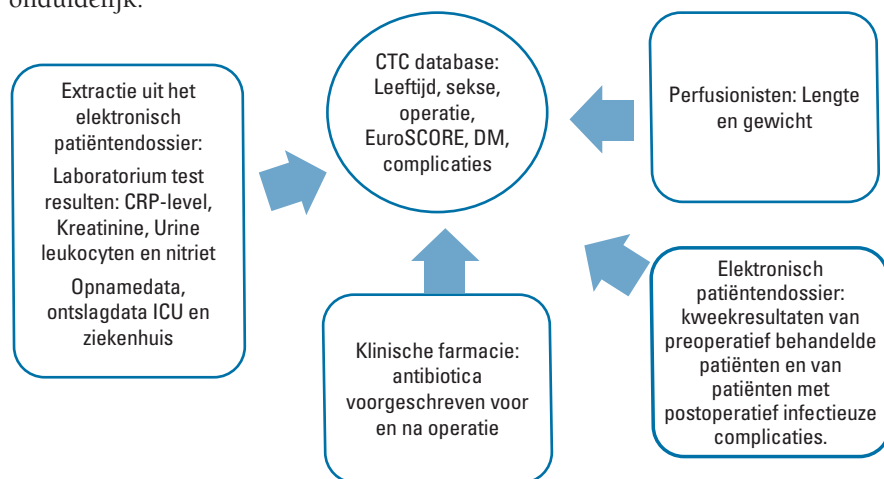
### Doel van de studie

Deze studie is opgezet om na te gaan of er wel of niet gestart werd met

antibiotica preoperatief als er sprake was van een positieve leukocyten of nitriet urinetest, en wat de gevolgen zijn van dit handelen voor postoperatieve infecties en opnameduur. De routinematig afgenomen urinekweken maakten het ook mogelijk om verdere analyses te doen naar over- en onderbehandeling.

### Methode en datacollectie

We hebben retrospectief het cohort onderzocht van patiënten die tussen 1 januari 2011 en 31 december 2013 werden opgenomen voor cardiothoracale chirurgie in het St. Antonius ziekenhuis in Nieuwegein. Data uit de database van de cardiothoracale chirurgen zijn gecombineerd met resultaten uit het laboratorium, gegevens over opname en ontslag, gegeven perfusionisten en gegevens uit de database van de apotheek over antibioticavoorschriften (figuur 1). In figuur 2 is te zien dat in die drie jaar 5946 patiënten de dag voor de cardiothoracale chirurgie gescreend zijn op leukocyten en nitriet in de urine. De patiënten werden geïncludeerd voor deze studie als er sprake was van leukocyten en/of nitriet in de urine en er gebruik gemaakt werd van de hartlongmachine. Patiënten werden geëxcludeerd als er sprake was van een verhoogd CRP (>10mg/l), een spoedoperatie, een kritieke preoperatieve toestand of als patiënten al antibiotica preoperatief kregen voor een andere infectie dan de urinewegen, bijvoorbeeld in verband met endocarditis.



Figuur 1. Opbouw van de database

| Variabelen  | Alle patiënten (n=1002) | AB+ (n=39)  | AB- (n=963) | P-waarde |
|---|-------------------------|-------------|-------------|----------|
| Leeftijd, jaren, gemiddelde (SD)  | 69.7 (10.1)             | 72.7 (8.9)  | 69.6 (10.1) | 0.06***  |
| Man, n (%)  | 325 (32.4%)             | 6 (15.4%)   | 319 (33.1%) | 0.22**   |
| BMI, gemiddelde (SD)  | 27.3 (4.7)              | 27.7 (4)    | 27.3 (4.7)  | 0.36***  |
| Geïsoleerde CABG, n (%)   | 371 (37%)               | 13 (33.3%)  | 358 (37.2%) | 0.74**   |
| Klepchirurgie (geïsoleerd, of gecombineerd met bijv. CABG of thoracale aortachirurgie), n (%) | 555 (55.5%)             | 21 (53.8%)  | 535 (55.6%) | 0.87**   |
| Thoracale aortachirurgie (gecombineerd of geïsoleerd), n (%)                                  | 117 (11.7%)             | 6 (15.4%)   | 111 (11.5%) | 0.44**   |
| EuroSCORE, gemiddelde (SD)  | 5.96 (2.58)             | 6.8 (2.7)   | 5.9 (2.6)   | 0.03**   |
| Diabetes Mellitus, n (%)  | 151 (15.1%)             | 6 (15.4%)   | 145 (15.1%) | 1.00**   |
| Kreatinine (laatste preoperatief), mmol/l, gemiddelde (SD)                                    | 81.8 (23.8)             | 77.7 (25.8) | 81.9 (23.7) | 0.27***  |
| Nitriturie, n (%)   | 91 (9.1%)               | 32 (82.1%)  | 59 (6.1%)   | <0.001** |
| Leukocyturie, n (%)   | 993 (99.1%)             | 38 (97.4%)  | 955 (99.2%) | 0.30**   |

