# Welke bacteriën worden geïsoleerd bij vrouwen met een ongecompliceerde urineweginfectie in de eerste lijn en wat is hun resistentieprofiel?

Vandevelde Laura, Universiteit Gent

in samenwerking met De Corte Lien en Holvoet Jasper

Promotor: Stefan Heytens, Universiteit Gent

Co-promotor: Fatou Touré, Universiteit Gent

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.*

# Inhoudsopgave

Reflectieverslag .....

Abstract .....

1. Inleiding ..... 1

1.1 Diagnose van ongecompliceerde urineweginfecties ..... 1

1.2 Epidemiologie cystitis ..... 2

1.3 Resistentiecijfers ..... 2

1.3.1 Bepaling resistentie ..... 2

1.3.2 Resistentiecijfers in België ..... 5

1.3.3 Resistentiecijfers in Europa ..... 8

1.4 Behandeling ..... 9

1.5 Doel van de studie ..... 10

2. Methodologie ..... 12

2.1 Zoekstrategie literatuurstudie ..... 12

2.2 Studie populatie ..... 13

2.3 Laboratoriumanalyse ..... 13

2.4 Statistische analyse ..... 14

3. Resultaten ..... 15

3.1 Vergelijking distributie uropathogenen en antibioticaresistentie met 2015 ..... 15

3.1.1 Karakteristieken van de studie ..... 15

3.1.2 Distributie van uropathogenen ..... 16

3.1.3 Antibioticaresistentie van *E. coli* ..... 17

3.2 Vergelijking pre- en postmenopauzale vrouwen ..... 18

3.3 Voorschrijfgedrag huisartsen volgens richtlijn ..... 19

4. Discussie ..... 22

5. Conclusie ..... 24

6. Referentielijst ..... 25

7. Bijlagen ..... 28

7.1 Bijlage 1: Informatie- en toestemmingsformulier ..... 28

7.2 Bijlage 2: Gegevensblad ..... 33

7.3 Bijlage 3: Ethisch Comité ..... 34

7.4 Bijlage 4: Goedgekeurd protocol ..... 36

7.5 Bijlage 5: Plagiaatcontrole ..... 42

7.5.1 Bijlage 5a: Bevestiging indienen plagiaatcontrole ..... 42

7.5.2 Bijlage 5b: Rapport met percentages ..... 43

# Reflectieverslag

Ik schreef deze thesis samen met mijn mede-HAIO's Lien De Corte en Jasper Holvoet. Initieel waren we met 6 personen geïnteresseerd in dit onderzoek over urineweginfecties. Aangezien we met maximum 4 personen aan een thesis mogen werken, deelde onze promotor Stefan Heytens dit onderzoek op in twee luiken. Zo namen wij volgende onderzoeksvraag voor onze rekening; 'welke bacteriën worden geïsoleerd bij vrouwen met een ongecompliceerde urineweginfectie in de eerste lijn en wat is hun resistentieprofiel?'. Iedere HAIO zocht 5 praktijken die deze data voor ons zouden verzamelen. De praktijken waar we zelf onze opleiding volgden, zaten hier uiteraard ook bij. Onze collega's Eline Thyssen, Camille Thys en Lieselot Veekens onderzochten of de regionale laboratoria tot diezelfde distributie en resistentieprofielen kwamen in vergelijking met deze observationele studie. Op basis van de dezelfde data werd dus een totaal andere thesis geschreven.

Voor de dataverzameling moesten er pakketten gemaakt worden die aan de huisartsen werden uitgedeeld. Elke HAIO deed dit voor de praktijken waar hij/zij verantwoordelijk voor was. In elk pakket zat een dipslide, een gebruikshandleiding voor deze dipslide, twee keer een informatie- en toestemmingsformulier en een gegevensblad. Elke huisartsenpraktijk begon met ongeveer 5 pakketten, afhankelijk van de grootte van de praktijk. Deze werden dan aangevuld door ons naargelang de voorraad.

