Acute complicaties bij chronische aandoeningen

-

Dialysepatiënten en patiënten onder chemotherapie

Lotte Ponet (KU Leuven)
Jane Smeulders (KU Leuven)
Sarah Daenen (KU Leuven)

Promotor: Professor dr. Jan Verbakel (ACHG KU Leuven)

Co-promotoren: Professor dr. Bert Aertgeerts (KU Leuven), Emmy De Buck (KU Leuven)

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2021 – 2022

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.
Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

ABSTRACT

Achtergrond: Deze masterproef maakt deel uit van de herwerking van het boekje 'Urgentieschema's voor huisartsen'. In het hoofdstuk 'Acute complicaties bij chronische aandoeningen' worden de meest voorkomende, urgente problemen bij verschillende chronische patiëntengroepen besproken. Wij spitsten ons toe op de populaties dialysepatiënten en patiënten onder chemotherapie, waarbij de onderwerpen 'Koorts', 'Hyperkaliëmie', 'Bloeding bij trombopenie', 'Vullingsproblemen' en 'Fistelproblemen' aan bod komen. Het einddoel van deze masterproef is het opstellen van werkbare schema's voor de aanpak van elk van deze problemen in de Belgische eerstelijnszorg.

Methoden: We doorzochten eerst de bestaande richtlijnen. Voor het aanvullen van ontbrekende of verouderde informatie gebeurde een grondige revisie van de huidige literatuur aan de hand van BestBETs. We formuleerden 5 onderzoeksvragen volgens de PICO-methode**.** Er werden MeSHtermen geïdentificeerd waarmee we een literatuuronderzoek uitvoerden in 4 gekozen databanken; MEDLINE via PubMed, Embase, Cochrane en DynaMed. De geïncludeerde artikels werden onderworpen aan een kwaliteitsbeoordeling en relevante informatie vatten we samen in een evidentietabel. Hieruit werd een eerste schema van elk onderwerp ontwikkeld dat we vervolgens presenteerden aan een panel van huisartsen en specialisten.

Resultaten: In totaal includeerden we 70 artikels, waaronder 31 richtlijnen. Hieruit blijkt dat het ECG voor de diagnose van hyperkaliëmie meer specifiek dan sensitief is en dus eerder gebruikt kan worden voor het bevestigen van de diagnose dan om deze uit te sluiten. Het stopzetten van RAASi leidt tot een toegenomen cardiovasculair risico en mortaliteit. Bij het stellen van de diagnose peritonitis bij peritoneale dialysepatiënten dient empirische antibioticatherapie zo spoedig mogelijk opgestart te worden. Hierbij geniet behandeling met intraperitoneale antibiotica de voorkeur ten op zichte van intraveneuze of orale antibiotica. Ook stelden we vast dat laagrisico kankerpatiënten met neutropene koorts veilig en efficiënt behandeld kunnen worden met orale antibiotica in een ambulante setting, mits initiële diagnostische oppuntstelling en observatie in het ziekenhuis. Tenslotte wordt in de meeste consensus gebaseerde richtlijnen een drempel van trom 50×10^9/l gehanteerd voor het toedienen van trombocytentransfusie bij de acuut, matig bloedende patiënt met trombopenie. Op basis van de informatie uit de richtlijnen en de conclusies op onze onderzoeksvragen stelden we een eerste versie van de verschillende schema's op. Deze presenteerden we aan 49 artsen (20 huisartsen, 15 HAIO's, 5 nefrologen, 2 hematologen, 2 oncologen en 5 ASO's). Met hun feedback werden de schema's systematisch aangepast tot de finale versie.

Conclusie: In totaal werden er 6 werkbare en correcte urgentieschema's gerealiseerd over de aanpak van acute complicaties bij dialysepatiënten en patiënten onder chemotherapie in de eerstelijnszorg. We trachtten hierbij een aanvulling te bieden op de huidige aanbevelingen in de desbetreffende hoofdstukken van het zakboekje. Gezien de beperkte evidentie, eerder lage kwaliteit van de gevonden studies en het relatief laag aantal peer-reviews dringt verder kwalitatief wetenschappelijk onderzoek zich op voor het optimaliseren van de schema's en de implementatie ervan in Belgische richtlijnen.

INHOUDSOPGAVE

LIJST MET AFKORTINGEN 5

1 INLEIDING 7

1 METHODES 9

1.1 Zoekstrategie en keuze van databanken 9

1.2 Onderzoeksvragen 9

1.3 Vertaling van onderzoeksvragen naar zoekstrengen 10
1.3.1 PIPOH 10
1.3.2 Zoektermen 10

1.4 In-en exclusiecriteria 11

1.5 Screening titel, abstract en volledige tekst 11

1.6 Opstellen evidentietabellen 11

1.7 Ontwikkeling voorstel urgentieschema's 11

1.8 Feedbackmomenten voor de urgentieschema's 11
1.8.1 Organisatie 11
1.8.2 Resultatenverwerking 12

1.9 Ontwikkeling finale urgentieschema's 12

2 RESULTATEN 13

2.1 Dialysepatiënten 13
2.1.1 Onderzoeksvraag 1: ECG voor de diagnose hyperkaliëmie 13
2.1.2 Onderzoeksvraag 2: RAASi en hyperkaliëmie 15
2.1.3 Onderzoeksvraag 3: IP of IV antibiotica voor peritonitis bij PD-patiënten 18
2.1.4 Ontwikkeling en voorstel urgentieschema's dialysepatiënten 20
2.1.5 Resultaten feedbackmomenten dialysepatiënten 22
2.1.6 Finale urgentieschema's dialysepatiënten 25

2.2 Patiënten onder chemotherapie 28
2.2.1 Onderzoeksvraag 4: orale antibioticatherapie bij neutropene koorts 28
2.2.2 Onderzoeksvraag 5: drempel voor trombocytentransfusie bij trombopenie 32
2.2.3 Ontwikkeling en voorstel urgentieschema's patiënten onder chemotherapie 34
2.2.4 Resultaten feedbackmomenten patiënten onder chemotherapie 35
2.2.5 Finale urgentieschema's patiënten onder chemotherapie 37

3 DISCUSSIE 40

3.1 Antwoord op onderzoeksvragen 40

3.2 Conclusies uit feedbackmomenten 41

3.3 Sterktes en limitaties van de studie 42

3.4 Vergelijking met andere studies 43

3.5 Impact op de klinische praktijk 43

***4* BESLUIT** 44

5 REFERENTIES 45

6 BIJLAGEN via www.achg.be/urgenties. 49

LIJST MET AFKORTINGEN

AB	Antibiotica
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
AIRR	Adjusted incident rate ratio
AHS	Alberta Health Services
AKI	Acute kidney injury
AV-block	Atrioventriculair block
AV-fistel	Arterioveneuze fistel
ANC	Absolute neutrophil count
ASCO	American society of clincal oncology
ASO	Arts-specialist-in-opleiding
BETs	Best Evidence Topics
BCSH	British Society for Haematology
CSF	Colony stimulating factors
CARI	Caring for Australian and New Zealanders with Kidney Impairment
CI	Confidence Interval
CISNE-i	Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia
CKD	Chronic kidney disease
CVC	Centraal veneuze katheter
EBPG	European best practice guideline
ECG	Elektrocardiogram
EM	Emergency
ERBP	European Renal Best Practices
ERC	European Resuscitation Council
ESKD	End stage kidney disease
ESMO	European society for medical oncology
ESRD	End stage renal disease
FN	Febriele neutropenie, neutropene koorts
GDG	Guideline Development Group
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
GRS	Global rating scale
HAIO	Huisarts-in-opleiding
HD	Hemodialyse
HF	Hartfalen
HFrEF	Hartfalen met gereduceerde ejectiefractie
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IP	Intraperitoneaal
ISPD	International Society for Peritoneal Dialysis
IV	Intraveneus
LoE	Level of Evidence
KDOQI	The National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
K+	Kalium
LR	Likelihood Ratio
MACE	Major adverse cardiac events
MASCC-i	Multinational association for supportive care in cancer risk index
MESH	Medical subject headings
MRA	Minerale corticoid receptorantagonisten
MRSA	Meticilline-resistente Staphylococcus aureus
NCCN	National comprehensive cancer network
NHG	Nederlandse Huisartsen Genootschap

NICE	National institute for health and care excellence
NEHCA	National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency
NF	Neutropene koorts
NFN	Nederlands Federatie voor Nefrologie
NPV	Negative predictive value
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPV	Negative predictive values
PD	Peritoneale dialyse
PICO	Patient, intervention, comparison en outcome
PO	peroraal
PPV	Positive predictive value
PROTECT	Patients Hospitalized with acute heart failure and Volume Overload to Assess Treatment Effect on Congestion and Renal FuncTion
QoL	Quality of life
RAASi	Renine-angiotensine-aldosteron systeem inhibitoren
RACPG	Renal Association Clinical Practice Guidelines
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatieve Risico
s	seconden
SCREAM	Stockholm CREAtinine Measurements
SCT	Stamceltransplantatie
SIRS	Systemic inflammatory Response syndrome
SOP	Standard operating protocol
SR	Systematic review
SZC	Sodium Zirconium Cyclosilicate
UK	Verenigd Koninkrijk
USA	Verenigde Staten
WHO	World Health Organization
WCMICS	Western and Central Melbourne Integrated Cancer Service

1 INLEIDING

Het zakboekje 'Urgentieschema's voor huisartsen' is een veelgebruikt hulpmiddel voor de Belgische huisarts. Het biedt een snel, concreet en wetenschappelijk gebaseerd antwoord in spoedeisende situaties waar elke huisarts mee geconfronteerd wordt. Het boekje werd in 1985 voor het eerst uitgegeven en in 2012 werd de zesde en laatste versie gepubliceerd. Gezien de snelle toename aan beschikbare evidentie dringt zich een herwerkte uitgave op. In de periode van 2019-2022 wordt er door huisartsen-in-opleiding en het Rode Kruis-Vlaanderen samengewerkt aan een zevende editie van dit zakboek. Onze masterproef maakt deel uit van deze herwerking. We richtten ons voor deze thesis tot het hoofdstuk 'Acute complicaties bij chronische aandoeningen' en meer bepaald de subtopics 'Dialysepatiënten' en 'Patiënten onder chemotherapie'. Beide patiëntengroepen maken een eerder beperkt deel uit van de totale patiëntenpopulatie van de huisarts en de opvolging van deze patiënten gebeurt voornamelijk in tweede (en derde) lijn. Toch zijn er enkele vermeldenswaardige complicaties die zich kunnen voordoen bij deze patiënten, waarvan de huisarts minstens kennis moet hebben.

Patiënten in dialysebehandeling zijn patiënten die om een of andere reden te maken krijgen met eindstadium nierfalen (ESKD). De meest frequente ziekten die leiden tot een falende nierfunctie zijn diabetische nefropathie, chronische glomerulonefritis, cystische nierziekte en nefrosclerose.[1] Dialyse is voor deze patiënten een levensreddende en erg doeltreffende behandeling. Er bestaan verschillende vormen van dialyse; de meest gebruikte dialysevorm in België is hemodialyse in een ziekenhuisomgeving (ziekenhuis-HD). Andere vormen zijn hemodialyse in een satellieteenheid (satelliet-HD), peritoneale dialyse (PD) en thuis-hemodialyse (thuis-HD).[2] Er is een intensieve opvolging door de behandelend specialist en het ziekenhuis bij al deze dialysevormen. Door de vergrijzing van de bevolking neemt het aantal dialysepatiënten toe. België telt ongeveer 7000 dialysepatiënten, van wie twee derde ouder is dan 65 jaar.[3]

De andere patiëntenpopulatie die wordt besproken in deze masterproef zijn patiënten onder chemotherapie. Er bestaan tegenwoordig meer dan 50 verschillende cytostatica.[4] Door de snelle wetenschappelijke vooruitgang kan kanker beter behandeld en ook gemakkelijker opgespoord worden. Dit leidt tot een toename in de prevalentie van kankerdiagnoses. In 2018 werden in België 70.468 kankers gediagnosticeerd. Andere factoren die bijdragen tot een verwachte stijging van de kankercijfers zijn de stijgende wereldbevolking, de vergrijzing van de bevolking en verslechtering van de levensstijl waardoor het risico op kanker toeneemt.[5]

Door het toenemend aantal dialysepatiënten en kankerpatiënten, vergroot de kans dat de huisarts vroeg of laat betrokken wordt bij het ontstaan van problemen bij een patiënt uit één of beide groepen<. Ze kunnen zich enerzijds presenteren met banale (zelflimiterende) klachten, die niet gerelateerd zijn aan de dialyse of chemotherapie maar frequent voorkomen in de huisartsenpraktijk. Anderzijds zijn er specifieke ziekte- en/of behandeling gerelateerde problemen. In het zakboekje wordt vooral ingegaan op deze laatste problemen en de aanpak ervan in de eerste lijn.

Zo wordt zowel bij dialysepatiënten als bij patiënten onder chemotherapie de aanpak van koorts besproken aangezien beide patiëntengroepen door hun behandeling hoger risico hebben op het oplopen van infecties en een ernstiger verloop ervan. Bij dialysepatiënten met koorts dient er in het bijzonder aandacht te gaan naar de katheter of dialysetoegang. Infectie ter hoogte van de peritoneale dialyse katheter kan aanleiding geven tot peritonitis met als eerste klachten buikpijn en een troebele drainagevloeistof. Herkenning en snelle verwijzing voor het opstarten van geschikte antibiotica zijn belangrijk gezien de hoge mortaliteit en het risico op complicaties bij peritonitis. Bij hemodialyse kan infectie via de katheter snel evolueren tot sepsis.[3]

Bij patiënten die recent chemotherapie kregen en koorts ontwikkelen moet de huisarts bedacht zijn op neutropene koorts en is urgente verwijzing naar het ziekenhuis meestal noodzakelijk. Echter heeft recent wetenschappelijk onderzoek aangetoond dat niet alle kankerpatiënten met neutropene koorts een hoog risico lopen op een ernstig verloop of het ontwikkelen van complicaties. Om deze laagrisicopatiënten te identificeren werden er bruikbare en gevalideerde instrumenten ontwikkeld. De MASCC-index, de CISNE-index of de regel van Talcott zijn enkele voorbeelden van deze instrumenten.[6] Het selecteren van laagrisicopatiënten heeft ertoe geleid dat de behandelingsstrategieën minder intensief worden en er ruimte lijkt te zijn voor een nieuwe strategie met orale antibiotica in een ambulante setting.

Daarnaast kan behandeling met bepaalde chemotherapie ook aanleiding geven tot trombopenie, iets wat de huisarts in rekening moet brengen bij het ontstaan van een bloeding. Naarmate het aantal trombocyten daalt, neemt de bloedingsneiging toe. Bij een trombocytenaantal $<10 \times 10^9$/l wordt het risico dat spontane bloedingen optreden groter.[7] Bij welke drempel van trombocytenaantal moet overgegaan worden tot een trombocytentransfusie is één van de vragen waarop we een antwoord trachten te vinden in deze masterproef.

Andere vermelde urgenties gerelateerd aan dialysebehandeling zijn vullingsproblemen en complicaties ter hoogte van de arterioveneuze fistel. Door excessieve of onvoldoende vochtafvoer tijdens een dialysesessie kunnen dialysepatiënten respectievelijk gedehydrateerd of vochtoverbelast geraken. Overmatig vochtverlies of vochtophoping kan klinisch beoordeeld worden door de verandering in gewicht, schommelingen in bloeddruk of het ontwikkelen van oedemen of dyspnee. Mogelijke complicaties ter hoogte van de arterioveneuze fistel die door de huisarts herkend moeten worden zijn bloeding, trombose, infectie en aneurysma. Tenslotte wordt het topic hyperkaliëmie besproken. Hoewel dit een veel voorkomende elektrolytenstoornis is bij dialysepatiënten wordt dit ook geregeld vastgesteld in de huisartsenpraktijk bij niet-dialysepatiënten, bijvoorbeeld bij een routine bloedafname. Om deze reden en mede door het potentieel levensbedreigende karakter van deze afwijking werd de uitwerking van dit topic uitgebreid naar de algemene populatie in plaats van louter patiënten onder dialysebehandeling.

Met onze masterproef probeerden we deze verschillende onderwerpen verder uit te werken en voor elk van de onderwerpen een correct schema op te stellen over de aanpak ervan in de huisartsenpraktijk. We hopen op deze manier elke huisarts die dit zakboek leest een houvast te bieden om in deze situaties snel en adequaat te kunnen handelen. We zijn er ons van bewust dat in de huidige praktijk zowel dialysepatiënten als patiënten onder chemotherapie een klein deel uitmaken van de patiëntenpopulatie van de huisarts en zij eerder contact opnemen met hun behandelend specialist en/of ziekenhuis bij het ontstaan van problemen. De huisarts kan ons inziens echter een belangrijke rol spelen in de correcte herkenning van deze problemen, de inschatting van de ernst ervan en indien nodig het tijdig en gericht verwijzen naar de tweede (en derde) lijn. Door de toenemende prevalentie van beide aandoeningen zal een goede samenwerking en communicatie tussen eerste en tweede lijn met duidelijke behandelingsrichtlijnen voor deze problemen alsmaar belangrijker worden.

1 METHODES

1.1 Zoekstrategie en keuze van databanken

We startten met het nalezen van het toegewezen hoofdstuk in het huidige boekje 'Urgentieschema's voor huisartsen'. Met deze informatie werd er eerst gezocht naar bestaande en gevalideerde richtlijnen over de verschillende onderwerpen. We zochten in de richtlijnen van Dynamed, UpToDate, EB Practice Net, NHG, het Acute Boekje en de 'Federatie Medische Specialisten' voor deze eerste search. De gevonden eerstelijnsrichtlijnen van EB Practice Net bevatten weinig relevante informatie voor verwerking in de urgentieschema's. We vonden ook geen enkele relevante NHG-richtlijn. Daarom hebben we ons bij het opstellen van de urgentieschema's vooral gebaseerd op internationale tweedelijnsrichtlijnen. De kenmerken van de gebruikte richtlijnen worden weergeven in tabel 1 (zie bijlage). De kwaliteit van de gevonden richtlijnen werd beoordeeld aan de hand van de AGREE-GRS. We kozen voor deze tool, die een valabel alternatief is voor de gouden standaard voor het beoordelen van praktijkrichtlijnen (AGREE II), gezien de context waarin we op een tijdbesparende manier een correcte methodologische kwaliteitsbeoordeling trachtten te bekomen. Het resultaat werd in de tabel weergegeven als de AGREE-GRS overall quality score.

Voor het aanvullen van ontbrekende of verouderde informatie uit deze richtlijnen verrichtten we een literatuurstudie in de vorm van een BestBET. Er werd vertrokken vanuit een klinisch scenario in de huisartsenpraktijk met betrekking tot het onderwerp. Hierna werden onderzoeksvragen opgesteld volgens de PICO-methode. Voor elke onderzoeksvraag identificeerden we MeSH-termen en een serie Engelstalige trefwoorden die we invoerden in de gekozen databanken. We voerden deze literatuurstudie in de periode van september en november 2020 in de volgende 4 databanken; MEDLINE, Embase, Cochrane en DynaMed. In januari 2022 werden deze databanken nogmaals gecontroleerd voor het toevoegen van de meest recente publicaties.

1.2 Onderzoeksvragen

In het huidige boekje worden de volgende onderwerpen besproken voor dialysepatiënten: koorts, bloeding ter hoogte van de fistel en hyperkaliëmie. Bij patiënten onder chemotherapie worden sepsis en bloedingen behandeld. Na raadpleging van de richtlijnen beslisten we bloeding ter hoogte van de fistel niet te includeren in onze initiële search, gezien de beperkte beschikbare evidentie. De onderwerpen voor patiënten onder chemotherapie lieten we ongewijzigd. In het kader van de literatuurstudie in de vorm van BestBETs formuleerden we de volgende onderzoeksvragen; (1) Is het ECG voldoende sensitief en specifiek voor het aantonen respectievelijk uitsluiten van hyperkaliëmie bij volwassenen? (2) Is het voor een patiënt die onder behandeling met RAASi hyperkaliëmie ontwikkelt beter om de behandeling te continueren dan te staken met het oog op cardiovasculaire uitkomst? (3) Geniet intraperitoneale antibioticatherapie de voorkeur ten opzichte van intraveneuze of orale antibioticatherapie bij peritoneale dialysepatiënten die peritonitis ontwikkelen? (4) Is orale antibioticatherapie even efficiënt en veilig als intraveneuze antibioticatherapie bij laagrisico kankerpatiënten met neutropene koorts? (5) Dient trombocytentransfusie toegediend te worden bij een lage trigger dan wel een hoge trigger voor het stoppen van een bloeding bij patiënten met chemotherapie-geïnduceerde trombopenie?

