Kunnen geselecteerde laboratoria data gebruikt worden als surveillance voor de antibiotica gevoeligheid van uropathogenen bij vrouwen in de eerstelijn?

Haio: THYSSEN Eline , U.G.
Promotor: Heytens Stefan , U.G.
Praktijkopleider: DE CAUWER Sophie , DESIMPELAERE Patrick , Noppen Inge

Context: Urineweginfecties (UWI) zijn nog steeds één van de meest voorkomende aandoeningen in de eerstelijnszorg waarvoor antibiotica voorgeschreven wordt. Uit het verleden is reeds gebleken dat men bij ongecompliceerde UWI empirisch een effectieve behandeling kan starten. Om richtlijnen op te stellen voor deze empirische behandeling, moet men echter weten welke uropathogenen er voorkomen en wat hun antibioticagevoeligheid is. Deze microbiologische data worden heden verkregen via grote klinische laboratoria, die vaak ook verbonden zijn aan ziekenhuizen. Deze stalen vertegenwoordigen echter vaak een geselecteerde populatie met risicofactoren, recidiverende infecties of gecompliceerde UWI. Hieruit worden dan conclusies getrokken die ook toegepast worden in de eerste lijn, maar uiteraard kan men de vraag stellen of deze resultaten wel representatief zijn voor de bedoelde eerstelijns populatie. Om dit tegen te gaan en richtlijnen voor de empirische behandeling van UWI op te stellen is actieve surveillance door middel van observationele studies nodig. Deze studies zijn echter arbeidsintensief en hebben een hoge kostprijs. Bovendien zou er wegens de continu veranderende incidentie van antibioticaresistentie een continue surveillance moeten zijn van data. Er heerst dus een zoektocht naar een manier om informatie te krijgen over de resistentiecijfers in de eerste lijn zonder aan actieve surveillance te moeten doen. Een mogelijke oplossing is een filter toe te passen op de reeds beschikbare data van de laboratoria om zo urinestalen representatief voor de eerstelijns populatie te kunnen selecteren.

Onderzoeksvraag: Het doel van dit onderzoek is nagaan of gefilterde regionale laboratoria data gebruikt kunnen worden als surveillance voor de antibioticagevoeligheid van uropathogenen bij ongecompliceerde UWI bij vrouwen in de eerste lijn. Bijkomend wordt nagegaan of er een significant verschil is tussen de gefilterde laboratoria data en de ruwe data. Anders gesteld, is het nodig om een filter toe te passen op de laboratoria data of kan men gewoon de ruwe data gebruiken als surveillance?

Methode: Er wordt een observationele surveillance studie uitgevoerd gedurende 19 maanden, waarbij aan verschillende huisartsen, verspreid over Vlaanderen, gevraagd wordt dipslides op te sturen van vrouwen ouder dan 18 jaar, die zich aanmelden met klachten zoals dysurie, urgency en /of pollakisurie. Daarnaast wordt aan verschillende regionale laboratoria gevraagd retrospectief een filterprotocol uit te voeren op de microbiologische resultaten van urinekweken in hun databank uit de periode van augustus 2020 tot en met december 2021. Het filterprotocol zorgt ervoor dat er enkel stalen geïncludeerd worden van vrouwen ouder dan 18 jaar, waarbij er pyurie aanwezig is samen met een bacterial count van $>10^3$ CFU/ml en er slechts één uropathogeen geïsoleerd is of het geïsoleerde organisme duidelijk het dominante pathogeen is. Stalen afkomstig uit woonzorgcentra, long term care facilities, gehospitaliseerde of andere geïnstitutionaliseerde patiënten (zoals psychiatrische ziekenhuizen) worden uitgesloten. Verder mag er ook maar één staal per patiënt per jaar geïncludeerd worden. Naast de data verkregen na het toepassen van het filterprotocol wordt er ook gevraagd de ruwe data, dus zonder filter, van die periode af te leveren.