SD=standaard deviatie; CABG=Coronary Artery Bypass Grafting; BMI = Body Mass Index \*\* fishers exact, \*\*\* independent samples t-test

Tabel 1. Baseline karakteristieken van patiënten gepland voor cardiothoracale chirurgie met leukocyten en/ of nitriet in urine

| Uitkomst variabele                                   | Alle patiënten (n=1002) | AB+ (n=39)      | AB- (n=963)      | OR         | 95% BI           | P-waarde      |
|--|-------------------------|-----------------|------------------|------------|------------------|---------------|
| <b>Opnameduur, mediaan</b>                           | <b>9.58</b>             | <b>9.76</b>     | <b>9.57</b>      |            |                  | <b>0.54*</b>  |
| <b>Totaal aantal postoperatieve infecties, n (%)</b> | <b>82 (8.2%)</b>        | <b>2 (5.1%)</b> | <b>80 (8.3%)</b> | <b>0.6</b> | <b>0.14-2.52</b> | <b>0.48**</b> |
| mediastinitis  | 1 (0.1%)                | 0               | 1 (0.1%)         |            |                  |               |
| oppervlakkige infectie sternumwond                   | 5 (0.5%)                | 0               | 5 (0.5%)         |            |                  |               |
| diepe wondinfectie been of lies                      | 1 (0.1%)                | 0               | 1 (0.1%)         |            |                  |               |
| infectie of erysipelas been of arm                   | 1 (0.1%)                | 0               | 1 (0.1%)         |            |                  |               |
| urinewegsinfectie                                    | 25 (2.5%)               | 1 (2.6%)        | 24 (2.5%)        |            |                  |               |
| urosepsis  | 1 (0.1%)                | 0               | 1 (0.1%)         |            |                  |               |
| pneumonie  | 31 (3.1%)               | 0               | 31 (3.2%)        |            |                  |               |
| vroege klepdocarditis                                | 1 (0.1%)                | 0               | 1 (0.1%)         |            |                  |               |
| vroege vaatprothese infectie                         | 1 (0.1%)                | 1 (2.6%)        | 0 (0%)           |            |                  |               |
| ernstige sepsis met multi-orgaan-falen               | 5 (0.5%)                | 0               | 5 (0.1%)         |            |                  |               |
| infectie pacemakerpocket                             | 1 (0.1%)                | 0               | 1 (0.1%)         |            |                  |               |
| multiple postoperatieve infecties                    | 7 (0.7%)                | 0               | 7 (0.7%)         |            |                  |               |
| Andere wondinfecties                                 | 2 (0.2%)                | 0               | 2 (0.1%)         |            |                  |               |

\* Log-rank test, \*\* Logistic regression, OR = odds ratio, BI = betrouwbaarheids interval

Tabel 2. Univariate analyse van patiënten voor cardiothoracale chirurgie met leukocyten en/of nitriet in de urine met of zonder antibiotische behandeling vanwege verdenking urineweginfectie

### Resultaten

Uiteindelijk voldeden er 1002 patiënten met leukocyten of nitriet in de urine aan de in- en exclusiecriteria. De baseline karakteristieken van deze patiënten zijn te zien in tabel 1. Van deze 1002 patiënten werden er maar 39 behandeld met antibiotica (de AB+ groep). De overige 963 patiënten

werden niet voor de operatie met antibiotica behandeld (de AB- groep). De patiënten in de behandelde groep (AB+) zijn vervolgens vergeleken met de niet-behandelde groep (AB-), zowel op kenmerken - om voor eventuele verschillen te corrigeren - als op uitkomsten: postoperatieve infecties en opnameduur.

In tabel 1 is te zien dat er verschillen zijn tussen de groepen wat betreft nitriet in de urine en EuroSCORE. Statistische correctie hiervoor maakt de resultaten niet alsnog significant verschillend tussen de groepen. In tabel 2 is te zien dat in de behandelde groep 5,1% van de patiënten postoperatief een infectie had en in de niet

behandelde groep 8,3% (OR – odds ratio -, gecorrigeerd voor EuroSCORE 0,53, 95% BI 0,12-2,24). Dit verschilt niet significant ( $p=0,39$ ). De opname-duur, gecorrigeerd voor EuroSCORE, verschilde ook niet significant tussen de groepen (HR – hazard ratio - 1,05 (95% BI 0,63-1,75,  $p=0,85$ ).

Verdere analyse van de kweekuitslagen leverde de volgende resultaten op:

- Van de 39 preoperatief behandelde patiënten (AB+) bleek bij 6 patiënten (15,4%) achteraf de urinekweek negatief of gecontamineerd te zijn. De antibiotische behandeling was dus overbodig.
- Van de 80 patiënten in de AB- groep die een postoperatieve infectie hadden, bleek bij 26 ook sprake van bacteriën in de preoperatieve urine. Bij hen was de bacterie preoperatief in de urine in geen van de gevallen de verwekker van een postoperatieve infectie op een andere plaats in het lichaam. Ook was er bij 24 van de 26 patiënten postoperatief weer een urinekweek afgenomen, die in 20 van de 24 gevallen geen groei of geen significante groei toonde.