1.3 Vertaling van onderzoeksvragen naar zoekstrengen

1.3.1 PIPOH

(1) Is het ECG voldoende sensitief en specifiek voor het aantonen respectievelijk uitsluiten van hyperkaliëmie bij volwassenen?
P: patiënten met hyperkaliëmie op bloedstaal
I: ECG
C: geen ECG
O: diagnose hyperkaliëmie

(2) Is het voor een patiënt die onder behandeling met RAASi hyperkaliëmie ontwikkelt beter om de behandeling te continueren dan te staken met het oog op cardiovasculaire uitkomst?
P: patiënten met hyperkaliëmie
I: therapie met RAASi verderzetten
C: therapie met RAASi onderbreken
O: cardiovasculaire uitkomst

(3) Geniet intraperitoneale antibioticatherapie de voorkeur ten opzichte van intraveneuze of orale antibioticatherapie bij peritoneale dialysepatiënten die peritonitis ontwikkelen?
P: peritoneale dialysepatiënten met peritonitis
I: intraperitoneale behandeling
C: intraveneuze behandeling
O: genezing en complicaties

(4) Is orale antibioticatherapie even efficiënt en veilig als intraveneuze antibioticatherapie bij laag risico kankerpatiënten met neutropene koorts?
P: patiënten met laagrisico neutropene koorts
I: orale antibioticatherapie
C: intraveneuze antibioticatherapie
O: genezing en complicaties

(5) Dient trombocytentransfusie toegediend te worden bij een lage trigger dan wel een hoge trigger voor het stoppen van een bloeding bij patiënten met chemotherapie-geïnduceerde trombopenie?
P: patiënten met chemotherapie-geïnduceerde trombopenie en bloeding
I: trombocytentransfusie bij lage trigger
C: trombocytentransfusie bij hoge trigger
O: stoppen van bloeding

1.3.2 Zoektermen

Voor elk van de onderzoeksvragen werden er naast een serie Engelstalige trefwoorden ook MeSHtermen geïdentificeerd. Voor een volledig overzicht van de gebruikte zoektermen per databank en per onderzoeksvraag verwijzen we naar bijlage 2.

1.4 In-en exclusiecriteria

Voor de artikelselectie werden de volgende in- en exclusiecriteria bepaald. Inclusiecriteria betroffen de studiepopulatie (volwassenen, leeftijd >18 jaar), datum van publicatie (artikels gepubliceerd na 2000), het studietype (zowel richtlijnen, meta-analyses, SR, RCT als observationele studies), de taal (Engels) en de beschikbaarheid van de volledige tekst. We excludeerden narratieve reviews en lopende onderzoeken.

1.5 Screening titel, abstract en volledige tekst

De artikels die we overhielden na selectie op basis van hogervermelde in- en exclusiecriteria werden onderworpen aan een screening van titel en abstract. Indien titel en abstract relevant bleken, controleerden we nogmaals of de volledige tekst van de studie beschikbaar was en elimineerden we duplicaten. Vervolgens namen we de volledige tekst van de geselecteerde publicaties door. Studies die irrelevant bleken, werden weggelaten. Relevante studies afkomstig uit referentielijsten van de gevonden artikels werden nog geïncludeerd.

1.6 Opstellen evidentietabellen

Voor elk van de geselecteerde artikels gebeurde een extractie van de meest relevante informatie. We bestudeerden aandachtig de studiepopulatie, methodologie en resultaten per artikel. De bewijskracht (Level of Evidence) werd bepaald en gescoord. Ook zochten we in elke studie naar limitaties om zo het risico op bias te kunnen inschatten. Deze gegevens werden in evidentietabellen verzameld (zie bijlage 3).

1.7 Ontwikkeling voorstel urgentieschema's

Met de bekomen informatie uit de geïncludeerde artikels, werd een conclusie geformuleerd per onderzoeksvraag. Deze conclusies combineerden we met de gevonden informatie uit de richtlijnen voor het opstellen van een eerste voorstel van de urgentieschema's. De resultaten van de onderzoeksvragen (1), (2), (4) en (5) werden gebruikt voor de opmaak van een urgentieschema. Onderzoeksvraag (3) gebruikten we ter omkadering van het onderwerp en verwerkten we in de voetnoot van het betreffende schema. De flowcharts werden voor de presentaties besproken met de promotor en aangepast aan diens feedback.

De urgentieschema's dienden vervolgens gepresenteerd te worden aan specialisten (nefrologen, oncologen en hematologen) en huisartsen. Het doel van deze presentaties was om feedback te verwerven over de correctheid, relevantie en gebruiksvriendelijkheid van de schema's in de eerste lijn.

1.8 Feedbackmomenten voor de urgentieschema's

1.8.1 Organisatie

Voor het organiseren van feedbackmomenten begonnen we met het contacteren (telefonisich en via e-mail) van zowel huisartsen en HAIO's als specialisten en ASO's in de dichtbijgelegen ziekenhuizen (UZ Leuven campus Gasthuisberg, RZ Tienen, Sint-Trudo ziekenhuis). Via onze seminariegroep regelden we een eerste bijeenkomst van enkele huisartsen en HAIO's. Na deze eerste presentatie volgde een gepland overlegmoment met de dienst nefrologie van het UZ Leuven over de schema's van dialysepatiënten. In tussentijd werden de schema's een eerste maal aangepast aan de feedback van beide artsengroepen. Vervolgens kon een afspraak vastgelegd worden met de dienst oncologie van UZ Leuven campus Gasthuisberg voor het voorleggen van de schema's van patiënten onder chemotherapie. Ook van de dienst hematologie binnen ditzelfde ziekenhuis kregen per e-mail de bevestiging voor een afspraak met enkele hematologen. Na deze 4 fysieke overlegmomenten waren we genoodzaakt, mede door de opgelegde maatregelen in het kader van de coronapandemie, over te gaan tot mailverkeer voor het verkrijgen van aanvullende feedback of gerichtere vragen over de schema's.

1.8.2 Resultatenverwerking

We vroegen alle deelnemende artsen na elke presentatie om hun feedback, zowel mondeling als schriftelijk via het invullen van een vragenlijst of via e-mail. Zelf namen we ook notities van de opmerkingen en suggesties die gegeven werden tijdens de presentaties.

1.9 Ontwikkeling finale urgentieschema's

Na elk feedbackmoment deden we de nodige aanpassingen en zo bekwamen we een finale versie van de urgentieschema's. Deze definitieve versie werd tenslotte nog voorgelegd aan onze promotor en na diens goedkeuring verwerkt in deze masterproef.

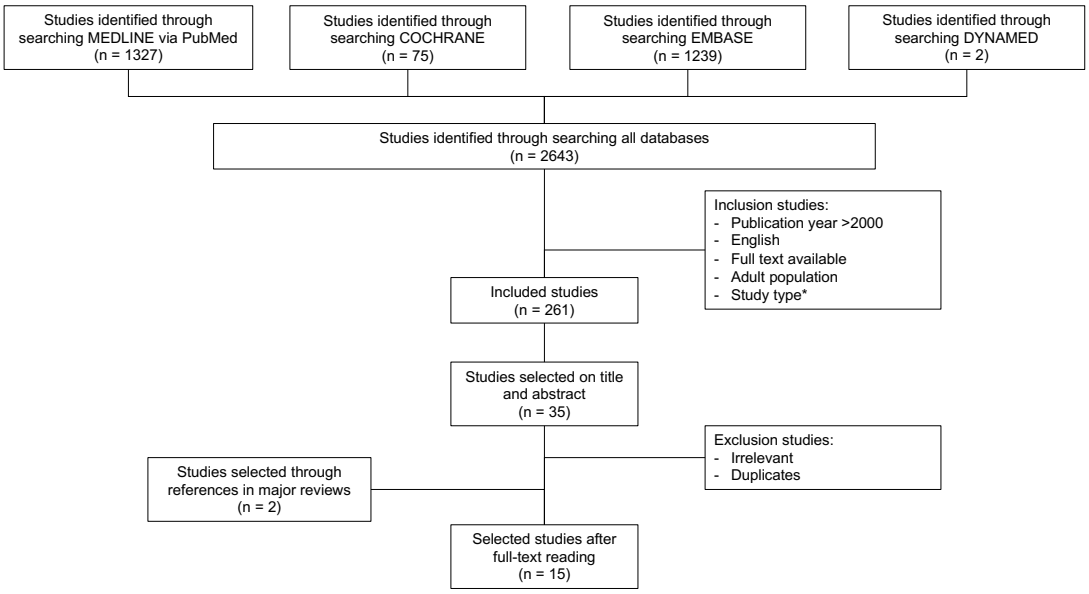
2 RESULTATEN

2.1 Dialysepatiënten

2.1.1 Onderzoeksvraag 1: ECG voor de diagnose hyperkaliëmie

2.1.1.1 Flowchart van artikelselectie

Het literatuuronderzoek leverde voor de eerste onderzoeksvraag een totaal van 2643 artikels op. Na selectie op basis van publicatiejaar (>2000), taal (Engels), beschikbaarheid van de volledige tekst, populatie (volwassenen met hyperkaliëmie) en studietype hielden we 261 artikels over. Deze werden gescreend op basis van titel en abstract wat het totaal aantal geïncludeerde studies op 35 bracht. Na het verwijderen van duplicaten werd de volledige tekst van deze studies nagelezen. Alle irrelevante artikels werden geëxcludeerd, waarna nog 13 studies overbleven. Referentielijsten van deze studies werden nagekeken en dit leverde 2 bijkomende artikels op. Zo werden er in totaal 15 studies geïncludeerd voor analyse.



Figuur 1. Prisma flowdiagram van artikelselectie bij onderzoeksvraag 1

2.1.1.2 Best evidence topic met overzicht van finaal gebruikte artikelen

Er werden bij deze literatuurstudie geen kwalitatieve systematische reviews gevonden, de 15 geselecteerde studies betroffen naast 2 richtlijnen voornamelijk observationele onderzoeken. Na analyse van deze literatuur komen we tot de volgende conclusies.

Eerst en vooral vonden we als antwoord op onze vooropgestelde onderzoeksvraag dat het ECG meer specifiek dan sensitief lijkt te zijn voor de diagnose hyperkaliëmie. Het kan dus gebruikt worden om een diagnose van hyperkaliëmie te bevestigen, maar niet om deze uit te sluiten. Rafique et al[8] melden een gemiddelde sensitiviteit van 0,19 (± 0,16) en specificiteit van 0,97 (± 0,04). Uit de andere studies blijkt het gerapporteerde nut van het ECG voor de diagnose van hyperkaliëmie erg variabel. In de studie van Yoon et al[9] werden ECG veranderingen vastgesteld bij 46% van de patiënten met een kaliumspiegel tussen 6 en 9,3 mmol/L. Peacock et al[10] vonden in hun multicentrische, prospectieve, observationele studie dat 45% van de patiënten met een serum K+ ≥7,0 mmol/L geen ECG afwijkingen vertoonde die suggestief waren voor hyperkaliëmie (spitse T-toppen of verbreding van het QRS). Ook An et al.[11] rapporteerden dat slechts 36,7% van de Koreaanse, gehospitaliseerde patiënten met hyperkaliëmie (K > 6,5 mmol/l) ECG afwijkingen hadden.

Daarnaast kwam uit enkele studies naar voren dat het ECG meer betrouwbaar wordt naarmate de ernst van de hyperkaliëmie toeneemt. Durfey et al analyseerden de incidentie van ECG veranderingen in verhouding tot de ernst van hyperkaliëmie. Ze stelden een stijgend percentage aan ECG afwijkingen vast met een stijgend serumkalium; 66% bij K+ tussen 6,5 – 6,9 mmol/l tov. 100% bij K+ tussen 8,0 –8,4 mmol/l.[12,13] Ook in een andere studie van gehospitaliseerde patiënten met serumkaliumspiegels >6,0 mmol/l, bleek het ECG niet sensitief te zijn voor het diagnosticeren van milde tot matige gradaties van hyperkaliëmie en werd een minimale voorspellende kracht pas bereikt bij kaliumspiegels van 7,2–9,4 meq/L.[14]

Dit zou betekenen dat het ECG gebruikt kan worden om een risico-inschatting te doen bij patiënten met ernstige hyperkaliëmie. Durfey et al[12] onderzochten het ECG dat werd uitgevoerd binnen 1 uur na K+-meting bij patiënten met ernstige hyperkaliëmie (serum K+ ≥ 6,5 mmol/l). Nadelige gevolgen traden op bij 15% van de 188 geïncludeerde patiënten binnen de eerste 6 uur, waaronder symptomatische bradycardie (11,7%), ventriculaire tachycardie (1,1%), hartstilstand (1,1%) en overlijden (2,1%). Ze traden op één na allemaal op voordat behandeling voor hyperkaliëmie gestart werd. Alle patiënten met een nadelig gevolg hadden op het voorafgaande ECG minstens één afwijking suggestief voor hyperkaliëmie. Ook An et al[11] konden een hogere mortaliteit aantonen bij gehospitaliseerde patiënten met serum K+ ≥ 6,5 mmol/l met typische ECG-bevindingen van hyperkaliëmie in vergelijking met patiënten zonder ECG veranderingen. Desondanks zijn er in sommige studies meldingen van een normaal ECG bij extreme hyperkaliëmie.[13,15] En omgekeerd werden in de studie van Varga et al[16] ook kenmerkende ECG afwijkingen gezien bij patiënten met normokaliëmie. Elektrocardiografische veranderingen passend bij hyperkaliëmie bleken wel vaker voor te komen bij hyperkaliëmische patiënten (46%) dan bij normokalemische patiënten (24%).

Een andere vaststelling is dat spitse T-toppen, de meest gekende en aangeleerde ECG afwijking bij hyperkaliëmie, volgens de gevonden studies nauwelijks lijken te correleren met het serum kalium en slechts bij 1/3 van de patiënten met matige tot ernstige hyperkaliëmie voorkomt.[9,11,17,18] Yoon et al[9] vonden een Pearson-correlatiecoëfficiënt voor de associatie tussen T-amplitude, T-helling en T-norm en serumkalium die varieerde tussen -0,22 tot 0,02. Freeman et al[18] rapporteerden spitse T-toppen bij 34% van de patiënten met een serum K+ >6,0 mmol/l. Durfey et al[12] meldden een gelijkaardig percentage van 30% spitse T-toppen bij patiënten met een serum K+ ≥ 6.5 mmol/l. Ook in de studie van Peacock et al[10] werden in 35% van de patiënten met een kalium ≥ 7 mmol/l afwijkende T-toppen gevonden. Green en collega's[17] stelden daarnaast vast dat spitse T-toppen net zo vaak voorkomen bij normale serumkaliumwaarden als bij hyperkaliëmie (33% versus 31%). Ze besloten dat de T:R amplitude een specifiekere maat is dan spitse T-toppen, maar dat beiden weinig sensitief zijn voor het detecteren van hyperkaliëmie.

De 'UK Renal Association' richtlijn beveelt aan om bij alle gehospitaliseerde patiënten met een serum K+ ≥ 6,0 mmol/L een dringend 12-lead ECG af te nemen (GRADE 1B).[13] Over de afname van een ECG bij de vaststelling van hyperkaliëmie in de ambulante setting wordt in deze en de andere gevonden richtlijn niets vermeld.[19] De Engelse richtlijn stelt verder dat er enkele belangrijke tekortkomingen zijn van het ECG voor de diagnose van hyperkaliëmie. Ten eerste is de waarde van het ECG erg afhankelijk van de skills en de interpretatie van de afnemer, wat ook bleek uit de resultaten van enkele gevonden studies.[8,14] Ten tweede kunnen de ECG afwijkingen erg minimaal of atypisch zijn zoals bijvoorbeeld niet-specifieke ST-segmentafwijkingen of pseudo-Brugada-syndroom zoals gemeld in de studie van Montague et al.[14] Tenslotte kan het ECG beïnvloed worden door de aanwezigheid van andere elektrolytenstoornissen, metabole acidose of onderliggende cardiorenale aandoeningen. Aslam et al[15] onderzochten de ECG's van 74 hyperkaliëmische patiënten met ESKD die hemodialyse kregen. Ze constateerden dat geen van de patiënten aritmie of kenmerkende ECG veranderingen geassocieerd met hyperkaliëmie vertoonden. Dit is mogelijk deels te

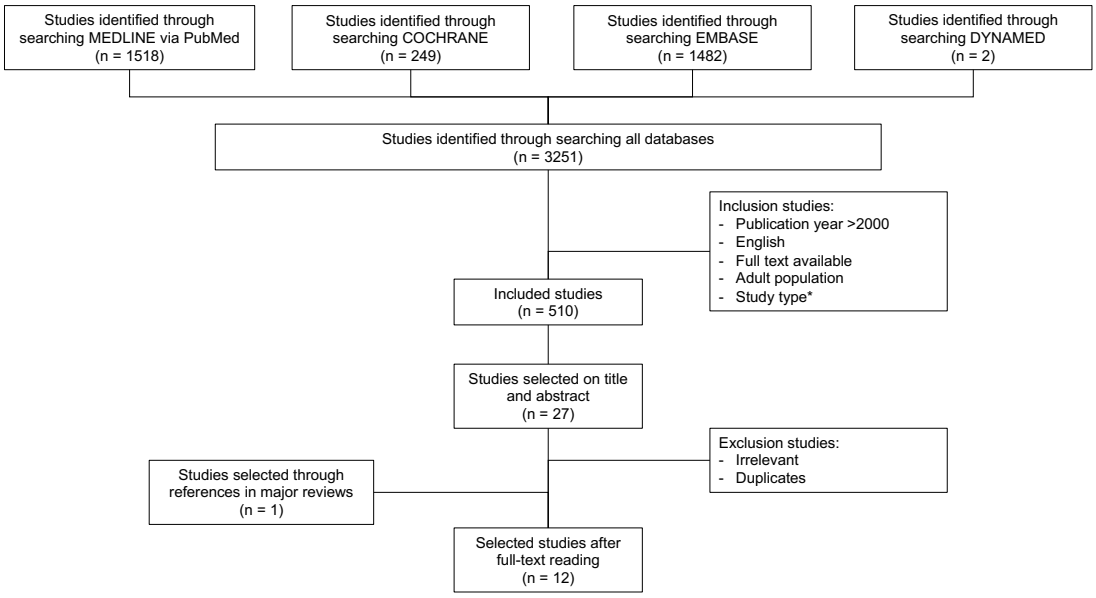
verklaren door fluctuaties in de serumcalciumconcentratie. Daarom moet de afwezigheid van ECG afwijkingen bij hyperkaliëmische hemodialysepatiënten met enige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Risk of bias
De aanbeveling uit de gebruikte richtlijn[13] werd gescoord als GRADE 1B, wat betekent dat deze gebaseerd is op een matige kwaliteit van evidentie. Onze literatuurstudie kon dit bevestigen want er werden geen kwalitatieve systematische reviews gevonden. Momenteel omvat de huidige evidentie voornamelijk een beperkt aantal (prospectieve en retrospectieve) observationele studies met patiëntenpopulaties waarin mogelijks selectiebias is opgetreden. Daarnaast bestaat bij retrospectieve cohorte studies het risico op confounding factoren en missing data omwille van 'losses to follow up'. Het is belangrijk op te merken dat bij veel van de geïncludeerde studies de steekproefomvang eerder klein is.

Heterogeniteit
Er is een belangrijke vorm van heterogeniteit op vlak van de bestudeerde patiëntenpopulatie; sommige onderzoekers bestuderen de algemene populatie, andere studies includeerden patiënten met ESKD die (wel of geen) hemodialyse kregen. Ook betreffen het allemaal patiënten in het ziekenhuis, hetzij op de spoedgevallendienst, hetzij gehospitaliseerd. Dit is aldus niet representatief voor de populatie niet-gehospitaliseerde patiënten en daarom is het niet geschikt om de bevindingen te generaliseren naar de ambulante praktijk. Ook de gebruikte kaliumniveaus en beschreven ECG afwijkingen verschillen tussen de studies.

2.1.2 Onderzoeksvraag 2: RAASi en hyperkaliëmie

2.1.2.1 Flowchart van artikelselectie
Voor de tweede onderzoeksvraag vonden we na het invoeren van de combinatie zoektermen 3251 artikels in de verschillende databases. Opnieuw deden we een selectie op basis van de hogerop beschreven inclusiecriteria, waarna we 510 artikels overhielden. Deze werden gescreend op basis van titel en abstract en duplicaten werden geëxcludeerd. Van de overgebleven 27 artikels werd de volledige tekst nagelezen en includeerden we louter artikels relevant voor onze onderzoeksvraag. We vonden tenslotte nog 1 artikel bij het doornemen van de referentielijsten van de geselecteerde artikels, wat het totaal aantal op 12 bracht.



Figuur 2. Prisma flowdiagram van artikelselectie bij onderzoeksvraag 2

2.1.2.2 Best evidence topic met overzicht van finaal gebruikte artikelen

Voor het beantwoorden van de tweede onderzoeksvraag vonden we in de huidige literatuur 3 richtlijnen, 1 systematische literatuurstudie, 1 RCT en 7 observationele onderzoeken.