De inclusie van huisartspraktijken liep niet heel vlot. De coronapandemie was volop bezig en de huisartsen hadden begrijpelijk weinig motivatie en tijd om hieraan deel te nemen. We gingen langs bij potentiële praktijken met een voorbeeldpakket en legden duidelijk uit wat van hen verwacht werd. Zo konden we toch elk minimum 5 praktijken includeren. Tijdens de dataverzameling merkten we op dat de inclusie van stalen toch vrij traag ging. We stuurden daarom op regelmatige basis een motiverende e-mail met tussentijdse resultaten om ze te helpen herinneren. Desondanks waren we halverwege de studie genoodzaakt om extra praktijken te zoeken die alsnog wilden deelnemen.

De stalen die binnenkwamen in het UZ Gent werden door het team klinische biologie, onder leiding van dr. Jerina Boelens, geanalyseerd en de resultaten werden in een SPSS bestand ingevoerd door onze co-promotor Fatou Touré.

De samenwerking met Lien en Jasper verliep vlot. Het was voor ons allen de eerste keer dat we een thesis zouden schrijven met meerdere personen. We besloten om in een online Word-document te werken, waar we tegelijk in konden schrijven. Voor de literatuurstudie zaten we eerst samen om te brainstormen welke informatie we allemaal nodig hadden. Op basis hiervan konden we al een voorlopige indeling maken voor de inleiding en werden de taken verdeeld. Zo schreef ik het stuk over de bepaling van antibioticaresistentie in het labo en de breekpuntcriteria. Ook het doel van de studie nam ik op mij. Jasper schreef het stuk over de diagnose en epidemiologie. De resistentieprofielen in België en Europa werden respectievelijk door Jasper en Lien geschreven. Lien hield zich ook bezig met het stuk over de behandeling van urineweginfecties. Nadat de eerste versie van onze inleiding klaar was, werd dit doorgestuurd naar onze promotor en co-promotor om na te lezen.

Nadien liep het schrijven van de thesis even stroef door de drukte in de praktijk veroorzaakt door nieuwe golven van het coronavirus. Toen er wat meer tijd vrijkwam, pakten we de draad weer op en begonnen we aan de methodologie en het aanpassen van de inleiding op basis

van de opmerkingen van de (co-)promotor. Aangezien we wat achter zaten op schema, besloten we om wekelijks even een korte online meeting te houden met ons drie om de doelstellingen van komende week te bepalen. Hierbij werd ook rekening gehouden met elkaars agenda of eventuele wachtdienst in het weekend. Ik vond het persoonlijk heel aangenaam dat we dit op deze manier aanpakten. Het doel van de studie was in de eerste versie nog te beknopt, dus hield Jasper zich bezig om dit uitgebreider in kaart te brengen. In de methodologie werden de stukken van de zoekstrategie van iedereen samengevoegd. Ik nam het deel over de laboratoriumanalyse en statistische analyse op mij aangezien dit dicht aanleunde bij het stuk dat ik schreef in de inleiding. Lien was verantwoordelijk voor het deel over de studiepopulatie. De methodologie en aangepaste inleiding werden opnieuw nagelezen door Stefan en Fatou.

Eind februari 2022 werd de inclusie van stalen beëindigd en tegen begin maart 2022 was de SPSS database compleet. Alleen pivmecillinam was nog niet bij alle stalen ingevoerd in SPSS dus Lien nam dat voor haar rekening. Aangezien ik toen zelf corona te pakken kreeg en dus noodgedwongen in isolatie moest, nam ik het op mij om alle statistische analyses uit te voeren en de bijhorende tabellen te maken. Het beschrijven van de resultaten werd door Lien gedaan en de aanzet tot discussie en conclusie door Jasper. Lien en ik droegen uiteraard ook ons steentje bij voor de discussie en conclusie door onze inzichten en standpunten toe te voegen.

De thesis werd nagelezen door Stefan en we verdeelden het werk om de puntjes op de i te zetten. De uiteindelijke lay-out van de finale versie nam ik voor mijn rekening.