### Discussie en beperkingen

Deze studie toont aan dat er sprake is van praktijkvariatie in handelen in het geval van leukocyten of nitriet in urine preoperatief voor cardiothoracale chirurgie. Zeer weinig mensen met leukocyten of nitriet in de urine werden behandeld met antibiotica preoperatief (3,9%). Omdat de AB+ groep zo klein is, zijn de statistische analyses zwak, met brede betrouwbaarheidsintervallen. Om de groepen statistisch betrouwbaar te vergelijken zou eigenlijk een gerandomiseerde studie (RCT) moeten worden opgezet. Het meest interessant van deze studie zijn de kweekresultaten. Allereerst de overbehandeling in de AB+ groep, waarbij van de 39 patiënten er 6 patiënten (15,4%) onterecht preoperatief antibiotisch behandeld werden. Ten tweede, en dit is misschien nog wel het meest interessante resultaat van de studie, bleek dat bij de patiënten die preoperatief geen behandeling hadden gehad ( $n=963$ ), de verwekkers van de postoperatieve infecties niet te relateren waren aan de preoperatief gevonden bacteriën in

de urine (op basis van de kweken). Dit is waarschijnlijk ten gevolge van de 2 gram cefazoline die patiënten in het St. Antonius ziekenhuis peroperatief toegediend krijgen.


De studie is dus niet zonder meer generaliseerbaar naar andere centra, want naast het peroperatieve antibioticabeleid kunnen er nog meer verschillen in lokale protocollen zijn die hebben bijgedragen aan het resultaat.

Een andere beperking is de patiëntselectie op basis van leukocyten en nitriet in de urine. Zoals genoemd in de inleiding, hebben veel van deze patiënten geen bacteriurie. Betrouwbaarder zou zijn om alleen patiënten te includeren met asymptomatische bacteriurie. Het voordeel van onze aanpak is echter dat deze de dagelijkse praktijk weerspiegelt en dat overbehandeling gedetecteerd kon worden.

Ook belangrijk om hier te noemen zijn de afkappunten die gebruikt zijn voor CRP en aantal leukocyten in de urine. Omdat alleen patiënten met een CRP  $<10$  mg/l geïncludeerd werden, is het resultaat van dit onderzoek alleen op deze patiëntencategorie van toepassing. Een CRP  $>10$  mg/l kan een signaal van een infectie zijn die behandeld moet worden, en dan dient een focus gezocht te worden. Er zaten in dit onderzoek ook patiënten met maar een spoor leukocyten in de urine; tot 15 leukocyten per gezichtsveld kan als normaal worden beschouwd. Maar soms werd er bij deze patiënten ook met antibiotica gestart en dus weerspiegelt dit de praktijk.

### Conclusie

In deze grote groep van niet preoperatief antibiotisch behandelde patiënten met een positieve preoperatieve urinetest lijkt er geen sprake te zijn geweest van infecties door hematogene spreiding van bacteriën naar andere plaatsen in het lichaam. Het lijkt hierdoor in deze setting veilig om patiënten die leukocyten of nitriet in de urine hebben, maar geen verdere urinewegklachten of tekenen van een infectie tonen, niet extra met antibiotica te behandelen voor cardiothoracale chirurgie. Het routinematig testen van de urine zou in deze setting, bij patiënten met een

laag CRP en zonder klachten, dan ook achterwege gelaten kunnen worden. Indien er sterker bewijs is gewenst, dan is het aan te raden om een grote, multicenter gerandomiseerde studie op te zetten. 

### Literatuur

1. Werkgroep infectiepreventie (WIP). Preventie van postoperatieve wondinfecties. Versie Mei 2006, Revisie: Mei 2011.
2. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:647-62.
3. Munro J, Booth A, Nicholl J. Routine preoperative testing: A systematic review of the evidence. *Health Technol Assess* 1997;1:i,iv; 1-62.
4. National Collaborating Centre for Acute Care (UK). Preoperative tests: The use of routine preoperative tests for elective surgery. NICE clinical guidelines, no. 3. London: National collaborating centre for acute care (UK); 2003.
5. Devillé W, Yzermans J, van Duijn N, Bezemer PD, van dW, Bouter L. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urology* 2004;4(1):4.
6. Soltanzadeh M, Ebadi A. Is presence of bacteria in preoperative microscopic urinalysis of the patients scheduled for cardiac surgery a reason for cancellation of elective operation?. *Anesth Pain Med* 2013;2:174-7
7. Darouiche RO, Hull RA. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2012;55:1400-7.
8. Drekonja DM, Zarmbinski B, Johnson JR. Preoperative urine cultures at a veterans affairs medical center. *JAMA Intern Med* 2013;173:71-2

*Dit artikel is een bewerkte korte versie van: de Lange MP, Sonker U, Kelder JC, de Vos R. Practice variation in treatment of suspected asymptomatic bacteriuria prior to cardiac surgery: are there differences in postoperative outcome? A retrospective cohort study. Interact CardioVasc Thorac Surg 2016; doi:10.1093/icvts/ivw039*