De huidige richtlijnen bevelen aan om de dosis van de RAASi te reduceren of tijdelijk te onderbreken wanneer hyperkaliëmie optreedt. Concreet beveelt de NICE CKD-richtlijn van 2021[20] aan om RAASi te stoppen bij een serumkalium ≥ 6.0 mmol/l op voorwaarde dat andere geneesmiddelen die hyperkaliëmie induceren gestaakt werden. Recente keurde NICE echter het gebruik van kaliumbinders (patiromeer en natriumzirkoniumcyclosilicaat) goed voor patiënten met CKD 3b-5 (niet in dialyse) of HF die aanhoudende hyperkaliëmie (bevestigd met een serum K+ ≥ 6 mmol/l) hebben en die geen optimale dosis RAASi krijgen. Hierdoor concludeerde de UK Renal Association richtlijn dat RAASi enkel moeten worden stopgezet bij patiënten met een serum K+ van ≥6 mmol/l die niet voldoen aan de criteria voor deze nieuwe kaliumbinders (GRADE 1B). Daarnaast wordt aanbevolen RAASi te stoppen tijdens acute ziekte (bij bijvoorbeeld sepsis, hypovolemie en/of AKI), ongeacht de ernst van hyperkaliëmie (GRADE 1D). Tenslotte wordt in de richtlijnen geadviseerd patiënten met een serum K+ tussen 5,5 en 5,9 mmol/l frequenter te monitoren en dosisverlaging van RAASi te overwegen.[13]

Recent zijn de Renal Association en British Society for Heart Failure samen tot een consensus gekomen over het gebruik van RAASi bij patiënten met hartfalen met gereduceerde linkerventrikel ejectiefractie (HfrEF). In de context van gedecompenseerd hartfalen was voortzetting van de RAASi-therapie toegestaan bij patiënten met lichte of matige hyperkaliëmie; staken van de medicatie wordt aanbevolen wanneer het serum K+ stijgt tot ≥ 6,5 mmol/l. Herintroductie van RAASi wordt aanbevolen na herstel en wanneer K+ opnieuw < 5,5 mmol/l is. Patiënten die meerdere RAASi en/of MRA krijgen, moeten één geneesmiddel tegelijk herintroduceren.[21]

Uit de gevonden literatuur blijkt dat hyperkaliëmie het gebruik van RAASi belemmert en dat RAASi frequent (permanent) gestaakt worden.[22] Xu et al[23] vonden in hun studie dat een vierde van de patiëntenpopulatie met hyperkaliëmie behandeling met RAASi stopt binnen 6

maanden. Ook uit gegevens van de observationele SCREAM-studie door Trevisan et al[24] bleek hyperkaliëmie vaak voor te komen na het starten van een MRA, met frequente onderbreking (47%) van de therapie als gevolg, vooral bij patiënten met CKD. Epstein et al[25] rapporteerden in hun grote, retrospectieve studie dat bij het optreden van hyperkaliëmie de RAASi-dosis werd verlaagd en gestopt in respectievelijk 16-21% en 22-27% van de gevallen. In de retrospectieve cohort studie van Furuland et al. werd een J-vormige associatie beschreven tussen serum kalium en RAASi onderbreking.[26]

Er wordt echter vermoed dat het permanent staken van deze medicatie bij hoog risicopatiënten kan leiden tot het ontstaan van cardiovasculaire problemen. In dit kader zijn reeds enkele studies gepubliceerd die hebben gekeken naar het verschil in ongunstige uitkomsten tussen onderbreken versus verderzetten van RAASi bij hyperkaliëmie. Zo toonden Epstein et al[25] aan dat het sterftecijfer hoger was bij patiënten die een suboptimale dosering kregen (8%) en bij diegenen die stopten met RAASi (11%) in vergelijking met diegenen die een maximale dosering kregen (4%). Ook de bevindingen van Xu et al[23] suggereren dat het stopzetten van RAASi bij hyperkaliëmie geassocieerd is met een hoger risico op sterfte en cardiovasculaire problemen. Deze observaties zijn compatibel met gegevens uit de Nederlandse studie van Beusekamp et al[27], waarin gekeken werd naar een subgroep van patiënten uit de PROTECT-trial die tijdens hun hospitalisatie voor acute cordecompensatie hyperkaliëmie ontwikkelden. Zij vonden bij patiënten waarbij de RAASi dosis gereduceerd of gestopt werd na het vaststellen van hyperkaliëmie een hoger 6-maanden-mortaliteitsrisico (HR 1,73; 95% CI 1,15-2,60) dan bij patiënten die eenzelfde of hogere dosis RAASi toegediend kregen. Ook Santoro et al[28] concludeerden dat het stopzetten van RAASi bij patiënten met onderliggende CKD resulteert in een verhoogd risico op cardiovasculaire incidenten en mortaliteit (HR 1,45; CI 1,02–2,08; $p < 0.05$). Meer nog stelden ze vast dat bij patiënten die therapie met RAASi stopzetten het risico op overlijden toenam met 126% ten opzichte van patiënten die behandeling voortzetten. Tenslotte benadrukken ook de resultaten van de observationele studie van Linde et al[29] dat een suboptimale RAASi-dosering een negatieve impact heeft op MACE en algehele mortaliteit bij patiënten met CKD en patiënten met HF. Bovenvermelde studies, hoewel voornamelijk observationeel van karakter, onderstrepen de behoefte aan nieuwe strategieën en richtlijnen waarmee patiënten de juiste dosis van RAASi kunnen blijven innemen en permanente onderbreking ervan wordt vermeden.

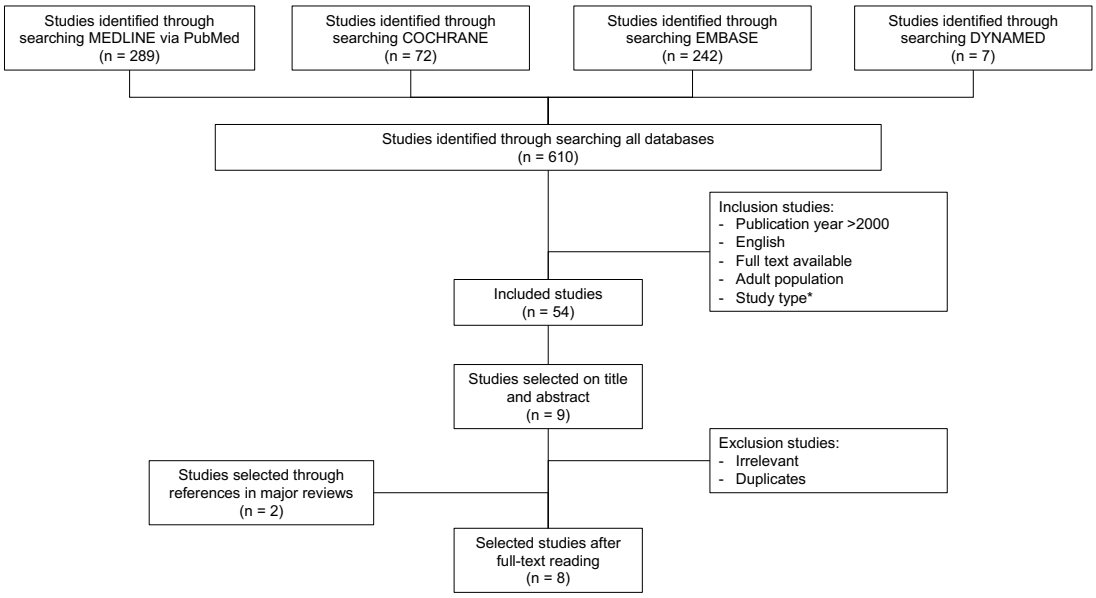
Risk of bias
De aanbevelingen uit de gevonden richtlijnen zijn gebaseerd op een matige tot zwakke kwaliteit aan wetenschappelijk bewijs (GRADE 1B-D). De geïncludeerde systematische literatuurstudie[22] kent ook enkele belangrijke limitaties. Er werd geen synthese gemaakt van de evidentie of een evaluatie van de kwaliteit van de studies. De studie bevatte een laag aantal geïncludeerde onderzoeken en de search gebeurde slechts in één database. In de enige RCT[27] werden bepaalde patiëntengroepen niet geïncludeerd waardoor er selectiebias is opgetreden. De overige geïncludeerde studies zijn observationeel van design, wat een hoger risico op confounding factoren geeft.

Heterogeniteit
In de studies is een belangrijke heterogeniteit op verscheidene vlakken. Er is heterogeniteit door de verschillende in-en exclusiecriteria van de patiëntenpopulatie (algemene populatie, patiënten met CKD en/of HF). Ook is er heterogeniteit in de gebruikte definities van hartfalen en hyperkaliëmie. De setting van de studies is ook verschillend (patiënten ontslagen uit het ziekenhuis, niet-gehospitaliseerde patiënten, gehospitaliseerde patiënten) waardoor extrapolatie van de gegevens naar de ambulante setting niet mogelijk is. Er werden tenslotte verschillende uitkomstmaten gebruikt (MACE, mortaliteit, ziekenhuisopname, recidief hyperkaliëmie).

2.1.3 Onderzoeksvraag 3: IP of IV antibiotica voor peritonitis bij PD-patiënten

2.1.3.1 Flowchart van artikelselectie

Na het ingeven van de combinatie zoektermen (zie bijlage 3) vonden we in totaal 610 artikels in de verschillende databases. Met behulp van de inclusiecriteria selecteerden we hieruit 54 artikels. Deze werden gescreend op basis van titel en abstract, duplicaten werden geëxcludeerd. Van de overgebleven 9 publicaties werd de volledige tekst doorgenomen en includeerden we er 8. We vonden tenslotte nog 1 artikel bij het doornemen van de referentielijsten van de geselecteerde artikels. In totaal werden 8 artikels geanalyseerd voor de derde onderzoeksvraag.



Figuur 3. Prisma flowdiagram van artikelselectie bij onderzoeksvraag 3

2.1.3.2 Best evidence topic met overzicht van finaal gebruikte artikelen

Uit de gevonden richtlijnen en studies concluderen we dat, behalve wanneer de patiënt septisch is, intraperitoneale antibiotica de voorkeur genieten ten opzichte van intraveneuze antibiotica voor de behandeling van peritonitis bij PD-patiënten. Intraperitoneale toediening heeft enkele belangrijke voordelen; er wordt een optimale dosis aan lokale antibiotica vrijgegeven, een venapunctie wordt vermeden en de behandeling kan thuis plaatsvinden mits opleiding van de patiënt. Bij de meeste patiënten is de infectie gelokaliseerd tot het peritoneum; bacteriëmie komt niet vaak voor bij peritoneale dialyse geassocieerde peritonitis. De veelgebruikte antibiotica, waaronder vancomycine, cefalosporines en aminoglycosiden, kunnen in dezelfde dialysezak gemengd worden zonder verlies van biologische activiteit.[30,31]

Belangrijk bij de behandeling van peritonitis is de tijdige toediening van empirische antibiotica die gericht zijn tegen de meest voorkomende pathogenen. Dit wordt benadrukt in richtlijnen van de ISPD [31,30] en de Australische KHA-CARI-richtlijn[32]. Beiden stellen dat breedspectrum antibiotica, die zowel gram-negatieve als gram-positieve organismen dekken, moeten worden gestart op het moment dat een diagnose van peritonitis wordt vermoed. Hetzelfde vinden we terug in de ERBP-[33] en 'UK Renal Association'-richtlijn[34]. De Nederlandse NFN-richtlijn[35], die voornamelijk gebaseerd is op de ISPD-richtlijn, adviseert ook dat empirische antibiotica zo snel mogelijk opgestart dienen te worden. Ze suggereren IP vancomycine in combinatie met ceftazidime, vancomycine in combinatie met gentamycine of cefazoline als empirische therapie. Daarnaast vermelden ze dat er overwogen moet worden om bij patiënten boven 50 jaar het peritoneum maximaal 7 dagen te laten rusten door de PD tijdelijk te onderbreken en

patiënten te behandelen met IV antibiotica. Deze aanbeveling is gebaseerd op een recente, prospectieve studie van Abrahams et al[36] waarin werd aangetoond dat bij deze patiëntenpopulatie IV meropenem en een PD-kathetervergrendeling de genezingskans en de overleving van de PD-technieken beter waren ten opzichte van de traditionele IP peritonitis behandeling. Zodra culturen en antibiogram gekend zijn moet er overgeschakeld worden op een gerichtere, step-down antibioticabehandeling.[32]

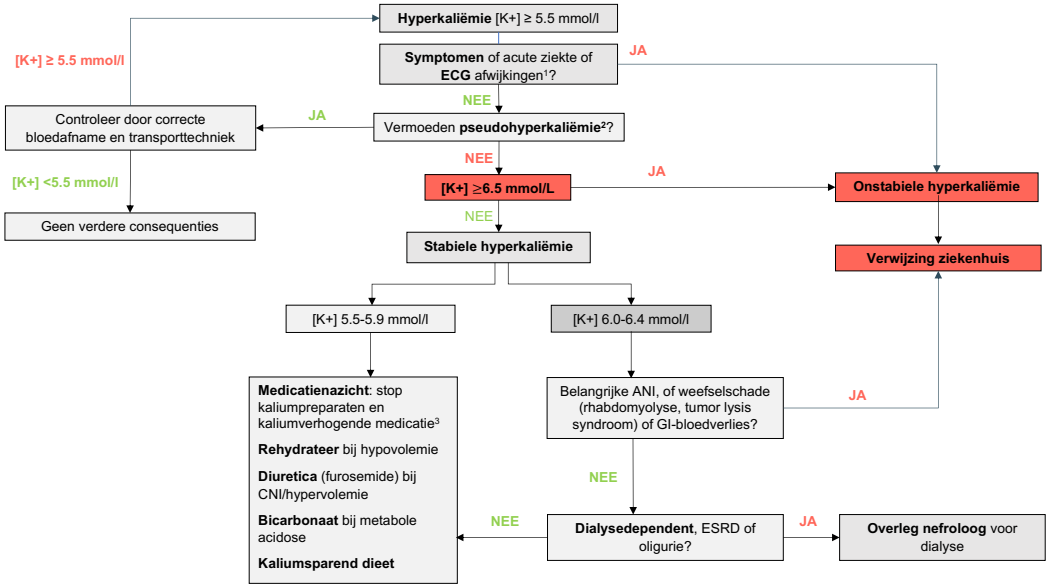
Naast de richtlijnen vonden we slechts één systematische literatuurstudie[37] van RCT's over alle PD-geassocieerde peritonitisbehandelingen. De onderzoekers stelden vast dat IV vancomycine resulteerde in een significant hoger percentage primair therapiefalen dan IP toediening. Daarnaast concludeerden ze uit resultaten van 2 studies van lage kwaliteit dat IP fluoroquinolone mogelijk een betere volledige genezing bereikt dan orale behandeling, hoewel het percentage mislukkingen hoog was in beide groepen. Deze review onthulde een significant gebrek aan bewijs voor veelgebruikte en geaccepteerde klinische praktijken bij de behandeling van peritonitis. Ze constateerden dat veel van de geïncludeerde studies kleine, verouderde studies waren van slechte kwaliteit en inconsistente definities en doseringsschema's bevatten. Er was onvoldoende bewijs om het optimale middel, de optimale route of de duur van antibiotica voor de behandeling van peritonitis te identificeren. Er is nood aan nieuwe en grotere RCT's die de effecten van IV versus IP antibiotica en de effectiviteit en veiligheid van de verschillende typen antibiotica bestuderen.[37]

Risk of bias:
De verschillende internationale richtlijnen zijn voornamelijk consensusgebaseerd gezien het gebrek aan kwalitatieve studies. De ISPD-richtlijn[38] wordt gezien als de standaard waar de meerderheid van de richtlijnen op gebaseerd is. We vonden slechts één beschikbare SR, waarin de beschreven studies van slechte kwaliteit waren. Over het algemeen waren de risico's op bias in de meeste studies van deze SR[37] matig tot hoog. Zowel blinding als selectieve rapportering werden als belangrijke bias ingeschat. Ontoereikende randomisatie en bias in allocation concealment kwamen ook vaak voor.

Heterogeniteit:
Definities van peritonitis, succesvolle behandeling en recidief varieerden tussen de geïncludeerde onderzoeken van de SR[37] waardoor de vergelijkbaarheid vermindert. Veel van de onderzoeken werden uitgevoerd in één centrum met kleine aantallen van patiënten en waren onvoldoende krachtig om effecten op de korte termijn (falen van de behandeling), op middellange termijn (herval en recurrentie) of lange termijn (sterfte en falen van de techniek) aan te tonen. Een ander belangrijk probleem in de SR was dat er een duidelijke heterogeniteit was tussen de studies wat betreft de uitkomstdefinities. Het succes van de behandeling werd bijvoorbeeld gedefinieerd als het verdwijnen van symptomen en tekens of klaring van het dialysaat maar ook als daling van het aantal witte bloedcellen in het dialysaat of microbiologische uitroeiing van de oorzakelijke pathogeen. Bijkomend was er interactie tussen de uitkomsten. Als de primaire behandeling bijvoorbeeld mislukt, moet de katheter worden verwijderd, wat een eindpunt op zich is. Sommige onderzoeken definieerden het falen van de behandeling als een noodzaak om de antibiotica te veranderen of de katheter te verwijderen. Daarentegen definieerden andere onderzoeken primair falen als aanhoudende symptomen na 48 uur antibiotische therapie, waarbij verwijdering van de katheter als een afzonderlijk resultaat werd beoordeeld. Deze factoren verminderden de vergelijkbaarheid van de studies uit de SR.

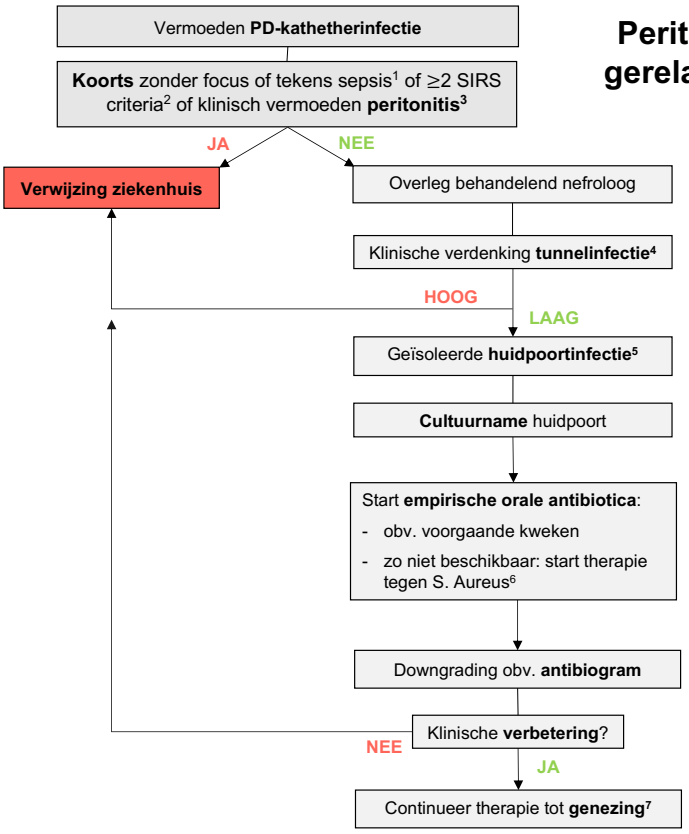
2.1.4 Ontwikkeling en voorstel urgentieschema's dialysepatiënten

Op basis van de geraadpleegde bronnen en richtlijnen vermeld in tabel 1 (zie bijlage) en de conclusies op onze onderzoeksvragen werd een eerste voorstel voor de urgentieschema's opgesteld.