Dankzij deze thesis kunnen we concluderen dat de richtlijnen van de Domus Medica en BAPCOC over urineweginfectie nog steeds up-to-date zijn aangezien de distributie van uropathogenen en het resistentieprofiel van *E. coli* niet veranderd zijn op vijf jaar tijd. Dit was de eerste studie waar het nieuwe antibioticum pivmecillinam werd getest op *E. coli* met zeer mooie resultaten. Dit zou dus naar de toekomst toe als alternatief kunnen dienen voor nitrofurantoïne, met name bij ouderen.

Ik kijk met een positief gevoel terug naar de samenwerking met Lien en Jasper en uiteraard ook met Stefan en Fatou. Zij hebben ons uitstekend begeleid om deze masterproef tot een goed einde te brengen. Ik wil dan hen via deze weg dan ook bedanken hiervoor.

# Abstract

Context

Ongecompliceerde urineweginfecties behoren tot de meest voorkomende aandoeningen in de huisartsenpraktijk. Ongeveer de helft van alle vrouwen zullen minstens één episode van cystitis doormaken gedurende hun leven. Een ongecompliceerde urineweginfectie is een urineweginfectie bij een gezonde volwassen niet-zwangere vrouw, waarbij andere mogelijke diagnosen zijn uitgesloten. Dit kan klinisch vermoed worden bij patiënten die zich presenteren met pijnlijk plassen (dysurie), frequenter plassen (pollakisurie) en aandrang (urgency). Dit is veelal een klinische diagnose, waarbij routinematig afnemen van een urinekweek niet wordt aangeraden. Hoewel meestal zelflimiterend, worden de meeste ongecompliceerde urineweginfecties empirisch behandeld. De antibiotische behandeling bestaat meestal uit nitrofurantoïne of fosfomycine.
Sinds kort is er echter ook een nieuw product op de Belgische markt, pivmecillinam. Hoewel dit reeds wordt gebruikt elders in Europa, voornamelijk in Scandinavië, is er door de BAPCOC nog geen rol voor bepaald in België.

Onderzoeksvraag

We onderzochten of de huidige behandelrichtlijnen van ongecompliceerde urineweginfecties bij vrouwen nog correct zijn. Hierbij bepaalden we de uropathogenen en hun resistentieprofiel in de eerste lijn. We onderzochten ook of er een verschil is tussen distributie en resistentie van uropathogenen bij pre- en postmenopauzale vrouwen. Het “nieuwe” pivmecillinam werd ook onderzocht om zo zijn mogelijke rol binnen de huidige behandelrichtlijnen aan te geven. Als laatste pijler, keken we na of het voorschrijfgedrag van de Vlaamse huisartsen conform de huidige richtlijnen is.

Methode

Er werd een literatuurstudie uitgevoerd naar de huidige distributie en resistentieprofielen van uropathogenen in België en Europa. Daarnaast voerden we ook zelf onderzoek uit waarbij in de periode tussen augustus 2020 en februari 2022, 137 huisartsen in 36 praktijken in Oost-Vlaanderen en 2 praktijken in Antwerpen, een midstream urinestaal verzamelden van vrouwelijke patiënten ouder dan 18 jaar met een vermoeden van een urineweginfectie. Een dipslide werd afgenomen en opgestuurd naar het labo te UZ Gent voor microbiologische analyse.
De bekomen resultaten werden dan vergeleken met de voorgaande studies uit 1995, 2005 en 2015. De resultaten werden geanalyseerd met SPSS Statistics 27 en Graphpad.

Resultaten

Er werden 237 dipslides geïncludeerd. Op basis van de EFU criteria hadden 85% hiervan een positieve cultuur. *Escherichia coli* was de meest frequent geïsoleerde uropathogeen (74,6%), gevolgd door *Staphylococcus saprophyticus* (8.0%), *Enterococcus faecalis* (6.6%), en *Klebsiella pneumoniae* (3.3%). *E. coli* blijkt 100% gevoelig voor nitrofurantoïne en fosfomycine, 97% voor ofloxacine/levofloxacine, 84% voor trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX), 82% voor trimethoprim (TMP), en slechts 55% voor ampicilline. Voor amoxicilline-clavulaanzuur bedroeg de gevoeligheid 92,5% voor systemische breekpunten. De gevoeligheid van *E. coli* voor pivmecillinam blijkt 95,3% te zijn.