Resultaten: Bij zowel de observationele surveillance studie als de gefilterde en ruwe data van elk deelnemend laboratorium is E. coli de meest frequent geïsoleerde kiem. De sensitiviteit van E. coli

aan de meest courant gebruikte antibiotica in de eerste lijn is hoog, zowel bij de observationele surveillance studie als bij de gefilterde en ruwe data van alle deelnemende laboratoria. Wat betreft distributie van uropathogenen ziet men bij de vergelijking tussen de observationele surveillance studie en de ruwe data een significant verschil voor E. coli, S. saprophyticus, Klebsiella spp. en Proteus mirabilis ($p<0,05$). Tussen de observationele surveillance studie en de gefilterde data is de verdeling van de gevonden uropathogenen wel goed vergelijkbaar wat betreft de kiemen E. coli, Enterobacter spp., S. aureus, S. agalactiae en de overige niet-gespecificeerde kiemen ($p>0,05$). Voor Klebsiella spp. en Enterococcus spp. kan wel een significant verschil aangetoond worden bij alle laboratoria ($p<0,05$). Bij vergelijking van de gefilterde en de ruwe data blijkt dat de distributie van de gevonden uropathogenen significant verschillend is bij alle deelnemende laboratoria wat betreft E. coli, S. saprophyticus, Klebsiella spp., Enterococcus spp., Enterobacter spp., Proteus mirabilis en de overige niet-gespecificeerde kiemen ($p<0,05$). Gezien E. coli de meest frequent geïsoleerde kiem is bij ongecompliceerde urineweginfecties wordt voor de vergelijking van de resistentie de focus gelegd op deze kiem. Wat betreft de resistentie profielen voor E. coli wordt er een significant verschil aangetoond tussen de observationele studie en de ruwe data van de laboratoria voor nitrofurantoïne (bij Labo Nuytinck), voor amoxicilline-clavulaanzuur (bij AML en labo ASZ), voor cefuroxime, voor quinolonen en voor cotrimoxazole (bij labo ASZ)… ($p<0,05$). Er is geen significant verschil ($p>0,05$) in resistentie van E.coli aan nitrofurantoïne, fosfomycine en cotrimoxazole bij de vergelijking tussen de observationele surveillance studie en de gefilterde data. Er wordt wel een significant verschil aangetoond voor amoxicilline-clavulaanzuur (bij AML en labo ASZ), voor de quinolonen en voor cefuroxime (bij AML en Labo Nuytinck) ($p<0,05$). Bij de vergelijking tussen de gefilterde en de ruwe data wordt, met uitzondering van de gevoeligheid voor fosfomycine bij Labo Nuytinck ($p=0,1540$), voor alle geteste antibiotica bij alle laboratoria steeds een significant verschil in resistentie aangetoond tussen de gefilterde data en de ruwe data ($p<0,05$).

Conclusie: Bij vergelijking tussen de observationele surveillance studie en de gefilterde labo data kan er geen significant verschil worden aangetoond voor het voorkomen van de uropathogenen met E. coli als meest voorkomende uropathogeen bij ongecompliceerde UWI. Bovendien kan er tussen de observationele surveillance studie en de gefilterde labo data geen significant verschil worden aangetoond tussen de resistentieprofielen van E. coli voor de meest courant gebruikte antibiotica bij UWI in de eerste lijn. Hieruit kan men besluiten dat de gefilterde laboratoria data representatief zijn voor de antibioticagevoeligheid van E. coli bij vrouwen met ongecompliceerde urineweginfecties in de eerste lijn. Verder wordt ook het nut van de filter aangetoond, gezien er een significant verschil wordt gevonden in de resistentieprofielen bij vergelijking tussen de gefilterde en ruwe data. In de toekomst zou men dus jaarlijks of tweejaarlijks beroep moeten kunnen doen op de gefilterde labo data van regionale labo’s om een relevante inschatting te kunnen maken van de resistentiecijfers op dat moment. Om dit te kunnen realiseren dient er nog extra aandacht besteed te worden aan het optimaliseren van de filter die toegepast wordt op de ruwe labo data. Ten slotte is het van uiterst belang om nauw samen te werken met microbiologen, gezien zij steeds op de hoogte zijn van de meest recente informatie.