Figuur 4. Eerste voorstel urgentieschema 'Hyperkaliëmie'

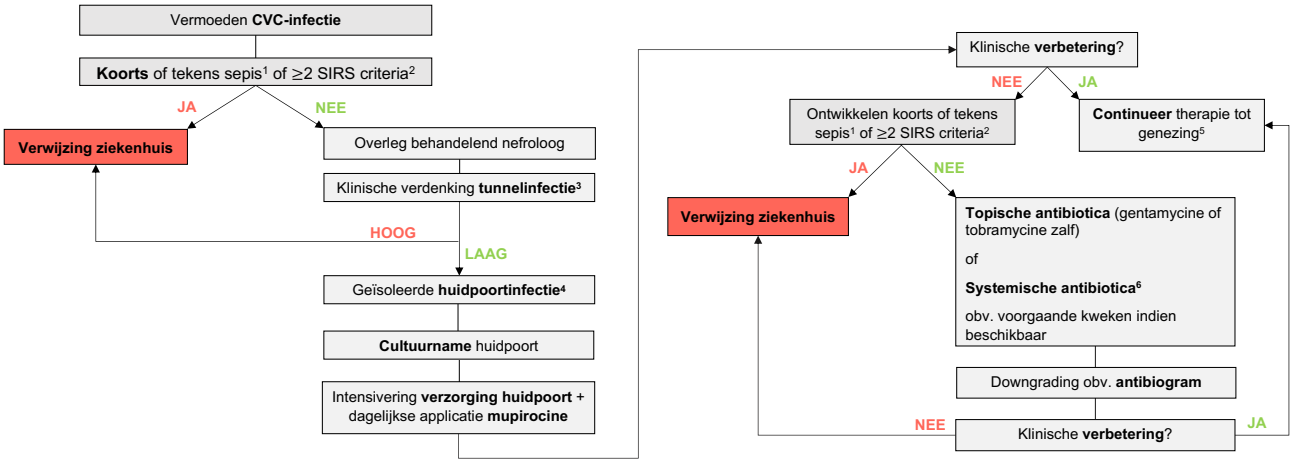
K+: kalium; ECG: elektrocardiogram; CNI: chronische nierinsufficiëntie; ANI: acute nierinsufficiëntie; ESRD; end-stage renal disease; GI: gastrointestinaal
(1) Mogelijke ECG afwijkingen bij hyperkaliëmie: spitse T-toppen, verlengd PR-interval, ST-segment depressie, vlakke P-toppen, verbreding QRS-complex, bradycardie, totale AV-block, sinusgolf, ventrikeltachycardie, ventrikelfibrillatie en asystolie
(2) Pseudohyperkaliëmie: bij onzorgvuldige bloedafname (stuwing, gebalde vuist, te dunne naald, manipulatie bloedstaal waardoor mechanische hemolyse), slechte bewaring van bloedstaal (te lage omgevingstemperatuur, te laat centrifugeren na bloedafname en monsterklontering) en bloedbeeldafwijkingen (trombocytose, polycythaemia vera, leukocytose, myeloproliferatieve afwijkingen, familiale pseudohyperkaliëmie)
(3) De dosering volgende medicatie wordt verlaagd of deze geneesmiddelen worden tijdelijk gestaakt[7]:
Medicatie die mineralocorticoïde activiteit kan verminderen*:* spironolacton, eplerenon, ACE-remmers, angiotensine receptor blokkers, amiloride, triamtereen, NSAID's, β-blokkers, ciclosporine, tacrolimus, heparine, ketoconazol, trimethoprim, pentamidine, octreotide, somatostatine
Medicatie die shift naar extracellulair kan veroorzaken*:* β-blokkers, succinylcholine, thalidomide, digitalis, diazoxide, minoxidil, isofluraan



Figuur 5. Eerste voorstel urgentieschema 'Koorts bij peritoneale dialysepatiënten'

PD: peritoneale dialyse; *SIRS: systematic inflammatory response syndrome*
(1) tekens van sepsis: acuut zieke patiënt, zuurstofsaturatie <90%, systolische bloeddruk ≤100 mmHg, gemarbreerde huid, plotselinge verwardheid en/of verandering bewustzijn, oligurie
(2) SIRS criteria: tachypnee (AH frequentie >20/min), hartfrequentie >90spm, temperatuur <36°C of >38°C, leucocytose >12*10^9/l of leucopenie <4*10^9/l
(3) vermoeden peritonitis bij buikpijn en/of troebel dialysaat
(4) vermoeden tunnelinfectie bij erytheem, oedeem, induratie en/of pijn over het tunneltraject
(5) vermoeden huidpoortinfectie bij erytheem, induratie, purulente uitvloed en/of pijn binnen 2 cm van de plaats waar de PD-katheter door de huid gaat
(6) flucloxacilline 3dd 1g PO, cefalexine 3dd 500 mg PO of bij allergieën clindamycine 4dd 300 mg PO
(7) duur behandeling minstens 2-3 weken

Hemodialyse-gerelateerde infecties



Figuur 6. Eerste voorstel urgentieschema 'Koorts bij hemodialysepatiënten

CVC: centraal-veneuze-katheter; SIRS: systematic inflammatory response syndrome
(1) tekens van sepsis: acuut zieke patiënt, zuurstofsaturatie <90%, systolische bloeddruk ≤100 mmHg, gemarbreerde huid, plotselinge verwardheid en/of verandering bewustzijn, oligurie
(2) SIRS criteria: tachypnee (AH frequentie >20/min), hartfrequentie >90spm, temperatuur <36°C of >38°C, leucocytose >12*10^9/l of leucopenie <4*10^9/l
(3) vermoeden tunnelinfectie bij erytheem, oedeem, induratie en/of pijn over het tunneltraject
(4) vermoeden huidpoortinfectie bij erytheem, induratie, purulente uitvloed en/of pijn binnen 2 cm van de plaats waar de CVC door de huid gaat
(5) duur behandeling minstens 2-3 weken
(6) flucloxacilline 3dd 1g PO, cefalexine 3dd 500 mg PO of bij allergieën clindamycine 4dd 300 mg PO

2.1.5 Resultaten feedbackmomenten dialysepatiënten

Het doel van de feedbackmomenten was om deze eerste versie van de urgentieschema's voor te leggen aan een panel experten. Hiervoor werden er in totaal 4 fysieke bijeenkomsten ingepland en daarnaast gebeurde er overleg via mail met enkele huisartsen en specialisten. In totaal verkregen we de feedback van 20 huisartsen, 15 HAIO's, 9 specialisten (5 nefrologen, 2 hematologen, 2 oncologen) en 4 ASO's verspreid over de verschillende feedbackmomenten. Op basis van de verzamelde feedback werden de schema's systematisch aangepast tot de finale versie.

Het eerste feedbackmoment betrof een PO-project van onze toenmalige seminariegroep met in totaal 15 huisartsen en 12 HAIO's. Van deze artsen gaven er 15 geschreven feedback door het invullen van vragenlijsten en 5 huisartsen en 1 HAIO gaven mondelinge feedback tijdens en na de presentatie.

Bij het eerste schema over hyperkaliëmie werd er aangehaald door enkele artsen dat hyperkaliëmie in de huisartsenpraktijk heel vaak pseudohyperkaliëmie betreft en dat controle dus quasi altijd aangewezen is. Ook meldden ze dat het in de praktijk vaak niet haalbaar is om een controlestaal voor hyperkaliëmie volgens de voorgeschreven richtlijnen uit te voeren. De wachttijd tot transport naar het laboratorium vormt hierbij het voornaamste probleem. Soms gebeurt het dat het controlestaal opnieuw een (vals) verhoogde waarde aangeeft en dat bij controle op een arterieel bloedgas in het ziekenhuis het kalium normaal blijkt te zijn. Enkele

artsen gaven aan dat ze patiënten voor een controlestaal bij hyperkaliëmie meteen doorsturen naar een dichtbijgelegen laboratorium om een onnodige verwijzing naar de spoedgevallendienst te vermijden. Een tweede bemerking bij dit schema was dat symptomen van hyperkaliëmie vaak moeilijk te herkennen zijn. Bij navraag bleek ook dat, op 2 huisartsen na, niemand de gewoonte had een ECG af te nemen bij vaststelling van hyperkaliëmie. De afkapwaarden zoals voorgesteld in het eerste schema werden ook als te arbitrair beschreven. De beoordeling van een patiënt met hyperkaliëmie in de huisartsenpraktijk gebeurt op basis van verschillende factoren waaronder de snelheid van het ontstaan van de hyperkaliëmie, de klinische toestand van de patiënt, de gekende onderliggende aandoeningen en het medicatiegebruik. Alle huisartsen waren van mening dat bij het vermoeden van een reële hyperkaliëmie van ≥6,5 mmol/l best naar de spoedgevallendienst verwezen wordt. Geen van de aanwezige huisartsen gaf aan gebruik te maken van kaliumbinders bij hyperkaliëmie, met als voornaamste reden dat dit hoofdzakelijk opgestart wordt in tweede lijn. De huisartsen waren ermee akkoord dat RAASi met voorzichtigheid (tijdelijk) gestopt moeten worden, waarbij de voordelen (vermindering serumkalium) afgewogen moeten worden tegen de nadelen (verminderde cardiovasculaire bescherming) en dat deze medicatie niet definitief mag onderbroken blijven. De algemene lay-out van het schema was voor de meeste aanwezige artsen in orde en uit de vragenlijsten werd geconcludeerd dat het schema een duidelijke structuur had en praktisch was.

Bij de schema's over koorts bij dialysepatiënten werd tijdens dit overlegmoment het nut voor inclusie van dit onderwerp in het zakboekje in vraag gesteld. De schema's waren op dat moment erg specialistisch en gebaseerd op tweedelijnsrichtlijnen vanwege het gebrek aan goede richtlijnen voor de eerste lijn. De meeste huisartsen gaven aan weinig tot geen dialysepatiënten op te volgen in hun praktijk. Door de intensieve opvolging van nierdialysepatiënten in tweede-en derde lijn zullen deze patiënten zich bij het ontstaan van (eender welke) problemen eerder wenden tot de behandelend nefroloog of het dialysecentrum dan tot de huisarts. Door verschillende huisartsen werd een goede, meestal telefonische, communicatie tussen de huisarts en behandelend nefroloog of dialysecentrum beschreven. Zij gaven aan bij problemen erg laagdrempelig contact op te nemen met de specialist. Uit deze feedback concludeerden we dat de schema's over koorts bij dialysepatiënten meer toepasbaar gemaakt moesten worden voor gebruik in de eerstelijnszorg met minstens vermelding van overleg met nefroloog/dialysecentrum. We noteerden na afloop van de presentatie alle feedback in een gedeeld document zodat dit gebruikt kon worden als geheugensteun wanneer we de schema's zouden wijzigen.

Vooraleer we de schema's aanpasten vond er een tweede feedbackmoment plaats. Ditmaal in het UZ Leuven campus Gasthuisberg op de dienst nefrologie, waar we een afspraak hadden met een professor in de nefrologie en 2 ASO's algemene interne geneeskunde. Zij merkten op dat in het schema over hyperkaliëmie het onderscheid tussen acute en chronische hyperkaliëmie ontbrak. Ook werd niets vermeld over nieuwe kaliumbinders, die volgens de nefrologen veelbelovend zullen worden in de behandeling van chronische hyperkaliëmie in de toekomst. De professor nefrologie bevestigde de laagdrempelige communicatie tussen enerzijds de patiënt en het nierdialysecentrum en anderzijds tussen de nefroloog en de huisarts. Ze benadrukten ook het belang van RAASi voor cardiorenovasculaire bescherming en de terughoudendheid die er bij de huisartsen zou moeten zijn om deze medicatie zonder gegronde reden te stoppen. Wat de schema's over koorts bij nierdialysepatiënten betrof, waren de artsen het eens dat de inhoud weinig relevant leek voor de huisarts. Voor de preventie, de herkenning en opvolging van infecties ter hoogte van de huidpoort en de dialysekatheter zijn er in het dialysecentrum geschreven protocollen en worden specialist-verpleegkundigen opgeleid. Deze kennis en deskundigheid over dialysetoegang-gerelateerde infecties verwachten ze niet van de huisarts. Anderzijds waren ze van oordeel dat er zeker een rol voor de huisarts is bij de aanpak van koorts bij de dialysepatiënt, in het bijzonder bij thuisdialysepatiënten die minder frequent op controle komen in het ziekenhuis. Net zoals de

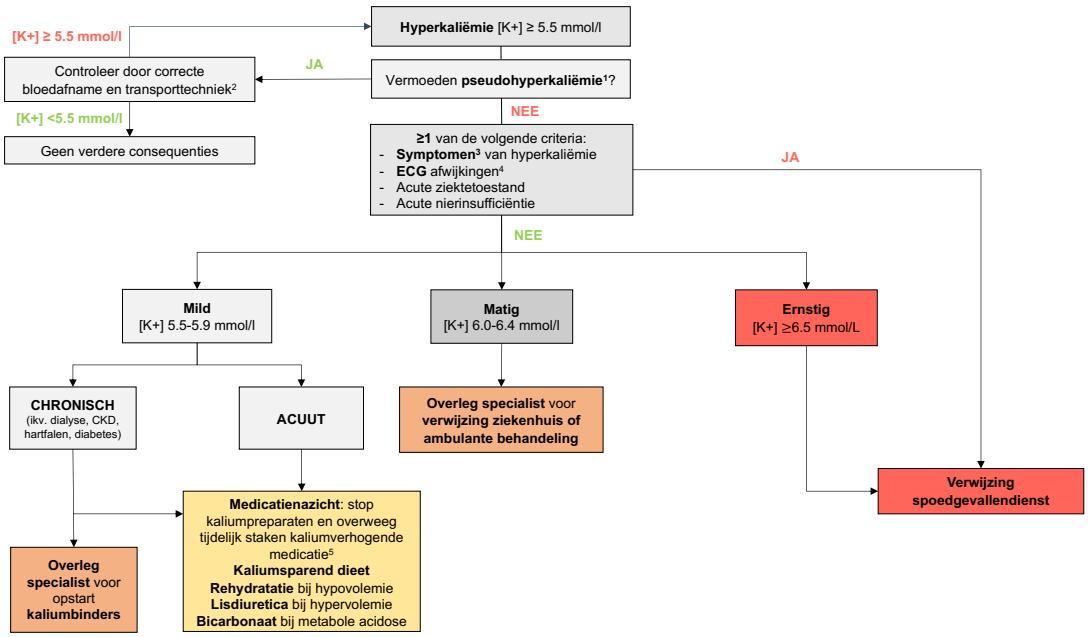
algemene populatie krijgen ook dialysepatiënten te maken met verschillende (banale) infecties die initieel door de huisarts opgevangen en behandeld kunnen worden. Enkele voorbeelden die de artsen aanhaalden waren acute bovenste- en onderste-luchtweginfecties, gastro-enteritis, influenza, acute infectieuze diarree. Hierbij werd aangehaald dat de huisarts niet beschikt over een uitgebreid aantal technische onderzoeken en dat diagnosestelling veelal gebeurt op basis van klinisch oordeel. Het lijkt hun een uitdaging om op basis van kliniek bepaalde ziektebeelden van elkaar te onderscheiden (bv. gastro-enteritis vs. beginnende peritonitis) en ze adviseren bij twijfel te verwijzen of contact op te nemen. Ook moet er rekening gehouden worden met medicatie-aanpassingen in het kader van de nierfunctie en interacties van geneesmiddelen. Volgens de specialisten is er een belangrijke rol voor de huisarts bij de initiële risico-inschatting en het afnemen van een grondige anamnese en klinisch onderzoek. Ze suggereerden de nadruk hierop te leggen in het urgentieschema. De huisarts heeft de verantwoordelijkheid om op basis van de ernst en complexiteit van het probleem, met het nodige inzicht over zijn eigen kennis en kunde, ofwel de patiënt tijdig naar de juiste dienst te verwijzen ofwel zelf therapie op te starten. Hierbij benadrukten ze nogmaals het belang van laagdrempelig overleg met de nefrologische dienst bij twijfel.

Tenslotte werd er aangehaald door de professor nefrologie dat inclusie van de onderwerpen ‘complicaties ter hoogte van de arterioveneuze fistel’ en ‘vullingsproblemen bij de dialysepatiënt’ in het boekje zinvol leken. Omdat hiervoor geen onderzoeksvragen werden opgesteld vertrokken we vanuit de expert-opinion van de artsen en zouden we deze aftoetsen aan de richtlijnen om zo tot 2 extra schema’s te komen. We ontvingen aan het einde van het gesprek een lijst met de mailadressen van alle stafleden nefrologie voor het uitzenden van de presentatie met de bedoeling aanvullende feedback te krijgen.

Na de eerste 2 feedbackmomenten pasten we onze schema’s aan. Voor de 2 extra onderwerpen (complicaties van de AV-fistel en vullingsproblemen) deden we een screenend nazicht van de literatuur. Dit was echter teleurstellend, we vonden geen richtlijnen toepasbaar voor de eerstelijnszorg. Ook de tweedelijnsrichtlijnen waren schaars en bevatten weinig nuttige informatie voor het opmaken van ons schema. Uiteindelijk hebben we ons voornamelijk gebaseerd op de NFN richtlijn[39], de KDOQI-richtlijn van 2019[40], de ‘Hemodynamische instabiliteit’-richtlijn gebaseerd op de EBPG-richtlijn[41], de Nederlandse website ‘het Acute Boekje’[42], ‘UptoDate’[43,44] en de patiëntenfolder ‘AV-fistel’[45] die we meekregen van UZ Leuven. We zijn ons ervan bewust dat deze schema’s van veel lagere kwaliteit zijn gezien de toegepaste methodologie en het ontbreken van kwalitatieve richtlijnen. Echter leek het ons een meerwaarde deze schema’s toch op te nemen in de masterproef om de huisarts ook hier een overzicht van te bieden.

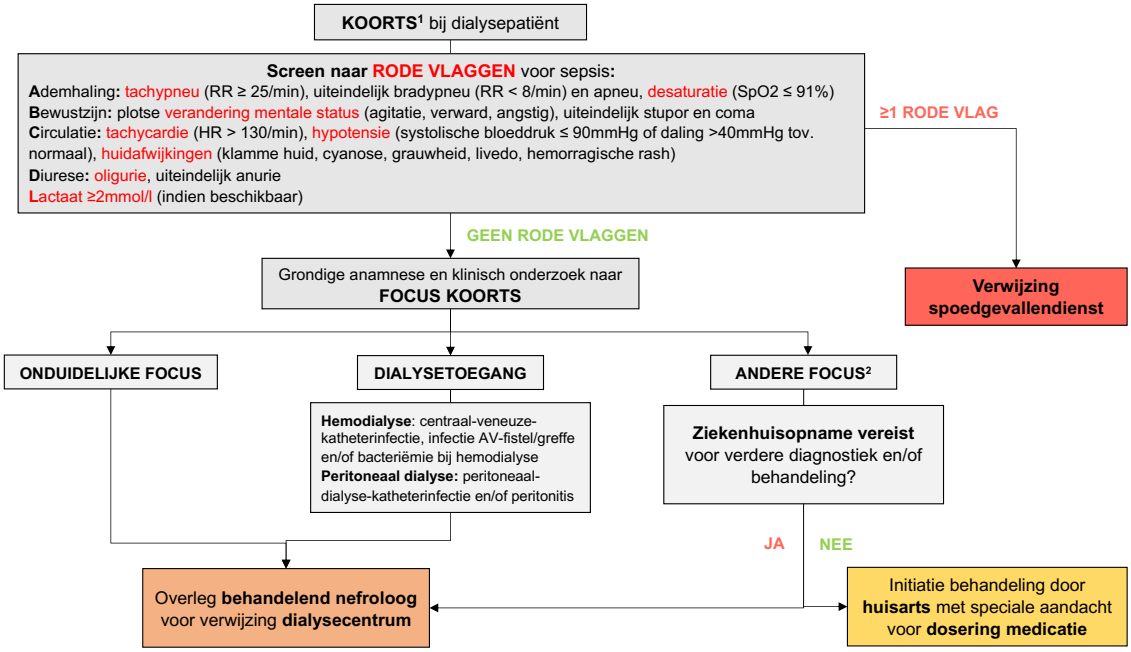
De correctheid en het nut van de 2 aanvullende schema’s werd via e-mail bevestigd door 5 nefrologen. Ook de aangepaste schema’s (over hyperkaliëmie en koorts) werden goedgekeurd door dezelfde artsen. Er werden geen bijkomende suggesties gegeven waardoor we de schema’s ongewijzigd lieten. Tenslotte koppelden we de schema’s terug naar enkele huisartsen van hetzelfde wachtkringgebied. We ontvingen respons van 5 huisartsen en 3 HAIO’s. De algemene reacties waren positief. De schema’s bleken nu overzichtelijk en toepasbaar voor in de huisartsenpraktijk.