De aanwezigheid van *S. saprophyticus* blijkt, net als in 2015, statistisch significant (p-waarde 0,0273) te verschillen tussen de premenopauzale groep (11,1%) en de post-menopauzale groep (1,7%). Voor geen enkel antibioticum werd een statistisch significant verschil in gevoeligheid van *E. coli* opgetekend tussen pre- en postmenopauzale vrouwen, zoals dit ook het geval was in 2015.
Nitrofurantoine werd duidelijk het meest voorgeschreven (79,2%), gevolgd door fosfomycine (17,3%). Ciprofloxacine werd 8 keer (3%) voorgeschreven; twee patiënten hadden flankpijn, een patiënte had koorts en een patiënte had zowel koorts als flankpijn. Bij drie vrouwen werd dit voorgeschreven zonder dat er bijkomende klachten waren.

Conclusie

De voorbije 25 jaar zijn de bacteriële verwekkers van ongecompliceerde urineweginfecties bij vrouwen in de eerste lijn in Vlaanderen zeer stabiel gebleven. *E. coli* is de meest voorkomende uropathogeen, gevolgd door *S. saprophyticus*, een uropathogeen die voornamelijk bij premenopauzale vrouwen voorkomt. Er werd geen klinisch significante verandering gevonden in de antibacteriële gevoeligheid van *E. coli*. Nitrofurantoïne blijft de eerste keuze empirische behandeling, met fosfomycine als alternatief. De rol van TMP blijft afhankelijk van de regionale resistentiecijfers. Voor het eerst hebben we kunnen aantonen dat pivmecillinam ook een waardig alternatief kan zijn in Vlaanderen. Onze resultaten tonen aan dat de huidige richtlijnen geldig zijn voor zowel pre- als postmenopauzale vrouwen.

# 1. Inleiding

## 1.1 Diagnose van ongecompliceerde urineweginfecties

Een ongecompliceerde urineweginfectie of cystitis is een urineweginfectie bij een gezonde volwassen niet-zwangere vrouw, waarbij andere mogelijke diagnosen, zoals gynaecologische oorzaken, zijn uitgesloten. Er zijn geen antecedenten of klinische tekenen van een afwijking aan de urinewegen en het betreft geen herval op korte termijn (minder dan drie maanden). Bij een ongecompliceerde urineweginfectie is er geen andere pathologie of specifieke situatie aanwezig die het risico op opstijgende infecties verhoogt (1).

De diagnose kan klinisch worden vermoed bij patiënten die zich presenteren met pijnlijk plassen (dysurie), frequenter plassen (pollakisurie) en/of aandrang (urgency) (1-3).

Men kan de diagnose stellen zonder verder technisch onderzoek bij patiënten met plotse, hevige dysurie en afwezigheid van vaginale klachten en zonder verhoogd risico op SOA. Ook als deze klachten herkend worden als een vorige episode, kan men de diagnose stellen zonder verder technisch onderzoek. Indien de patiënt niet voldoet aan deze criteria kan men een urinedipsticktest voor nitriet en leukocyturie uitvoeren. Bij een positieve uitslag voor nitriet kan men de diagnose stellen. Een negatieve nitriet- en LE-test maken een cystitis onwaarschijnlijk doch sluiten deze niet uit. Verder onderzoek kan aangewezen zijn door middel van een urinekweek of een dipslide. Routinematig een urinekweek uitvoeren bij een vermoeden van een ongecompliceerde cystitis wordt echter niet aangeraden (1).

De diagnose bij urinekweek kan worden bevestigd door de drempelwaarde van het aantal bacteriën in de urine. Het criterium van ten minste 10^5 kve/ml vers geloosde urine werd door Kass geïntroduceerd als meest bruikbare grens om bacteriurie van contaminatie te onderscheiden en gold lange tijd als gouden standaard voor de aanwezigheid van een urineweginfectie (1,4).