2.1.6 Finale urgentieschema's dialysepatiënten

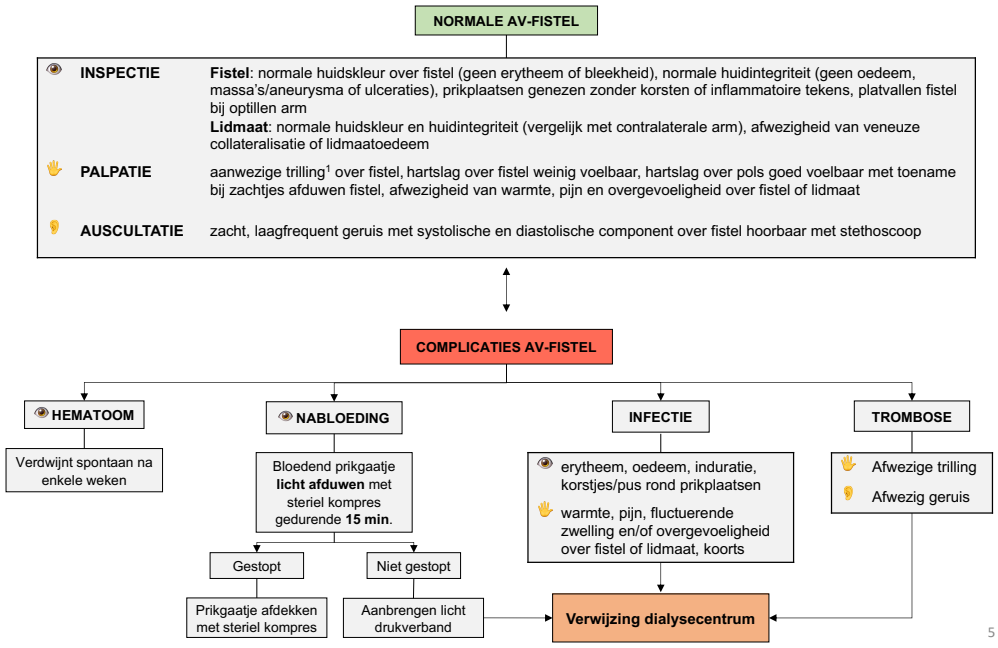


Figuur 7. Urgentieschema 'Hyperkaliëmie'

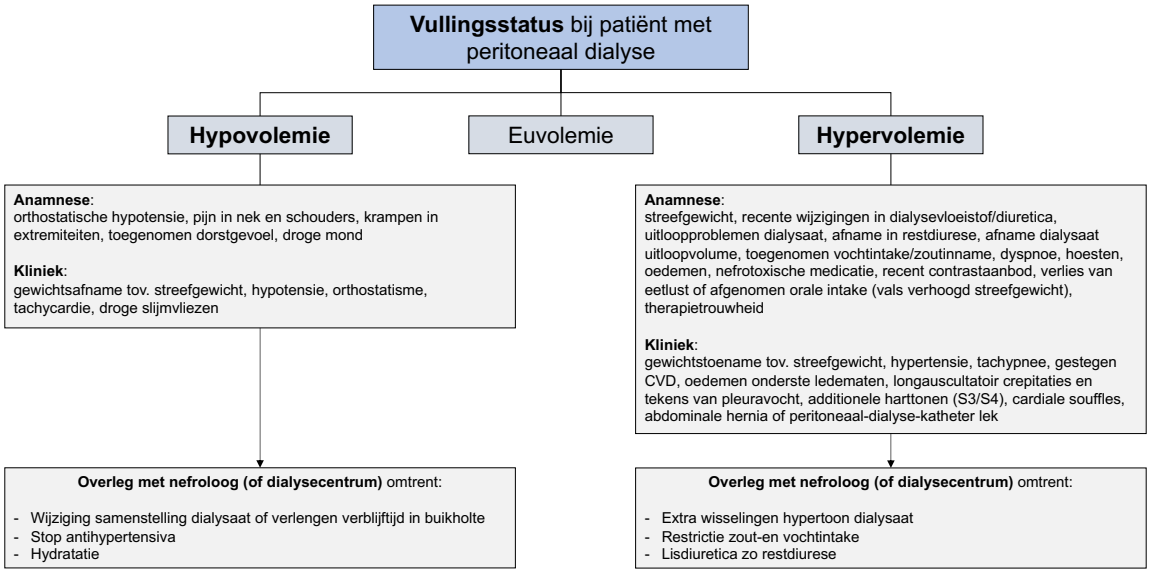
K+: kalium; ECG: elektrocardiogram; CKD: chronic kidney disease
(1) Pseudohyperkaliëmie: bij onzorgvuldige bloedafname (stuwing, gebalde vuist, te dunne naald, manipulatie bloedstaal waardoor mechanische hemolyse), slechte bewaring van bloedstaal (te lage omgevingstemperatuur, te laat centrifugeren na bloedafname en monsterklontering) en bloedbeeldafwijkingen (trombocytose, polycythaemia vera, leukocytose, myeloproliferatieve afwijkingen, familiale pseudohyperkaliëmie)
(2) Overweeg bloedafname in nabijgelegen laboratorium of arterieel bloedgas op spoedgevallendienst bij twijfel
(3) Symptomen van hyperkaliëmie: gastro-intestinale tekens (misselijkheid, braken, diarree met dehydratatie en/of oligurie) of musculoskeletale klachten (spierzwakte, spierpijn, krampen, paresthesieën, opstijgende verlamming, hyperreflexie), cardiale manifestaties (hartkloppingen, ritmestoornissen, geleidingsstoornissen)
(4) Mogelijke ECG afwijkingen bij hyperkaliëmie: spitse T-toppen, verlengd PR-interval, ST-segment depressie, vlakke P-toppen, verbreding QRS-complex, bradycardie, totale AV-block, sinusgolf, ventrikeltachycardie, ventrikelfibrillatie en asystolie
(5) De dosering van de volgende medicatie wordt verlaagd of deze geneesmiddelen worden tijdelijk gestaakt (tot recuperatie hyperkaliëmie)[7]:
Medicatie die mineralocorticoïde activiteit kan verminderen: spironolacton, eplerenon, ACE-remmers, angiotensine-receptor-blokkers, amiloride, triamtereen, NSAID's, β-blokkers, ciclosporine, tacrolimus, heparine, ketoconazol, trimethoprim, pentamidine, octreotide, somatostatine
Medicatie die shift naar extracellulair kan veroorzaken: β-blokkers, succinylcholine, thalidomide, digitalis, diazoxide, minoxidil, isofluraan



Figuur 8. Urgentieschema 'Koorts bij dialysepatiënten'
(1) Koorts ≥38.0°C tweemaal gemeten met een interval van een uur of ≥ 38,3°C bij één enkele meting
(2) Mogelijke bronnen infectie/foci koorts: respiratoir (BLWI, OLWI, influenza), CZS (meningitis, herpes zoster), gastro-intestinaal (cholecystitis, hepatitis, gastro-enteritis, diverticulitis, C. difficile colitis), urogenitaal (cystitis, pyelonefritis), huid en weke delen (cellulitis, osteomyelitis), oftalmologisch (conjunctivitis)



Figuur 9. Urgentieschema 'Complicaties van de AV-fistel'



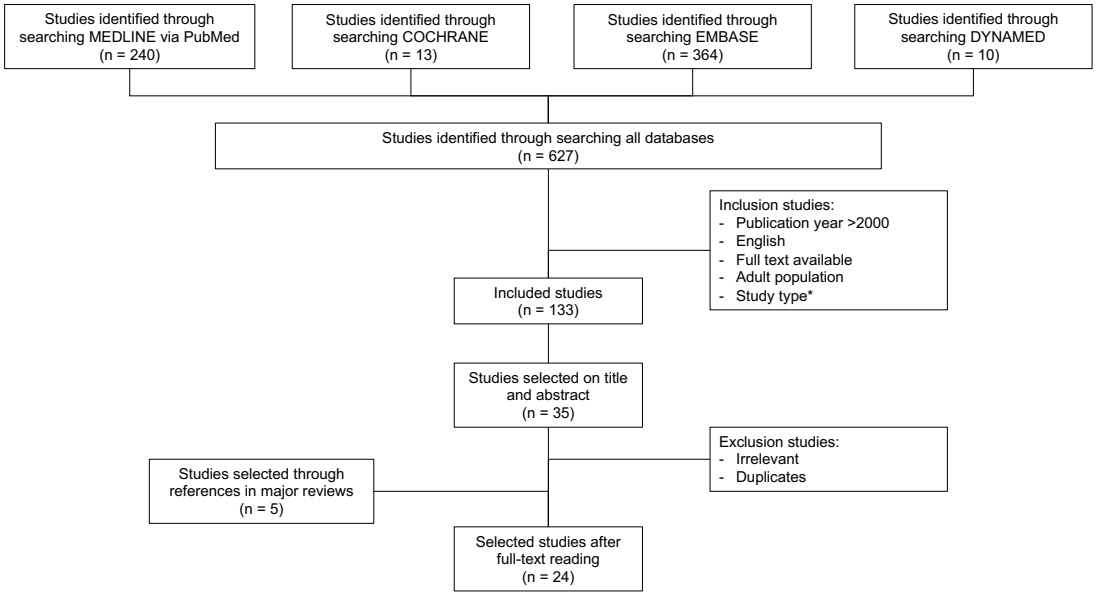
Figuur 10. Urgentieschema ‘Vullingsproblemen bij dialysepatiënten’

2.2 Patiënten onder chemotherapie

2.2.1 Onderzoeksvraag 4: orale antibioticatherapie bij neutropene koorts

2.2.1.1 Flowchart van de artikelselectie

We vonden in totaal 627 artikels in de verschillende databanken. Er gebeurde een selectie op publicatiejaar (>2000), taal (Engels), beschikbaarheid van de volledige tekst, populatie (volwassen kankerpatiënten met neutropene koorts) en studietype. We hielden 133 artikels over voor screening van titel en abstract, duplicaten werden geëlimineerd. 35 artikels werden geselecteerd voor het lezen van de volledige tekst. Uiteindelijk bleven er 24 artikels over voor analyse, waarvan 5 gevonden uit de referentielijsten van de artikels.



Figuur 11. Prisma flowdiagram van artikelselectie bij onderzoeksvraag 4

2.2.1.2 ii. Best evidence topic met overzicht van finaal gebruikte artikelen

Na de literatuurstudie werden 24 artikelen geïncludeerd, waaronder 9 richtlijnen, 3 systematische reviews, 4 RCT's en 8 observationele studies. Als antwoord op de vooropgestelde onderzoeksvraag concluderen we hieruit dat laagrisico kankerpatiënten met neutropene koorts veilig en effectief behandeld kunnen worden met orale antibiotica. Vidal et al[47] stelden vast met hun SR van 22 RCT's dat er geen significant verschil was in therapiefalen of mortaliteit bij laagrisicopatiënten met FN behandeld met orale dan wel intraveneuze antibiotica. Ook de meta-analyse van Teuffel et al[48] had als secundaire outkomst het bestuderen van 8 studies die patiënten behandeld met orale therapie (n = 431) vergeleken met patiënten behandeld met intraveneuze therapie (n = 426). Ze stelden vast dat de toedieningsweg geen grote invloed had op therapiefalen (RR 0,93; 95% CI 0,65-1,32; p = 0,67). In de studie van Innes et al[49], één van de RCT's geïncludeerd in beide bovengenoemde SR's[47,48], werden patiënten gerandomiseerd in een behandelingsgroep die hetzij oraal ciprofloxacine 750 mg plus oraal amoxicilline-clavulaanzuur 500/125 mg kreeg, hetzij IV gentamicine 80 mg plus IV piperacilline-tazobactam 4,5 g. De behandeling was succesvol in 90% van de gevallen van de IV groep en 84,8% in de orale groep. Redenen van therapiefalen waren serieuze complicaties of klinische deterioratie, intolerantie van de antibiotica en aanhoudende koorts.

De meerderheid van de richtlijnen stellen op basis van deze huidige evidentie dat patiënten die als laagrisico worden ingeschat veilig en effectief kunnen behandeld worden met orale therapie.[46,50,51,52,53,54,55,56] Het optimale zorgmodel blijft echter controversieel. Opties zijn onder meer een volledige behandeling met orale antibiotica in het ziekenhuis, orale antibioticabehandeling in ambulante zorg of een gemengde benadering zoals het starten van orale antibiotica in het ziekenhuis en vervolgens vroegtijdig ontslag. De volledige ambulante benadering lijkt een aantrekkelijke strategie vanwege het vermijden van ongemak bij de patiënt (en hun familie) als gevolg van ziekenhuisopname, het verminderen van de blootstelling aan ziekenhuisinfecties die vaak resistent zijn tegen de meest gebruikelijke antibiotica en de kosteneffectiviteit. Voor deze aanpak bestaat tot op heden onvoldoende bewijs. De huidige richtlijnen adviseren dat de initiële evaluatie van een patiënt met neutropene koorts in het ziekenhuis moet gebeuren. In 2012 werden NICE richtlijnen[57] gepubliceerd waarin stond dat men in overweging moest nemen om bij laagrisicopatiënten met bevestigde neutropene koorts ambulante antibioticatherapie te starten. Hierbij moet rekening gehouden worden met de sociale en klinische omstandigheden van de patiënt en de noodzaak om onmiddellijk naar het ziekenhuis terug te keren als er zich een probleem voordoet. De toedieningsweg werd in deze NICE richtlijn niet gespecifieerd. Ook de andere internationale richtlijnen gevonden via onze literatuurstudie (IDSA[50], NCCN[52], ESMO[58], ASCO[46], AHS[53], NEHCA[59], WCMICS[56]) bevestigen dat zorgvuldig geselecteerde, laagrisicopatiënten met neutropene koorts in aanmerking komen voor vroegtijdig ontslag uit het ziekenhuis en behandeling in de ambulante setting met orale antibioticatherapie.

De veiligheid van deze ambulante strategie werd in een aantal studies vergeleken door laagrisico kankerpatiënten te randomiseren in behandeling in het ziekenhuis of in de ambulante setting.[60,49,51,47,61] Het primaire doel in de meta-analyse van Teuffel et al[48] was het evalueren van 6 studies met betrekking tot in-hospitaal (n = 363) versus ambulante (n = 375) behandeling. Ze concludeerden dat de behandelingssetting geen grote invloed had op therapiefalen. De absolutie risicoreductie was minimaal (2%; 95% CI; -6% tot 2%; p = 0,29; NNT = 50) bij ziekenhuisbehandeling. Ook uit een recentere SR en meta-analyse van Rivas-Ruiz et al[62] werd er geen significant verschil gezien in therapiefalen (RR 1.23, 95% CI 0.82-1.85) of mortaliteit (RR 1.04, 95% CI 0.29-3.71) na analyse van 6 studies met 628 patiënten over outpatient vs. inpatient behandeling. Talcott et al[63] vonden met hun multicentrische RCT, die geïncludeerd werd in de SR van Rivas-Ruiz et al, geen bewijs van nadelige medische gevolgen van ambulante behandeling.

Ook alle andere geïncludeerde, observationele onderzoeken uit onze literatuurstudie bevestigen de veiligheid en effectiviteit van de ambulante behandeling van laag-risico kankerpatiënten met neutropene koorts. Algemene succespercentages lagen boven 80% en er werden sterftecijfers van minder dan 3% gerapporteerd.[64,65] De prospectieve cohortestudie van Ying et al beschreef een behandelingssucces van 95%.[66] In een niet-gerandomiseerde prospectieve studie van Escalante et al[60] werden in totaal 257 episodes van FN bestudeerd bij 191 patiënten. Op basis van het oordeel van de behandelend arts en het ziekenhuisprotocol werd er ambulante behandeling gestart met hetzij orale ciprofloxacine 500mg en oraal ampicilline-clavulaanzuur 500mg, hetzij IV ceftazidime 2g en clindamycine 600mg. Succes van de behandeling werd gedefinieerd als inname van de volledige antibioticakuur buiten het ziekenhuis, met aanpassing van de medicatie zo nodig en zonder mortaliteit gerelateerd aan infectie. Ambulante behandeling (oraal of IV) was succesvol in 80% van de gevallen.

We vonden verder in de richtlijnen geen eenduidig advies over de tijd waarbinnen behandeling in het ziekenhuis gestart moet worden. De ASCO-richtlijnen bevelen aan dat therapie gestart wordt binnen een uur na aankomst van een patiënt in het ziekenhuis en het stellen van de diagnose neutropene koorts.[46] De IDSA-richtlijn[50] adviseren dat de behandeling binnen twee uur na aankomst wordt gestart. In de overige richtlijnen werd geen specifiek tijdsbestek gevonden waarbinnen behandeling opgestart moet worden.[57,52,58,53,59,56]

De richtlijnen zijn ook tegenstrijdig wat betreft observatietijd in het ziekenhuis na het geven van de startdosis van de antibioticabehandeling. De NCCN-richtlijnen geven een brede range van 2–12 uur, terwijl de IDSA-richtlijnen een nog bredere window van 4–24 uur rapporteren. De aanbeveling door ASCO is specifieker en stelt een observatieduur van ten minste 4 uur vóór ontslag. Daarnaast wordt in de richtlijnen beschreven dat patiënten na ontslag aanvankelijk dagelijks gecontroleerd moeten worden op koortsevolutie en infectieuze tekenen en symptomen. Zowel ASCO als NCCN bevelen ten minste 3 dagen dagelijkse controles in het ziekenhuis aan. Wanneer de evolutie van de patiënt gunstig is en er een goede reactie is op de ingestelde therapie zonder tekens van toxiciteit is telefonische follow-up voldoende. De NCCN-richtlijnen adviseren daarnaast dat een heropname in het ziekenhuis nodig is indien voldaan is aan minstens één van de volgende criteria: positivering van de culturen, aanhoudende of terugkerende koorts 3-5 dagen na aanvang van de behandeling, bijwerkingen of intolerantie voor de ingestelde therapie.[52,46]

Wat de keuze van orale antibioticatherapie bij laagrisico neutropene koorts betreft, zijn er in de meeste richtlijnen sterke aanbevelingen (grade A-1) voor de combinatie van amoxicilline-clavulaanzuur en chinolone. Hoewel optimale orale regimes niet bewezen zijn of er geen studies zijn die orale therapieën met elkaar vergeleken, worden bij de meeste studies chinolonen alleen of in combinatie met andere antibiotica gebruikt met vergelijkbare resultaten. Enkele studies bestudeerden de veiligheid en doeltreffendheid van moxifloxacine, een nieuw breed-spectrum methoxyquinolone, waarvan is gemeld dat het een hogere activiteit heeft tegen gram-positieve pathogenen en anaëroben dan oudere fluroquinolonen, terwijl het een goede activiteit behoudt tegen gram-negatieve pathogenen. Bovendien wordt het eenmaal daags toegediend en heeft het gunstige farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen.

Uit de gevonden studies had moxifloxacine in monotherapie responspercentages in het bereik van 80-91%.[67,65,68] In de RCT van Kern et al[68] werd de behandeling met oraal moxifloxacine 400mg dagelijks vergeleken met oraal ciprofloxacine 750mg en amoxicilline-clavulaanzuur 1g elke 12 uur. Succes van de behandeling werd gedefinieerd als verdwijnen van de koorts en verbetering van de klinische status zonder herval van infectie of infectie resistent tegen ingestelde behandeling. Succesratio's van de behandeling waren gelijkwaardig; 80% voor de moxifloxacine groep en 82% in de combinatiegroep. Ook Chamilos et al[67] stelden vast dat moxifloxacine effectief was in 91% van de bestudeerde FN-episodes en dat de behandeling algemeen goed verdragen werd. Sebban en collega's[65] voerden een non-inferiority studie uit die behandeling met oraal moxifloxacine 400mg éénmaal daags (n = 49) vergeleek met IV ceftriaxone 2g 2 keer per dag (n = 47). De eerste dosis van beide therapieën werd toegediend in het ziekenhuis en 24u later werden patiënten ontslagen. Het primaire eindpunt van de studie, succes van de behandeling, werd bereikt in 79,2% van de patiënten uit de orale groep en 73,9% van de patiënten uit de ceftriaxone groep (absolute difference 5,3%; 95% CI -11,9 tot 22,4%). Men concludeerde echter dat de non-inferiority van moxifloxacine niet aangetoond kon worden omdat het oorspronkelijk voorzien aantal patiënten niet gerecruteerd kon worden. Om overtuigend te zijn zouden minstens 500 patiënten nodig zijn geweest. Ook de open-label pilot studie van Rolston et al[69] werd eerder afgesloten omdat de beoogde steekproefomvang van 40 patiënten niet tijdig bereikt kon worden. Niettemin toonde deze laatste studie een algeheel succespercentage van monotherapie met moxifloxacine van 95%. Hieruit besluiten we dat monotherapie met moxifloxacine een optie kan zijn voor de behandeling van febriele neutropenie. Echter moeten er nog meer grote, gerandomiseerde onderzoeken volgen om de veiligheid en doeltreffendheid van monotherapie met een quinolone te verzekeren.

Risks of bias

Met ons literatuuronderzoek vonden we 9 richtlijnen waarin de kwaliteit van de verschillende aanbevelingen varieert van zeer sterk en gebaseerd op voldoende evidentie tot zwak en expert-opinion gebaseerd. We vonden geen noemenswaardige tegenstrijdigheden terug en

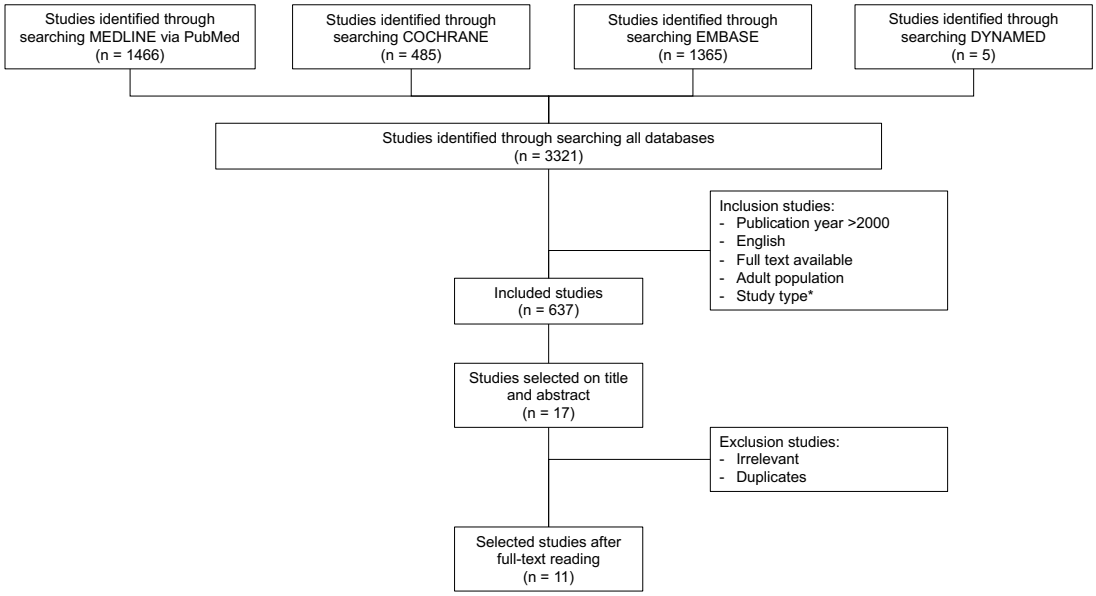
scoorden de kwaliteit van de richtlijnen volgens de AGREE-GRS tool (zie tabel 1 in bijlage). Daarnaast analyseerden we 3 systematische reviews, waarvan de geïncludeerde studies onderworpen werden aan een kwaliteitsbeoordeling. Gezien het klein aantal studies geïncludeerd in de SR's konden er geen funnel-plots gemaakt worden, waardoor er geen goede inschatting van publicatiebias is. Over het algemeen waren de RCT's van de SR's van lage tot matige kwaliteit. De belangrijkste problemen bij de beoordeling van de 'risks of bias' van de studies hadden betrekking op randomisatie, blindering en het proces van allocation concealment. De belangrijkste beperking bij de meeste, overige observationele studies was het ontbreken van statistische power door een te kleine steekproefomvang.

Heterogeniteit
Bij de interpretatie van de resultaten moet er rekening gehouden worden met een belangrijke heterogeniteit. Ten eerste is er een onvermogen om de patiënten te definiëren aan wie orale antibiotica kunnen worden aangeboden vanwege variaties in de inclusie- en exclusiecriteria in de studies. Dit verschil in criteria is niet verrassend aangezien het concept van neutropene koorts met laagrisico en de definitie ervan zich ontwikkelden doorheen de jaren waarin de onderzoeken werden uitgevoerd. Prognostische criteria ontwikkelden zich op basis van observationele studies met de uiteindelijke totstandkoming van gevalideerde scoresystemen (MASCC-index, CISNE-index, Talcott's rule) voor het identificeren van patiënten met een laag risico. Aldus werd een scoresysteem niet in alle (vroegere) studies als inclusiecriterium gebruikt. Ook de inclusie en/of exclusie van hematologische maligniteiten, hematopoëtische stamceltransplantatie of specifieke infecties varieerden tussen de studies. Daarnaast is er de heterogeniteit met betrekking tot de tijd tot ontslag, de initiële toediening van het geneesmiddel en de keuze van de antibioticaklasse. Ook blijft de generaliseerbaarheid van het vastgestelde bewijs een grote uitdaging. Het is bijvoorbeeld niet duidelijk of ambulante strategieën veilig kunnen worden geïmplementeerd in centra buiten de zorgvuldig gecontroleerde setting van een gerandomiseerde studie. Tenslotte vonden we ook methodologische beperkingen in de meeste gepubliceerde gegevens, waarvan de algehele impact op de resultaten onduidelijk is.

2.2.2 Onderzoeksvraag 5: drempel voor trombocytentransfusie bij trombopenie

2.2.2.1 Flowchart van artikelselectie

Voor de laatste onderzoeksvraag troffen we initieel 3321 artikels met de gekozen combinatie zoektermen. Na selectie op basis van de inclusiecriteria bleven er 637 artikels over. Hiervan werden titel en abstract gescreend, duplicaten werden geëxcludeerd. Van de overgebleven 17 publicaties werd de volledige tekst nagelezen. Hieruit bleken 11 artikels relevant voor verwerking in onze resultaten.



Figuur 12. Prisma flowdiagram van artikelselectie bij onderzoeksvraag 5

2.2.2.2 Best evidence topic met overzicht van finaal gebruikte artikelen

Bloedplaatjestransfusies worden in de klinische praktijk gebruikt om bloedingen bij patiënten met trombocytopenie te voorkomen en te behandelen. Met deze BestBet zochten we een antwoord op de onderzoeksvraag “Bij welke drempel van trombocytenaantal moet overgegaan worden tot een trombocytentransfusie bij een bloedende patiënt met chemotherapie-geïnduceerde trombopenie?”

In de NICE-richtlijn[71] uit 2015 werd dit onderwerp reeds aangehaald, onze conclusie werd voornamelijk gebaseerd op de aanbeveling en bevindingen uit deze richtlijn. Verder nazicht van de huidige literatuur leverde 10 andere richtlijnen op. We vonden echter geen kwalitatieve studies (geen SR’s of RCT’s) die verschillende drempels van bloedplaatjeswaarden vergeleken voor het toedienen van transfusie bij bloedende patiënten. Alle kwalitatieve studies gevonden tijdens de search betroffen artikels over niet bloedende patiënten waarbij vergeleken werd tussen profylactische en niet-profylactische transfusies of lage versus hoge drempels voor toediening van profylactische trombocytentransfusies. Alle aanbevelingen uit de richtlijnen, inclusief de NICE-richtlijn, waren consensus- en experience-based gezien dit gebrek aan evidentie.

De GDG van de NICE-richtlijn is tot de overeenkomst gekomen dat patiënten met bloedingen en trombocytopenie met een trombocytenaantal van minder dan 30×10^9/liter trombocytentransfusies moeten krijgen. Men was het erover eens dat dit klinisch een geschikt

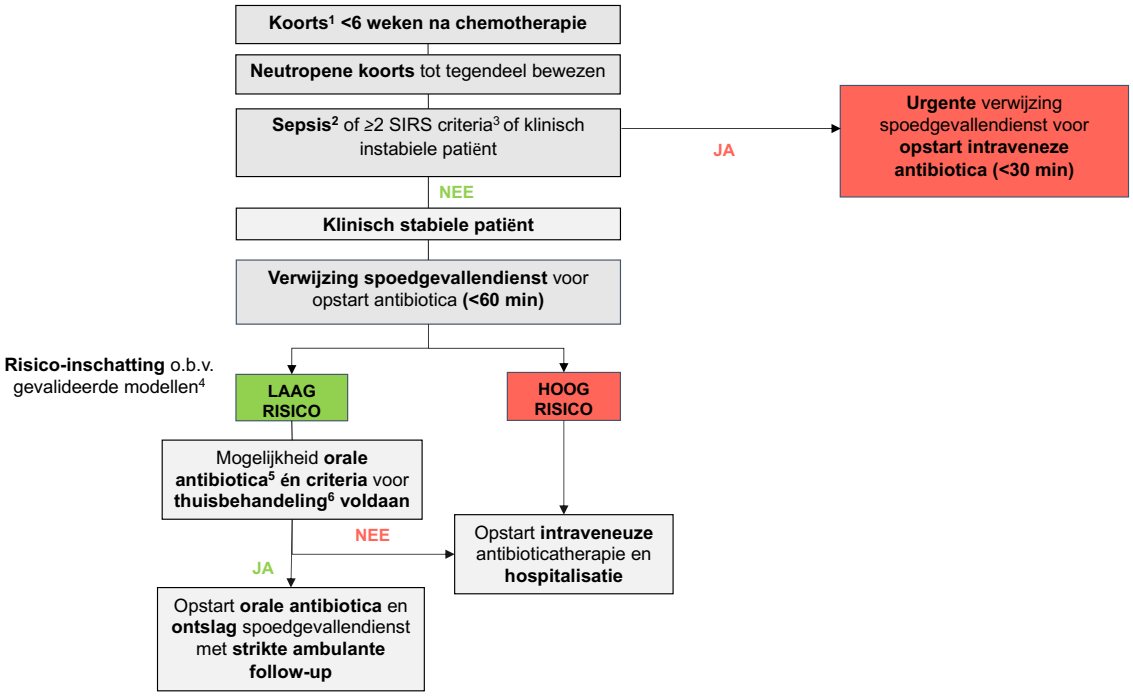
niveau was waarbij het handhaven van het aantal bloedplaatjes opweegt tegen eventuele negatieve effecten van het niet toedienen van trombocytentransfusies, zoals aanhoudende of toegenomen bloedingen en een verhoogd risico op mortaliteit en slechte uitkomst. Bij patiënten die ernstige bloedingen hadden (WHO-graad 3 en 4) of patiënten die bloedden op kritieke plaatsen (intracerebrale en oculaire bloedingen), pleitte de GDG voor een meer voorzichtige aanpak en adviseerde ze een hoger aantal bloedplaatjes voor transfusie. Vanwege het gebrek aan bewijs voor een specifiek drempelniveau in deze groep, werd geadviseerd om een drempelwaarde tussen 30×10^9/liter en 100×10^9/liter te selecteren, afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt en context.[71]

Andere consensus richtlijnen stellen dat het aantal bloedplaatjes niet lager mag zijn dan 50×10^9/l bij de acuut bloedende patiënt[72,73,74,75] waarbij sommige richtlijnen nog hogere drempels van 75×10^9/l hanteren om een grotere veiligheidsmarge in te bouwen.[76] De meeste gevonden richtlijnen vermeldden een hoger streefniveau van 100×10^9/l voor patiënten met multipele traumata, hersenletsels (inclusief oculaire bloedingen) en massale bloedingen.[71,72,73,74,76,70]

Ook de aanbevelingen uit de richtlijn van Estcourt et al uit 2017[70], die in de UK de richtlijn voor het gebruik van bloedplaatjes van de BCSH uit 2003 vervangt, zijn gebaseerd op consensus en experience. Er wordt in deze richtlijn het onderscheid gemaakt tussen patiënten met een ernstige of matige bloeding. De richtlijn adviseert dat bij een ernstige bloeding het aantal bloedplaatjes boven $50x10^9$/l moet worden gehouden. Bij patiënten met bloedingen die niet als ernstig of levensbedreigend worden beschouwd, adviseert de richtlijn een bloedplaatjestransfusie te overwegen als het aantal bloedplaatjes lager is dan $30x10^9$/l (2C).

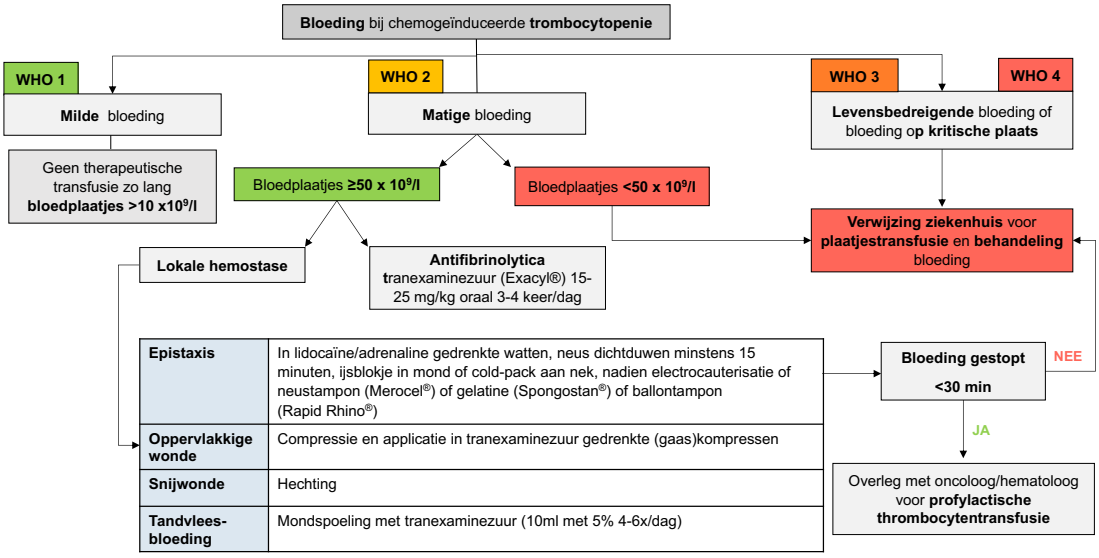
2.2.3 Ontwikkeling en voorstel urgentieschema's patiënten onder chemotherapie

Op basis van de geraadpleegde bronnen en richtlijnen vermeld in tabel 1 (zie bijlage) en de conclusies op onze onderzoeksvragen werd een eerste voorstel voor de urgentieschema's opgesteld.



Figuur 13. Eerste voorstel urgentieschema 'Neutropene koorts'

(1) Koorts ≥38.0°C tweemaal gemeten met een interval van een uur of ≥ 38,3°C bij één enkele meting
(2) Tekens van sepsis: zieke patiënt, zuurstofsaturatie <90%, tachypnee, systolische bloeddruk ≤100 mmHg, gemarbreerde huid, plotselinge verwardheid en/of verandering bewustzijn, oligurie
(3) SIRS criteria: tachypnee (AH frequentie >20/min), hartfrequentie >90 spm, temperatuur <36°C of >38°C
(4) MASCC RISK-Index Score Model en CISNE Score/Model
(5) Orale antibiotica (amoxicilline-clavulaanzuur 3dd625mg/ciprofloxacine 2dd500mg of moxifloxacine 1dd400mg)
(6) Criteria thuisbehandeling: patient stemt in met thuisbehandeling, 24u telefonische beschikbaarheid mantelzorger, in het bezit van eigen telefoon, gemakkelijke toegang/verkeer tot spoedgevallendienst, geschikte thuisomgeving, <1uur rijden van medische hulp/huisarts



Figuur 14. Eerste voorstel urgentieschema 'Bloeding bij trombocytopenie'
(1) Tranexaminezuur (Exacyl®) 15-25 mg/kg oraal 3-4 keer/dag

2.2.4 Resultaten feedbackmomenten patiënten onder chemotherapie

Uit de hogervermelde samenkomst met de huisartsen en HAIO's ontvingen we de volgende feedback over deze eerste versies van de schema's.

Ten eerste haalden verschillende huisartsen aan dat ook kankerpatiënten een intensieve opvolging in het ziekenhuis hebben waardoor de huisarts relatief minder in contact komt met dergelijke patiënten. De meeste huisartsen hanteren het principe dat koorts bij een patiënt die recent chemotherapie kreeg neutropene koorts is tot het tegendeel bewezen is en dat urgente verwijzing naar het ziekenhuis noodzakelijk is. Er kwam de feedback dat de meeste patiënten ook vanuit het ziekenhuis het advies krijgen contact op te nemen bij het ontstaan van koorts na chemotherapie. Een directe lijn tussen huisarts en specialist voor een goede communicatie, zoals die tussen de huisarts en nefroloog bij dialysepatiënten, lijkt minder gebruikelijk. De huisartsen waren het eens dat de rol van de huisarts bij neutropene koorts eerder beperkt is en eruit bestaat de patiënt zo snel mogelijk te verwijzen naar de geschikte dienst binnen het ziekenhuis (spoedgevallen, afdeling oncologie, dagcentrum). Men was ervan overtuigd dat behandeling met orale antibiotica niet gebruikelijk is bij patiënten met neutropene koorts. De meeste aanwezige huisartsen zijn ook niet op de hoogte van het recente advies in de internationale richtlijnen om bij patiënten met neutropene koorts na opvang in het ziekenhuis een risico-inschatting te doen en de patiënt onder te brengen in een hoogrisico of laagrisico groep.

Ook voor de aanpak van acute bloedingen na chemotherapie waren de meeste aanwezige huisartsen van mening dat dergelijke pathologie best verwezen wordt naar het ziekenhuis. Men nuanceerde dat dit uiteraard afhankelijk is van de ernst van de bloeding. De omschrijving van bloedingen op basis van WHO-classificaties was niet gekend bij de meeste artsen, wellicht omdat deze gradering voornamelijk gebruikt wordt in de tweedelijnsrichtlijnen. Aldus besloten we ter illustratie de WHO-gradering toe te voegen als bijlage van het schema.

Na het feedbackmoment met de huisartsen lieten we de schema's ongewijzigd en presenteerden we deze in het UZ Leuven campus Gasthuisberg voor 2 medisch oncologen en 3 assistenten oncologie. Zij waren akkoord met de flowcharts over neutropene koorts, maar

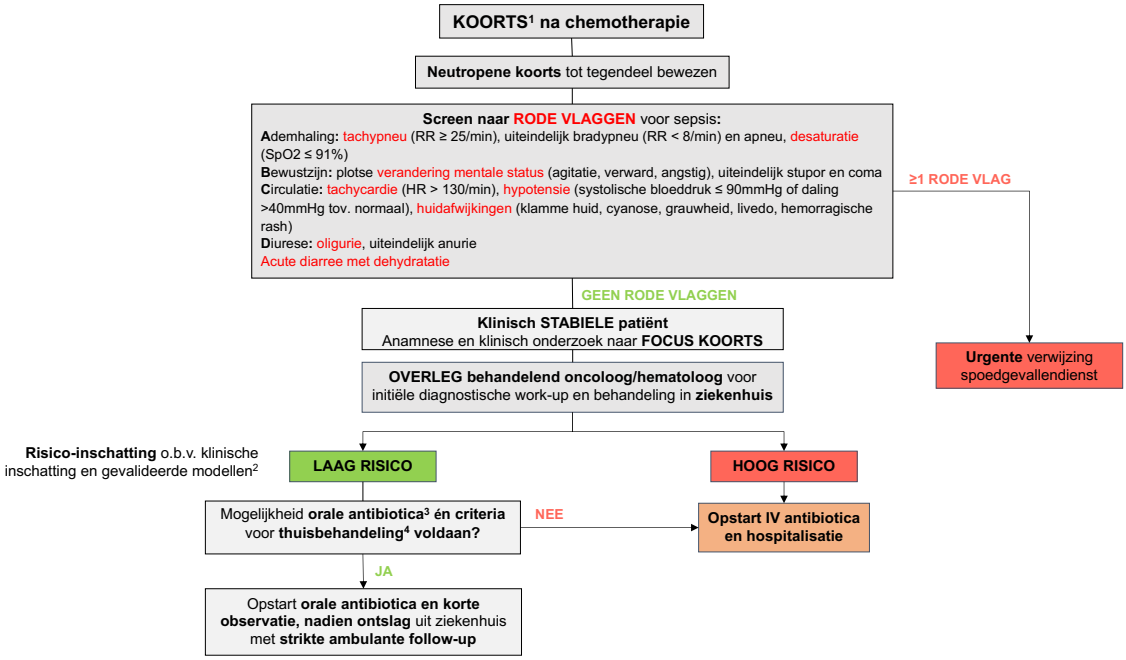
stelden voor om een telefonisch contact tussen huisarts en ziekenhuis/behandelend specialist toe te voegen in het stappenplan. Ze stellen dat bij klinisch stabiele patiënten een overleg tussen huisarts en oncoloog een meerwaarde kan bieden voor het inschatten van de te verwachten neutropenie, het ziekteverloop of het risico op complicaties. Dit alles is voornamelijk afhankelijk van de algemene klinische toestand van de patiënt en van de soort chemotherapie en de tijd tot de laatste chemotherapiesessie. Wanneer de behandelend specialist van oordeel is dat verdere oppuntstelling via het ziekenhuis noodzakelijk is, kan dankzij telefonisch overleg een efficiënte verwijzing en ziekenhuisopname geregeld worden zonder dat er tijd verloren gaat op de spoedgevallendienst. Wanneer na telefonisch overleg het risico op neutropenie als laag ingeschat wordt, zou de huisarts op advies van de oncoloog een dringende bloedname kunnen verrichten voor bepaling van de ANC. Dit zou bij sommige patiënten, indien blijkt dat het ANC normaal is en geen snelle daling verwacht wordt, een ziekenhuisopname kunnen vermijden. Echter dient dit advies met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden, ook in het UZ Leuven is dit nog niet geïmplementeerd in de huidige praktijk. De oncologen bevestigden dat momenteel in het UZ Leuven patiënten met neutropene koorts standaard intraveneuze antibiotica toegediend krijgen, ook patiënten waarbij het risico laag ingeschat wordt. Downgrading naar orale antibioticatherapie gebeurt wel. Er wordt ook geen gebruik gemaakt van de in de richtlijnen vermelde scoresystemen (MASCC-i, CISNE-i, Talcott's rule) voor risico-inschatting van de patiënt. De inschatting van een al dan niet te verwachten gecompliceerd verloop gebeurt voornamelijk op basis van klinisch oordeel. Tenslotte vermeldde één van de oncologen, gespecialiseerd in urologische oncologie dat acute diarree bij patiënten onder chemotherapie ook een frequent voorkomende bijwerking is die strikt opgevolgd dient te worden gezien het risico op snelle dehydratatie en deterioratie. Dit werd bijgevolg nog opgenomen in het schema.