De European Federation for Urinalysis (EFU) richtlijn gebruikt de afkapwaarde voor significante bacteriurie bij symptomatische urineweginfectie door primaire uropathogenen (*E. coli* en *S. saprophyticus*) van >10^3 kve/ml in midstream urineportie. Voor secundaire pathogenen (voornamelijk andere Gram-negatieve staafjes en Enterococcus spp.) geldt >10^4 kve/ml als afkapwaarde (5).

De studie van Heytens et al. uit 2015 (5) toont de belangrijkste uropathogenen in België alwaar *E. coli* de meest frequent geïsoleerde uropathogeen (81.6 %) was, gevolgd door *S. saprophyticus* (8 %), *E. faecalis* (5.2 %), en *K. pneumoniae* (3.3 %). Bij negen stalen werd een tweede geïsoleerd uropathogeen als significant beschouwd (*E. faecalis:* 5*; E. coli:* 2*; K. pneumoniae:* 1*; S. saprophyticus:* 1) (5).

Vergeleken met de voorgaande studies uit 1995 en 2005 is er weinig tot geen verandering in de relatieve verdeling van de uropathogenen (tabel 1) (5).

*Tabel 1: Verdeling van uropathogenen. Afkomstig uit Heytens et al. (5)*

| **Distributie uropathogenen** | **2015 (n=212)*** | **2005 (n=213)** | **1995 (n=176)** | **p-waarde 2015 vs. 1995** |
|---|---|---|---|---|
| *E. coli* | 173 (81,6%) | 171 (80,3%) | 138 (78,4%) | 0,4322 |
| *S. saprophyticus* | 17 (8%) | 18 (8,5%) | 16 (9,1%) | 0,7063 |
| *Enterococcus faecalis* | 11 (5,2%) | 1 (0,7%) | 4 (2,3%) | |
| *Proteus* spp. | 0 | 9 (4,2%) | 7 (4%) | |
| *K. pneumoniae* | 7 (3,3%) | 6 (2,8%) | 0 | |
| Andere Gram-negatieve bacteriën | 2 (1%) | 6 (2,8%) | 5 (2,8%) | |
| Andere Gram-positieve bacteriën | 2 (1%) | 2 (0,7%) | 4 (2,3%) | |

* Aantal geïsoleerde kiemen. In 9 positieve stalen werden 2 uropathogenen geïsoleerd.

## 1.2 Epidemiologie cystitis

Urineweginfecties behoren tot de meest voorkomende aandoeningen in de huisartsenpraktijk (1,3). Deze klachten vormen bij vrouwen 2 tot 5% van de contactredenen bij de huisarts. Prevalentiecijfers van acute ongecompliceerde urineweginfecties lopen uiteen, van 30 tot 50 per 1000 volwassen vrouwen (1).
Uit Nederlandse cijfers blijkt dat de incidentie bij volwassen vrouwen < 65 jaar 114,6 per 1000 per jaar is. Vanaf het 65e levensjaar stijgt deze verder tot 228,6 per 1000 per jaar en > 85 jaar tot 357,8 per 1000 patiënten per jaar (3).
Ongeveer de helft van alle vrouwen zullen minstens één episode van cystitis doormaken, gedurende hun leven. Ongeveer een op drie vrouwen zal reeds een episode van cystitis doormaken voor de leeftijd van 24 jaar (6).

## 1.3 Resistentiecijfers

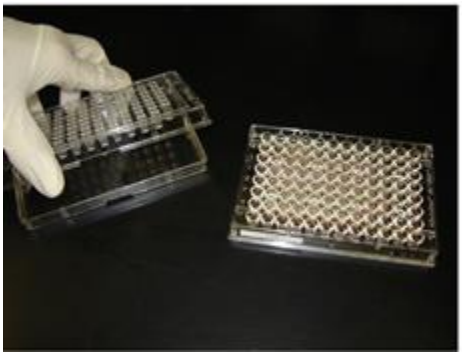
### 1.3.1 Bepaling resistentie

#### *1.3.1.1 Bepaling en interpretatie van de minimale inhibitorische concentratie*

Er bestaan drie methodes om de minimale inhibitorische concentratie (MIC) te bepalen.

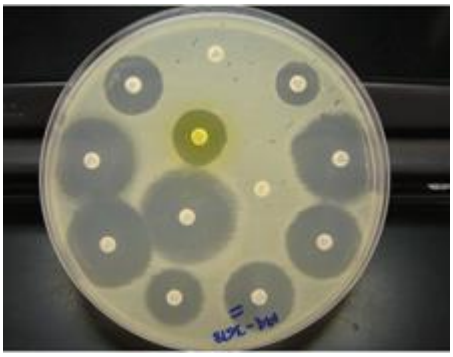
i) De klassieke methode om de MIC te bepalen is de dilutietechniek.
Hierbij worden tubes met vloeibare (*broth*) of vaste (*agar*) groeibodems gebruikt met verschillende concentratie antibiotica (per tweevoud verdund, vb. 2-4-8-16-32…). Vervolgens worden standaard micro-organismen toegevoegd. De tube met de laagste concentratie aan antibiotica die na incubatietijd geen groei vertoont, is de minimale inhibitorische concentratie (7,8).

Het verschil tussen micro- en macrodilutie is het finale volume van de tubes, <500µl en 2ml respectievelijk (8). Er bestaan standaard microdilutie plaatjes met 96 wells, waarbij 12 antibiotica getest kunnen worden (7). Er bestaan geautomatiseerde toestellen om deze microdilutie plaatjes snel te analyseren, zoals VITEK2 System van Biomérieux, MicroScan WalkAway van Siemens, BD Phoenix Automates Microbiology System van BD Diagnostics en Sensititre ARIS 2X van Trek Diagnostic Systems (7, 8).



*Figuur 1: Een broth microdilutie gevoeligheidsplaatje met 98 wells. Afbeelding afkomstig uit Jorgensen et al. (7)*

ii) Bij de disk of Kirby-Bauer diffusie test wordt een Mueller-Hinton voedingsbodem gebruikt waarop een bacterie wordt uitgestreken. Er worden tot 12 papieren disks aangebracht die een antibioticum bevatten. Na een incubatietijd van 16 tot 24u op 35°C worden de resultaten afgelezen. Hierbij wordt de diameter van de inhibitiezone rondom de disks nauwkeurig afgemeten tot op de millimeter. Hoe groter de inhibitiezone, hoe gevoeliger de bacterie is voor het antibioticum (8).



*Figuur 2: Disk diffusie test van E. coli afkomstig uit een urinecultuur. Afbeelding afkomstig uit Jorgensen et al. (7)*

iii) De E-test methode combineert als het ware een dilutie- en diffusiemethode.
Op een groeibodem met uitgestreken bacteriën worden enkele plastic strips aangebracht. Elke strip wordt aan de onderzijde geïmpregneerd met een antibioticum, die over het verloop van de strip gradueel meer verdund werd. Op de bovenzijde is de overeenkomstige antibioticumconcentratie zichtbaar. Na incubatietijd wordt de MIC afgelezen ter hoogte van het snijpunt van de ellipsvormige inhibitiezone en de strip (7, 8).



*Figuur 3: E-test. Afbeelding afkomstig uit Jorgensen et al. (7)*

Aangezien er verschillende methodes bestaan om antibiotica gevoeligheid te onderzoeken, is het belangrijk om na te gaan of deze testen tot dezelfde uitkomst leiden, m.a.w. de accuraatheid van een test en overeenkomst tussen de testen. Hiervoor wordt volgende terminologie gebruikt:

- essentiële overeenkomst (overeenkomst in MIC),
- categorische overeenkomst (overeenkomst in gevoelig/intermediair/resistent),
- major errors (ME; vals-resistent)
- very major errors (VME; vals-gevoelig) (9).