Voor het schema over trombopenie en bloeding kwam dezelfde opmerking over het implementeren van een overlegmoment tussen de huisarts en de behandelend oncoloog/hematoloog voor het inschatten van de trombocytopenie bij matig bloedende patiënten. Verder waren de oncologen akkoord met de ingestelde drempelwaarden voor trombocytentransfusie in het schema, namelijk $<50 \times 10^9$/l voor matige bloedingen (WHO 2) en $<10 \times 10^9$/l bij geen of milde bloeding (WHO 1). De oncologe gespecialiseerd in urologie vulde nog aan dat bij patiënten met urologische kankers en hematurie geen tranexamine toegediend mag worden vanwege het risico op het induceren van een 'klonterblaas'. Ook deze feedback verwerkten we nog in de nota van het desbetreffende schema.

Hierna volgde een gesprek met 2 afzonderlijke hematologen binnen UZ Leuven. De reacties waren over het algemeen positief. Ze sloten zich aan bij de gegeven commentaar door de oncologen. Ze vulden nog aan dat de gebruikte cutoffs voor trombocytentranfusie oveeenkwamen met de cutoffs die gehanteerd werden binnen het ziekenhuis. We kregen ook inzage in het SOP (standard operating protocol) over neutropene koorts en bloeding bij trombopenie dat toebehoort aan de dienst Hematologie in UZ Leuven. Deze documenten waren nuttig voor het confirmeren van de correctheid van onze schema's.

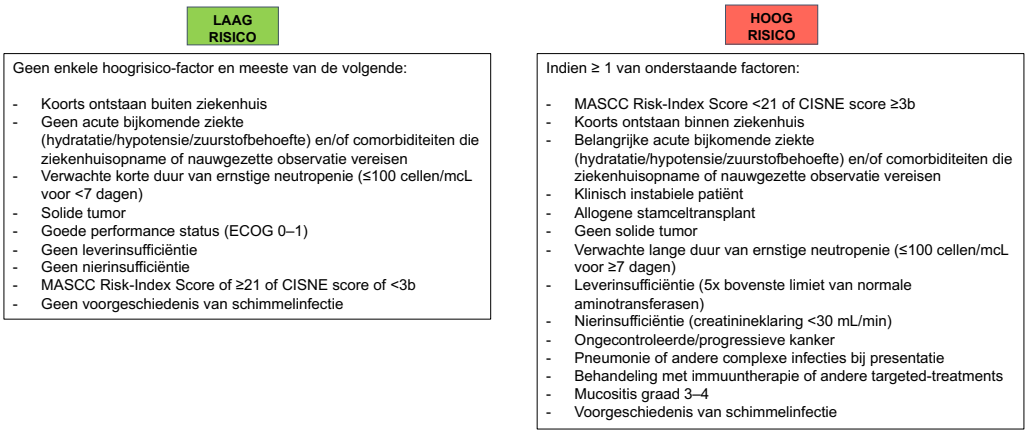
De schema's werden vervolgens aangepast aan de verkregen feedback. Voor de volledigheid voegden we nog 2 bijlagen toe in schemavorm; één schema over risico-stratificatie bij neutropene koorts en een ander schema over de opvolging van laagrisico kankerpatiënten met neutropene koorts na ontslag uit het ziekenhuis. Deze schema's zijn volledig gebaseerd op de NCCN-richtlijn[52] en dienen louter ter illustratie bij de ontworpen urgentieschema's. Ook de WHO bleeding score werd als bijlage toegevoegd. Vervolgens stuurden we onze presentatie met de aangepaste schema's door naar enkele huisartsen uit de omgeving. Zoals hierboven reeds aangehaald ontvingen we per mail feedback van 5 huisartsen. Allen waren ze positief over de ontworpen schema's. De schema's bleken nu overzichtelijk en toepasbaar voor in de huisartsenpraktijk.

2.2.5 Finale urgentieschema's patiënten onder chemotherapie

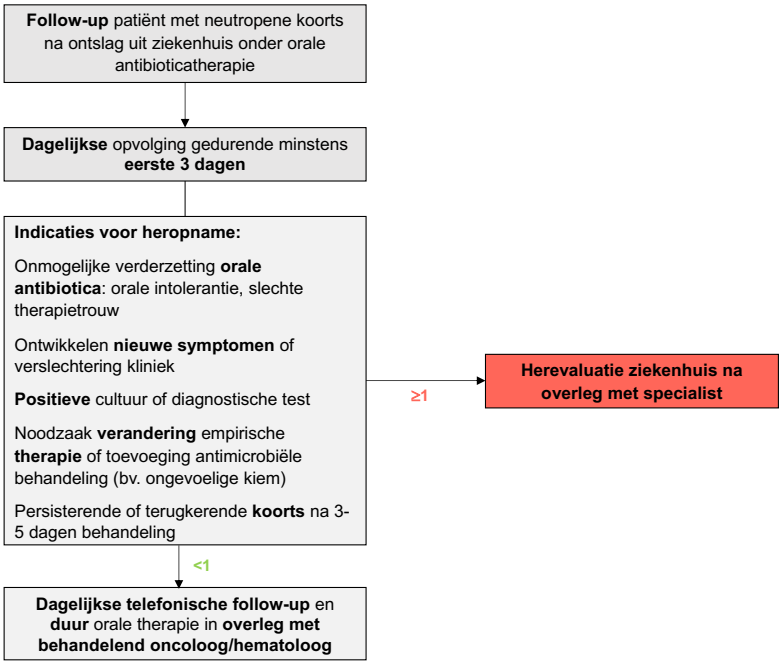


Figuur 15. Urgentieschema 'Neutropene koorts'

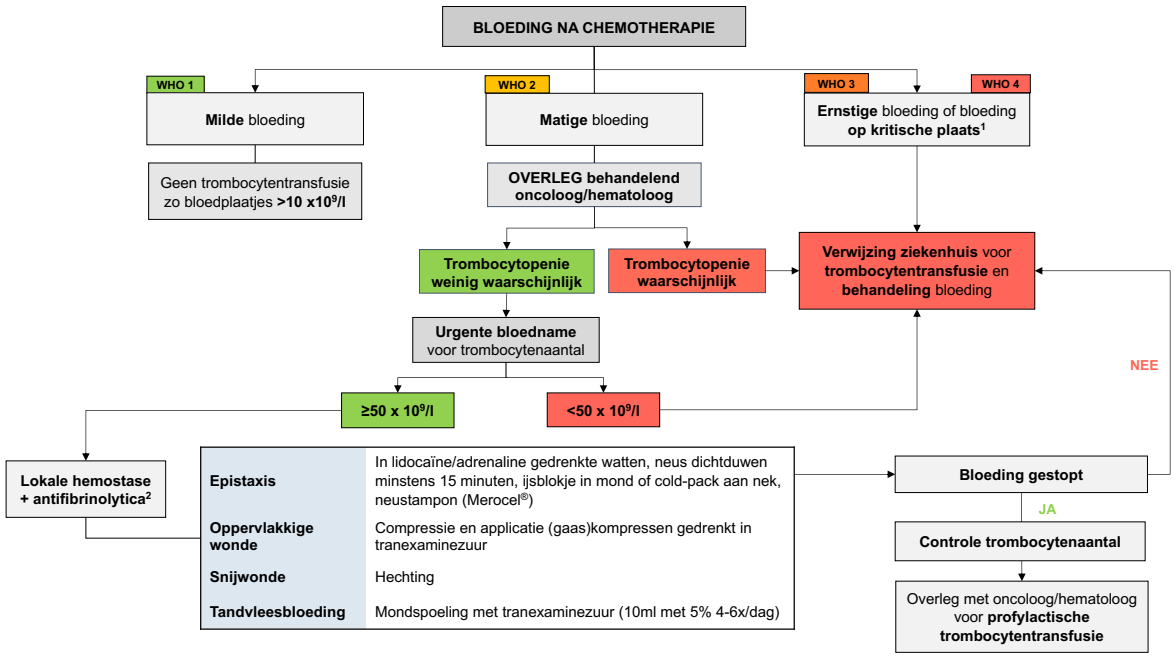
(1) Koorts ≥38.0°C tweemaal gemeten met een interval van een uur of ≥ 38,3°C bij één enkele meting
(2) MASCC RISK-Index Score Model en CISNE Score/Model
(3) Orale antibiotica (amoxicilline-clavulaanzuur 3dd625mg/ciprofloxacine 2dd500mg of moxifloxacine 1dd400mg)
(4) Criteria thuisbehandeling: patiënt stemt in met thuisbehandeling, 24u telefonische beschikbaarheid mantelzorger, in het bezit van eigen telefoon, gemakkelijke toegang/verkeer tot spoedgevallendienst, geschikte thuisomgeving, <1uur rijden van medische hulp/huisarts



Figuur 16. Risicostratificatie bij neutropene koorts[52]



Figuur 17. Opvolging laag-risico kankerpatiënten met neutropene koorts na ontslag uit het ziekenhuis[52]



Figuur 18. Urgentieschema ‘Bloedingen bij chemotherapie-geïnduceerde trombopenie’

(1) Kritische plaats: intracerebrale of oculaire bloeding
(2) tranexaminezuur (Exacyl®) 15-25 mg/kg oraal 3-4 keer/dag
CAVE: geen toediening tranexaminezuur zo hematurie bij patiënten met urologische kanker

WHO graad	Type bloeding
0	Geen bloeding
1	• Petechiën/purpura die gelokaliseerd zijn op 1 of 2 afhankelijke locaties, of beperkt/niet-confluerend zijn • Orofaryngeale bloeding, epistaxis <30 min duur
2	• Melaena, hematemesis, hemoptoë, RBPA, musculoskeletale bloeding of bloeding van weke delen waarvoor geen RBC-transfusie nodig is binnen 24 uur na aanvang en zonder hemodynamische instabiliteit • Overvloedige epistaxis of orofaryngeale bloeding >30 min • Symptomatische orale bloedblaren, d.w.z. veroorzaken bloedingen of ernstige ongemakken • Meerdere kneuzingen, elk >2 cm of een enkele >10 cm • Petechiën/purpura die diffuus zijn • Hematurie • Abnormale bloeding afkomstig uit operatiewonde • Onverwachte vaginale bloeding die meer dan 2 maandverbanden verzadigt met bloed in een periode van 24 uur • Macroscopisch zichtbare bloeding in lichaamsholtevloeistoffen • Retinale bloeding zonder visuele beperking
3	• Bloeding waarvoor RBC-transfusie nodig is, ter ondersteuning van bloeding binnen 24 uur na aanvang en zonder hemodynamische instabiliteit • Duidelijk zichtbare bloeding in lichaamsholtevloeistoffen • Cerebrale bloeding opgemerkt op computertomografie (CT) zonder neurologische tekenen en symptomen
4	• Bloedingen die blijvende schade veroorzaken, waaronder retinale bloedingen en slechtziendheid • Niet-fatale cerebrale bloeding met neurologische tekens en symptomen • Bloeding geassocieerd met hemodynamische instabiliteit (hypotensie, >30 mmHg verandering in systolische of diastolische bloeddruk) • Fatale bloeding uit welke bron dan ook

Figuur 19. Modified WHO bleeding score

3 DISCUSSIE

Het doel van deze masterproef was het opstellen van correcte en werkbare urgentieschema's over de meest voorkomende acute complicaties bij enerzijds dialysepatiënten en anderzijds patiënten onder chemotherapie.

3.1 Antwoord op onderzoeksvragen

De hoofdresultaten bestaan uit de antwoorden op 5 vooropgestelde onderzoeksvragen. Als antwoord op de eerste onderzoeksvraag kunnen we na het literatuuronderzoek concluderen dat het ECG meer specifiek dan sensitief is bij de diagnose van hyperkaliëmie en daarom van nut kan zijn bij het aantonen van de aandoening in plaats van het uitsluiten. Er is daarnaast tegenstrijdig bewijs dat de frequentie van ECG veranderingen toeneemt met toenemende serum kaliumconcentratie en wanneer ECG veranderingen worden vastgesteld, zijn deze vaak aspecifiek. Het is onduidelijk welke ECG afwijking het meest gevoelig is voor de diagnose van hyperkaliëmie, aangezien de verschillende studies ervoor kiezen om sommige ECG afwijkingen te evalueren en andere te negeren. De kwaliteit aan de gevonden evidentie blijkt eerder matig en het betreft hoofdzakelijk kleine, observationele studies. Ook is er een belangrijke heterogeniteit op vlak van de onderzochte patiëntenpopulatie en definitie van hyperkaliëmie tussen de verschillende studies. Hierdoor is het niet mogelijk de resultaten te generaliseren naar de algemene populatie in de huisartsenpraktijk.

Voor de tweede onderzoeksvraag besluiten we dat de huidige richtlijnen aanbevelen om RAASi te stoppen bij een serum K+ ≥ 6.0 mmol/l indien de patiënt niet voldoet aan de criteria voor opstart van kaliumbinders. Daarnaast wordt aanbevolen RAASi te stoppen tijdens acute ziekte (bij bijvoorbeeld sepsis, hypovolemie en/of AKI) ongeacht de ernst van hyperkaliëmie. Herintroductie van RAASi wordt aanbevolen na herstel en wanneer K+ opnieuw < 5,5 mmol/l is. Hyperkaliëmie lijkt het gebruik van RAASi duidelijk te belemmeren en is één van de redenen waarom RAASi soms permanent gestaakt worden. Het onterecht stopzetten van deze medicatie gebeurt vermoedelijk deels vanuit een gebrek aan kennis en inzicht, maar ook door een gebrek aan alternatieve, therapeutische opties voor de behandeling van chronische hyperkaliëmie. Deze stopzetting leidt tot een suboptimale behandeling van de onderliggende cardiorenale aandoening en bijgevolg een toegenomen cardiovasculair risico en mortaliteit. Recente ontwikkelingen in de behandeling van hyperkaliëmie (nieuwe kaliumbinders zoals patiromeer en SZC) zouden hierin verandering kunnen brengen. Deze nieuwe therapieën kunnen ervoor zorgen dat patiënten een optimale dosis van RAASi kunnen behouden en dat zo de progressie van CKD, HF en diabetes tegengaan wordt.

Wat betreft de behandelingsroute van antibioticatoediening bij patiënten met peritoneale dialyse gerelateerde peritonitis genieten intraperitoneale antibiotica de voorkeur ten opzichte van intraveneuze antibiotica, behalve wanneer de patiënt septisch is. De antibiotica dient tijdig toediend te worden, dus de huisarts moet bij het vermoeden van peritoneale dialyse gerelateerde peritonitis de patiënt verwijzen naar het ziekenhuis. We concluderen dit op basis van de verschillende internationale richtlijnen die voornamelijk consensusgebaseerd zijn gezien het gebrek aan kwalitatieve studies. De enige gevonden systematische literatuurstudie onthulde een significant gebrek aan bewijs; veel van de geïncludeerde studies waren kleine, verouderde studies van slechte kwaliteit die inconsistente definities en doseringsschema's bevatten. Er is nood aan nieuwe en grotere RCT's die de effecten van IV versus IP antibiotica en de effectiviteit en veiligheid van de verschillende typen antibiotica bestuderen.

Kankerpatiënten die recent chemotherapie ondergingen en neutropene koorts ontwikkelen, kunnen aan de hand van recent ontwikkelde scoresystemen (MASCC-index, CISNE-index, Talcott's rule) geïdentificeerd worden als laagrisicopatiënten. Orale antibiotica blijken bij deze patiënten even effectief en veilig te zijn als IV antibiotica voor de empirische behandeling van neutropene koorts. Daarnaast blijkt er ook geen verschil in veiligheid of effectiviteit tussen

ambulante behandeling of behandeling in het ziekenhuis bij deze patiëntengroep. Opstart van de behandeling dient volgens de richtlijnen steeds in het ziekenhuis te gebeuren. Na een observatie van onbepaalde duur kunnen patiënten op orale antibiotica ontslaan worden voor behandeling op ambulante basis. Hoewel er geen studies zijn die de verschillende orale regimes rechtstreeks hebben vergeleken, is het meest gebruikte en bestudeerde orale regime de combinatietherapie van een fluorochinolone plus amoxicilline-clavulaanzuur. Ook moxifloxacine monotherapie blijkt efficiënt en veilig al zouden grote RCT's dit nog moeten bevestigen alvorens dit kan toegepast worden in de praktijk. Ondanks deze bevindingen zijn ontslag en ambulante behandeling momenteel geen routinepraktijk en worden de meeste laagrisico kankerpatiënten met neutropene koorts opgenomen in het ziekenhuis voor intraveneuze antibioticatherapie. De generaliseerbaarheid van het vastgestelde bewijs blijft namelijk een grote uitdaging omdat het niet bekend is of ambulante strategieën veilig kunnen worden geïmplementeerd in centra buiten de zorgvuldig gecontroleerde setting van een gerandomiseerde studie. Daarnaast leidt variatie tussen onderzoeken op vlak van tijd tot ontslag, keuze van antibiotica en in-en exclusiecriteria van de onderzoekspopulatie tot een beperking in de interpretatie van de gegevens uit onze literatuurstudie. Het is ook belangrijk te vermelden dat geen van de gevonden RCT's waarin ziekenhuisbehandeling versus ambulante strategieën worden vergeleken in Europa zijn uitgevoerd. Ook dit is een limiterende factor voor generalisatie van de gegevens naar de Belgische eerstelijnszorg.

Vanwege het gebrek aan kwalitatieve studies baseren we ons voor het antwoord op de laatste onderzoeksvraag op internationale richtlijnen die voornamelijk experience en consensus gebaseerd zijn. De werkgroep van de NICE-richtlijn is tot de overeenkomst gekomen dat patiënten met bloedingen en trombocytopenie met een trombocytenaantal van minder dan 30×10^9/liter trombocytentransfusies moeten krijgen. Andere consensus richtlijnen stellen dat het aantal bloedplaatjes niet lager mag zijn dan 50×10^9/l bij de acuut bloedende patiënt, waarbij er ook richtlijnen zijn die nog hogere drempels van 75×10^9/l hanteren om een grotere veiligheidsmarge in te bouwen. Bij patiënten die ernstige bloedingen hebben (WHO-graad 3 en 4) of patiënten die bloeden op kritieke plaatsen (intracerebrale en oculaire bloedingen) wordt er in alle gevonden richtlijnen een hoger streefniveau van 100×10^9/l gemeld.

3.2 Conclusies uit feedbackmomenten

Uit de verschillende feedbackmomenten leerden we dat hyperkaliëmie in de huisartsenpraktijk heel vaak pseudohyperkaliëmie betreft en dat het afnemen van een controlestaal volgens de richtlijnen praktisch niet mogelijk is. Ook stellen de huisartsen dat de klinische tekens van hyperkaliëmie erg aspecifiek zijn en dat ze zelden een ECG afnemen voor risico-stratificatie. Alle huisartsen waren van mening dat een patiënt met reële hyperkaliëmie van $\geq$6,5 mmol/l best naar de spoedgevallendienst verwezen wordt. Kaliumbinders worden zelden gestart door de huisarts en RAASi regelmatig onderbroken. De meeste bevraagde huisartsen waren zich ervan bewust dat de onderbreking of dosisreductie van RAASi best zo kort mogelijk is met het oog op cardiovasculaire bescherming. Ook de deelnemende nefrologen benadrukten dit en vermeldden nieuwe kaliumbinders als veelbelovende middelen voor de behandeling van chronische hyperkaliëmie in de toekomst.

Tijdens de presentaties gaven de meeste huisartsen aan weinig tot geen dialysepatiënten op te volgen in hun praktijk. Door de intensieve opvolging van nierdialysepatiënten in tweede-en derde lijn zullen deze patiënten zich bij het ontstaan van (eender welke) problemen eerder wenden tot de behandelend nefroloog. Door verschillende huisartsen werd een goede, meestal telefonische, communicatie tussen de huisarts en behandelend nefroloog of dialysecentrum beschreven. Dit werd bevestigd door de nefrologen en zij gaven aan deze communicatie als een grote meerwaarde te ervaren gezien het toenemend aantal dialysepatiënten.

Ook kankerpatiënten worden intensief opgevolgd in het ziekenhuis waardoor de huisarts relatief minder in contact komt met dergelijke patiënten. De meeste huisartsen hanteren het principe dat koorts bij een patiënt die recent chemotherapie kreeg neutropene koorts is tot het tegendeel bewezen is en dat urgente verwijzing naar het ziekenhuis noodzakelijk is. Er kwam de bemerking dat de meeste patiënten ook vanuit het ziekenhuis het advies krijgen contact op te nemen bij het ontstaan van koorts na chemotherapie. Specialisten van het UZ Leuven Gasthuisberg bevestigden dit maar stelden ook dat dit zeker niet voor alle patiënten noodzakelijk blijkt. Ze zijn ervan overtuigd dat in de toekomst, mede dankzij de ontwikkeling van minder agressieve therapieën, deze strategie gewijzigd zal worden. Er zal meer plaats zijn voor ambulante behandeling en orale toediening van antibiotica, zeker bij patiënten met een laag risico op complicaties, zoals momenteel reeds beschreven staat in de meeste richtlijnen.

Ook voor de aanpak van acute bloedingen na chemotherapie waren de meeste huisartsen geneigd een patiënt meteen te verwijzen naar het ziekenhuis. Het omschrijven van bloedingen op basis van WHO-gradering was niet gekend bij de meeste huisartsen, aldus voegden we dit toe aan het schema ter illustratie. Na contact met de oncologen/hematologen bleken de selecteerde drempelwaarden voor trombocytentransfusie in het schema correct te zijn en overeen te komen met de ziekenhuisprotocollen.

3.3 Sterktes en limitaties van de studie

Een sterkte van deze studie is de toegepaste methodologie van het uitgevoerde literatuuronderzoek. We vertrokken vanuit de huidige versie van het zakboekje voor het bepalen van de te bespreken onderwerpen. Daarna raadpleegden we bestaande richtlijnen over de verschillende topics en de verouderde of ontbrekende informatie werd verwerkt tot onderzoeksvragen. Hierop werden antwoorden gezocht in de literatuur aan de hand van BestBETs. Voor bepaalde onderzoeksvragen werden er slechts een beperkt aantal kwalitatieve systematische reviews teruggevonden waardoor we onze zoektocht moesten uitbreiden tot studies van lagere kwaliteit, hoofdzakelijk observationele studies. Hierdoor kwamen we uiteindelijk tot een ruim overzicht van de meest recente, beschikbare evidentie over de verschillende onderwerpen. Echter konden we met dit literatuuronderzoek niet dezelfde kwaliteit bereiken als die van een systematische review.

Een andere sterkte van deze masterproef is de bijkomende informatie verkregen uit de georganiseerde feedbackmomenten. Door in overleg te gaan met verschillende artsen van verschillende opleidingsniveaus werd nuttige experience- en consensus-gebaseerde informatie bekomen die in de schema's verwerkt kon worden. Een limiterende factor hierbij was het relatief laag aantal deelnemende artsen (n = 49) en de manier waarop de feedback ingewonnen werd. We verkregen namelijk enkel het advies van specialisten uit één universitair (tertiair) centrum. We zijn ons ervan bewust dat meer opinies van experten uit verschillende centra de kwaliteit van de urgentieschema's nog zou kunnen verbeteren. Ook de ligging van de verschillende huisartsenpraktijken ten opzichte van het ziekenhuis kan een belemmerende factor zijn voor de interpretatie van de gegeven feedback. Zo zal de aanpak van enkele van de besproken problemen verschillen tussen huisartsen gevestigd in meer rurale gebieden en huisartsen in stedelijke praktijken die dichtbij de ziekenhuizen gelegen zijn.

Een andere belangrijke limitatie van de studie is de zeer beperkte beschikbaarheid aan wetenschappelijke evidentie bij enkele van de besproken onderwerpen. Dit zorgde ervoor dat sommige initiële schema's na feedback van de verschillende artsen grondig werden aangepast om de kwaliteit van het schema te optimaliseren. Aldus kunnen we besluiten dat er meer kwalitatief onderzoek nodig is wil men tot schema's komen die voornamelijk gebaseerd zijn op evidentie. Ook voegden we 2 schema's toe die niet ontworpen werden via de vooropgestelde methodologie en dus van lagere kwaliteit zijn.

Een bijkomende beperking is dat zo goed als alle geïncludeerde studies uitgevoerd werden in een ziekenhuissetting. Daardoor kan men zich vragen stellen over de generaliseerbaarheid van de conclusies naar de eerstelijnscontext. Zo kan de patiëntenpopulatie verschillen (o.a. wat betreft de ernst van de aanmeldingsklacht) en de beperkte beschikbaarheid aan middelen in de eerstelijnszorg een probleem vormen. Ook werden er maar weinig Nederlandstalige of Belgische richtlijnen gevonden en moet men dus kritisch zijn bij het veralgemenen van de gevonden conclusies uit de internationale richtlijnen naar de Belgische eerstelijnscontext.

3.4 Vergelijking met andere studies

Zoals reeds eerder aangehaald werd, ligt in tegenstelling tot ons onderzoek de focus van de meeste studies in de tweede-of derdelijns ziekenhuissetting. Aan de hand van feedback door zowel specialisten als huisartsen, trachtten we deze vaak specialistische informatie te vertalen naar praktische en correcte schema's voor gebruik in de huisartsenpraktijk.

3.5 Impact op de klinische praktijk

Al bij al levert deze masterproef overzichtelijke en up-to-date schema's voor de aanpak van acute complicaties bij dialysepatiënten en patiënten onder chemotherapie. We zijn ervan overtuigd dat we een goede aanvulling hebben kunnen bieden op de huidige aanbevelingen in de desbetreffende hoofdstukken uit het zakboekje 'Urgentieschema's voor huisartsen'. Waar mogelijk werden de schema's gebaseerd op wetenschappelijke evidentie, waar nodig werden ze aangevuld met de opinie van experten. Een belangrijk leerpunt uit deze masterproef is dat verder kwalitatief wetenschappelijk onderzoek en een uitgebreidere bevraging bij meer artsen/specialisten uit verschillende centra verspreid over België nodig zijn voor het optimaliseren van onze schema's en de implementatie ervan in nationale richtlijnen.

4 BESLUIT

Met deze masterproef, gebaseerd op huidige richtlijnen en gericht literatuuronderzoek in de vorm van BestBETs, wordt een uitgangspunt voorzien voor een herwerkte versie van een onderdeel uit het hoofdstuk ‘Acute complicaties bij chronische patiënten’ van het zakboek ‘Urgentieschema’s voor huisartsen’. Het finale resultaat van deze masterproef zijn 6 werkbare en correcte schema’s over de aanpak van veelvoorkomende problemen bij dialysepatiënten en patiënten onder chemotherapie in de huisartsenpraktijk. De kwaliteit van de gevonden literatuur is wisselend. Over enkele onderwerpen konden geen kwalitatieve studies (SRs en RCTs) gevonden worden en baseerden we ons op een beperkt aantal observationele onderzoeken en expert consensus gebaseerde richtlijnen. De schema’s zijn aldus waar mogelijk evidence-based en waar nodig experience-based aangepast aan de Belgische eerstelijnscontext. Meer kwalitatieve wetenschappelijke evidentie en een uitgebreidere bevraging bij meer artsen uit verschillende centra verspreid over België zijn nodig om de kwaliteit van onze schema’s te verbeteren en de implementatie ervan in nationale richtlijnen mogelijk te maken.

5 REFERENTIES

1. Risto Tertti et al., Dialysepatiënten in de eerste lijn. EB Practicenet. 2016
2. Cleemput I, Beguin C, de la Kethulle Y, Gerkens S, Jadoul M, Verpooten G, et al. Organisatie en financiering van chronische dialyse in België.
3. Nierdialyse Gezondheid en wetenschap. 2016 https://www.gezondheidenwetenschap.be/richtlijnen/nierdialyse
4. Gids bij je behandeling met chemotherapie. Folder UZ Leuven. 2021
5. Kanker in cijfers | Stichting tegen Kanker. https://www.kanker.be/alles-over-kanker/kanker-cijfers
6. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2018;36(14):1443–53.
7. Het Acute Boekje. https://www.hetacuteboekje.nl/index
8. Rafique Z, Aceves J, Espina I, Peacock F, Sheikh-Hamad D, Kuo D. Can physicians detect hyperkalemia based on the electrocardiogram? Am J Emerg Med. 2020 Jan 1;38(1):105–8.
9. Yoon D, Lim HS, Jeong JC, Kim TY, Choi JG, Jang JH, et al. Quantitative Evaluation of the Relationship between T-Wave-Based Features and Serum Potassium Level in Real-World Clinical Practice. Biomed Res Int [Internet]. 2018
10. Peacock WF, Rafique Z, Clark CL, Singer AJ, Turner S, Miller J, et al. Real World Evidence for Treatment of Hyperkalemia in the Emergency Department (REVEAL-ED): A Multicenter, Prospective, Observational Study. J Emerg Med [Internet]. 2018 Dec 1;55(6):741–50.
11. An JN, Lee JP, Jeon HJ, Kim DH, Oh YK, Kim YS, et al. Severe hyperkalemia requiring hospitalization: predictors of mortality. Crit Care 2012 Nov 2116(6).
12. Durfey N, Lehnhof B, Bergeson A, Durfey SNM, Leytin V, McAteer K, et al. Severe Hyperkalemia: Can the Electrocardiogram Risk Stratify for Short-term Adverse Events? West J Emerg Med. 2017 Aug 1
13. Alfonzo A, Macrury MM. Renal Association Clinical Practice Guidelines-Treatment of Acute Hyperkalaemia in Adults. 2020
14. Montague BT, Ouellette JR, Buller GK. Retrospective review of the frequency of ECG changes in hyperkalemia. Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Mar;3(2):324–30.
15. Aslam S, Friedman EA, Ifudu O. Electrocardiography is unreliable in detecting potentially lethal hyperkalaemia in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2002;17(9):1639–42.
16. Varga C, Kálmán Z, Szakáll A, Drubits K, Koch M, Bánhegyi R, et al. ECG alterations suggestive of hyperkalemia in normokalemic versus hyperkalemic patients. BMC Emerg Med. 2019 May 31;19(1).
17. Green D, Green HD, New DI, Kalra PA. The clinical significance of hyperkalaemia-associated repolarization abnormalities in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant. 2013 Jan;28(1):99–105.
18. Freeman K, Feldman JA, Mitchell P, Donovan J, Dyer KS, Eliseo L, et al. Effects of Presentation and Electrocardiogram on Time to Treatment of Hyperkalemia. Acad Emerg Med. 2008 Mar 1;15(3):239–49.
19. Truhlář A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GEA, Alfonzo A, Bierens JJLM, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. Resuscitation. 2015 Oct 1;95:148–201.
20. Chronic kidney disease: assessment and management NICE guideline. 2021
21. Clark AL, Kalra PR, Petrie MC, Mark PB, Tomlinson LA, Tomson CRV. Change in renal function associated with drug treatment in heart failure: national guidance. Heart. 2019 Jun 1;105(12):904–10.
22. Fonseca C, Brito D, Branco P, Frazão JM, Silva-Cardoso J, Bettencourt P. Hyperkalemia and management of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in

chronic heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review. Rev Port Cardiol. 2020 Sep 1;39(9):517–41.
23. Xu Y, Fu EL, Trevisan M, Jernberg T, Sjölander A, Clase CM, et al. Stopping renin-angiotensin system inhibitors after hyperkalemia and risk of adverse outcomes. Am Heart J. 2022 Jan 1;243:177–86.
24. Trevisan M, de Deco P, Xu H, Evans M, Lindholm B, Bellocco R, et al. Incidence, predictors and clinical management of hyperkalaemia in new users of mineralocorticoid receptor antagonists. Eur J Heart Fail. 2018 Aug 1;20(8):1217.
25. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Oestreicher N, Knispel J. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. Am J Manag Care. 2015 Sep;21(11 Suppl):S212-20.
26. Furuland H, McEwan P, Evans M, Linde C, Ayoubkhani D, Bakhai A, et al. Serum potassium as a predictor of adverse clinical outcomes in patients with chronic kidney disease: new risk equations using the UK clinical practice research datalink. BMC Nephrol. 2018 Aug 22;19(1).
27. Beusekamp JC, Tromp J, Cleland JGF, Givertz MM, Metra M, O'Connor CM, et al. Hyperkalemia and Treatment With RAAS Inhibitors During Acute Heart Failure Hospitalizations and Their Association With Mortality. JACC Heart Fail. 2019 Nov 1;7(11):970–9.
28. Santoro A, Perrone V, Giacomini E, Sangiorgi D, Alessandrini D, Degli Esposti L. Association between hyperkalemia, RAASi non-adherence and outcomes in chronic kidney disease. J Nephrol. 2022 Mar 1;35(2):463–72.
29. Linde C, Qin L, Bakhai A, Furuland H, Evans M, Ayoubkhani D, et al. Serum potassium and clinical outcomes in heart failure patients: results of risk calculations in 21 334 patients in the UK. ESC Hear Fail. 2019 Apr 1;6(2):280–90.
30. Li PKT, Szeto CC, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE, et al. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment. Perit Dial Int. 2016 Sep 1;36(5):481.
31. Szeto CC, Li PKT, Johnson DW, Bernardini J, Dong J, Figueiredo AE, et al. Ispd catheter-related infection recommendations: 2017 update. Perit Dial Int. 2017 Mar 1;37(2):141–54.
32. Walker A, Bannister K, George C, Mudge D, Yehia M, Lonergan M, et al. KHA-CARI Guideline: Peritonitis treatment and prophylaxis GRADING OF EVIDENCE. Nephrology. 2014;19:69–71.
33. Van Biesen W, Heimburger O, Krediet R, Rippe B, La Milia V, Covic A, et al. Evaluation of peritoneal membrane characteristics: clinical advice for prescription management by the ERBP working group. Nephrol Dial Transplant. 2010 Jul 1;25(7):2052–62.
34. Woodrow G, Fan SL, Reid C, Denning J, Pyrah AN. Renal Association Clinical Practice Guideline on peritoneal dialysis in adults and children. BMC Nephrol 2017 181. 2017 Nov 16;18(1):1–23.
35. Michels W.M., Abrahams A., Douma C, Smit W, Hetem D., Peritoneale dialyse gerelateerde infecties: preventie, diagnostiek en behandeling. NFN-richtlijn. 2020
36. Abrahams AC, Rüger W, ter Wee PM, van Ittersum FJ, Boer WH. Improved outcome of enteric peritonitis in peritoneal dialysis patients aged 50 years and older with temporary discontinuation of peritoneal dialysis and intravenous meropenem. Perit Dial Int. 2017 May 1;37(3):298–306.
37. Ballinger AE, Palmer SC, Wiggins KJ, Craig JC, Johnson DW, Cross NB, et al. Treatment for peritoneal dialysis-associated peritonitis. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 26;2014(4).
38. Li PKT, Szeto CC, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE, et al. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment. Perit Dial Int. 2016 Sep 1;36(5):481.
39. Richtlijn Hemodynamische instabiliteit tijdens hemodialyse. 2014
40. Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K, et al. KDOQI Clinical Practice

Guideline for Vascular Access: 2019 Update. Am J Kidney Dis. 2020 Apr 1;75(4 Suppl 2):S1–164.
41. Kooman J, Basci A, Pizzarelli F, Canaud B, Haage P, Fouque D, et al. EBPG guideline on haemodynamic instability.
42. Het Acute Boekje. https://www.hetacuteboekje.nl/?clear=1
43. Management of hypervolemia in peritoneal dialysis patients - UpToDate.
44. Physical examination of the mature hemodialysis arteriovenous fistula - UpToDate
45. AV-fistel. Folder UZ Leuven. 2016
46. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018 May 10;36(14):1443–53.
47. Vidal L, Ben dor I, Paul M, Eliakim-Raz N, Pokroy E, Soares-Weiser K, et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 9;2013(10).
48. Teuffel O, Ethier MC, Alibhai SMH, Beyene J, Sung L. Outpatient management of cancer patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol. 2011 Nov 1;22(11):2358–65.
49. Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, Clark PI, Kelly V, Marshall E. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. Br J Cancer. 2003 Jul 7;89(1):43.
50. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011 Feb 15;52(4):427–31.
51. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5):v111–8.
52. Robert Baden L, Φ C, Almyroudis NG, Buss B, Φ Σ P, Cooper B, et al. NCCN Guidelines Version 1.2021 Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections Continue NCCN. 2021
53. Albertha Health Service. Management of Febrile Neutropenia in Adult Cancer Patients. Albertha Heal Serv. 2014;3(clinical practice guideline supp-004):2–19.
54. Lee DG, Kim SH, Kim SY, Kim CJ, Park WB, Song YG, et al. Evidence-based guidelines for empirical therapy of neutropenic fever in Korea. Korean J Intern Med. 2011 Jun
55. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2013 Feb 20;31(6):794–810.
56. Tam CS, O'Reilly M, Andresen D, Lingaratnam S, Kelly A, Burbury K, et al. Use of empiric antimicrobial therapy in neutropenic fever. Intern Med J. 2011 Jan 1;41(1b):90–101.
57. Neutropenic sepsis: prevention and management in people with cancer Clinical guideline. 2012
58. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2016;27(suppl 5):v111–8.
59. Lee DG, Kim SH, Kim SY, Kim CJ, Park WB, Song YG, et al. Evidence-Based Guidelines for Empirical Therapy of Neutropenic Fever in Korea. Korean J Intern Med. 2011 Jun;26(2):220.
60. Escalante CP, Weiser MA, Manzullo E, Benjamin R, Rivera E, Lam T, et al. Outcomes of treatment pathways in outpatient treatment of low risk febrile neutropenic cancer patients. Support Care Cancer. 2004 Sep 8;12(9):657–62.

61. Rolston KVI, Frisbee-Hume SE, Patel S, Manzullo EF, Benjamin RS. Oral moxifloxacin for outpatient treatment of low-risk, febrile neutropenic patients. Support Care Cancer. 2010 Jan 22;18(1):89–94.
62. Rivas-Ruiz R, Villasis-Keever M, Miranda-Novales G, Castelán-Martínez OD, Rivas-Contreras S. Outpatient treatment for people with cancer who develop a low-risk febrile neutropaenic event. Vol. 2019, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2019
63. Talcott JA, Yeap BY, Clark JA, Siegel RD, Loggers ET, Lu C, et al. Safety of early discharge for low-risk patients with febrile neutropenia: A multicenter randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2011;
64. Girmenia C, Russo E, Carmosino I, Breccia M, Dragoni F, Latagliata R, et al. Early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in patients with hematologic malignancies and low-risk febrile neutropenia. Ann Hematol. 2007 Apr 16;86(4):263–70.
65. Sebban C, Dussart S, Fuhrmann C, Ghesquieres H, Rodrigues I, Geoffrois L, et al. Oral moxifloxacin or intravenous ceftriaxone for the treatment of low-risk neutropenic fever in cancer patients suitable for early hospital discharge. Support Care Cancer. 2008 Sep 15;16(9):1017–23.
66. Ying FLM, Ping MCY, Tong M, Yan EYP, Yee TLS, Ting LY, et al. A cohort study on protocol-based nurse-led out-patient management of post-chemotherapy low-risk febrile neutropenia. Support Care Cancer. 2018 Sep 1;26(9):3039–45.
67. Chamilos G, Bamias A, Efstathiou E, Zorzou PM, Kastritis E, Kostis E, et al. Outpatient treatment of low-risk neutropenic fever in cancer patients using oral moxifloxacin. Cancer. 2005 Jun 15;103(12):2629–35.
68. Kern W V., Marchetti O, Drgona L, Akan H, Aoun M, Akova M, et al. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: A double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy - EORTC infectio. J Clin Oncol. 2013;
69. Rolston KVI, Frisbee-Hume SE, Patel S, Manzullo EF, Benjamin RS. Oral moxifloxacin for outpatient treatment of low-risk, febrile neutropenic patients. Support Care Cancer. 2010 Jan 22;18(1):89–94.
70. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassey SJ, Hersey P, Kerr JP, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol. 2017 Feb 1;176(3):365–94.
71. Blood transfusion NICE guideline. 2015
72. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. Crit Care. 2010 Apr 6;14(2).
73. Stainsby D, MacLennan S, Hamilton PJ. Management of massive blood loss: a template guideline. Br J Anaesth. 2000 Sep 1;85(3):487–91.
74. Hunt BJ, Allard S, Keeling D, Norfolk D, Stanworth SJ, Pendry K. A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage. Br J Haematol. 2015 Sep 1;170(6):788–803.
75. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. Crit Care. 2013 Apr 19;17(2):R76.
76. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. Blood Transfus. 2009
77. Hyperkaliëmie - Het Acute Boekje.
78. Ebsources | Ebpracticenet.
79. Truhlář A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GEA, Alfonzo A, Bierens JJLM, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. Resuscitation. 2015 Oct 1
80. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010

Update by the Infectious Diseases Society of America. Vol. 52, Clinical Infectious Diseases. Oxford University Press; 2011

6 **BIJLAGEN via** www.achg.be/urgenties

De bijlagen van onze masterproef kunnen geraadpleegd worden via www.achg.be/urgenties