De Amerikaanse FDA (Food and Drug administration) stelt dat deze testen een ME en VME van max 3% en 1,5%, respectievelijk, mogen hebben. Een essentiële MIC-overeenkomst van > 90% tussen de testen is vereist (7). Op die manier zou de correcte MIC worden bekomen ongeacht de testmethode.

Uiteraard onderzocht men uitvoerig of deze stelling opgaat. Zo vergeleek Baker et al. de E-test met disk diffusie, broth microdilutie en agar dilutie. Men onderzocht 195 Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën en testten 14 antibiotica. Hieruit bleek inderdaad een zeer goede essentiële overeenkomst tussen de E-test en disk diffusie (95,1%), broth microdilutie (95,1%) en agar dilutie (95,2%) (10).

Ook Mishra et al. kwam tot deze goede overeenkomst tussen E-test en disk diffusie bij het testen van antibiotica bij *H.Pylori*, namelijk 100% voor amoxicilline en gemiddeld 90-95% voor metronidazole, tetracycline, ciprofloxacine en clarithromycine (11).

Anderzijds kwam de studie van Lo-Ten-Foe et al. tot een andere conclusie. Hieruit bleek dat de resultaten van disk diffusie niet overeenkwamen met E-test, broth microdilutie, agar dilutie en VITEK2 bij het testen van colistin (een polymyxine-antibioticum). Een verklaring hiervoor was dat polymyxines zeer slecht diffunderen in een vaste voedingsbodem en dus niet de juiste MIC weergaven (12).

Men kan dus concluderen dat de verschillende testmethodes een zeer goede essentiële overeenkomst tonen, maar er dient wel rekening gehouden te worden met de diffusie-eigenschappen van een antibioticum wanneer men gebruik maakt van de disk diffusie methode.

#### *1.3.1.2 Interpretatie van de minimale inhibitorische concentratie*

Om te voorspellen of een antibioticum klinisch succesvol zal zijn, is de bepaling van klinische breekpunten vereist (gevoelig – intermediair – resistent). Dit wordt uitgedrukt in een MIC of in millimeters (bij disk diffusie). Om deze breekpunten te bepalen, is onder andere kennis vereist over de dosis, doseerintervallen, farmacokinetische en -dynamische eigenschappen van het antibioticum, data uit RCT's,… (13).

Er wordt meestal gebruik gemaakt van systemische breekpunten (waarbij rekening wordt gehouden met de concentratie van het antibioticum in het bloed). Soms is de concentratie aan antibioticum in het bloed dermate verschillend van de urinaire concentratie dat het nuttig is om specifieke urinaire breekpunten te gebruiken, zoals dat het geval is bij onder andere amoxicilline-clavulaanzuur.

Nationale comités werden opgericht, onder andere in de VS (CLSI, voordien NCCLS), VK (BSAC), Frankrijk (CA-SFM), Duitsland (DIN), Nederland (CRG), Zweden (SRGA) en Noorwegen (NWGA). Aangezien deze nationale comités niet communiceerden, ontstonden verschillende methodes en verschillende breekpunten. Dit leidde in 1997 tot de oprichting van de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (13).

Vele laboratoria in Europa schakelden over van de Amerikaanse CLSI-criteria naar de EUCAST-criteria.

Voor *E. coli* zijn de breekpunten van CLSI 2004 en EUCAST 2014 identiek voor amoxicilline, amoxicilline-clavulaanzuur en cefuroxime. Deze transitie zal dus voor deze antibiotica niet leiden tot een andere gevoeligheidsratio. Voor TMP-SMX, ofloxacine en gentamicine zijn de EUCAST 2014 breekpunten echter hoger en voor nitrofurantoine lager dan CLSI 2004. De gevoeligheidsratio's zouden daardoor mogelijks kunnen dalen of stijgen, respectievelijk (5).

Süzück et al. onderzocht in 2015 of deze transitie van CLSI naar EUCAST inderdaad tot andere gevoeligheidsratio's leidde voor *E. coli*. Statistisch significante verschillen werden gevonden bij gentamycine (91,95% en 84,56%, resp.), cefuroxime (20,13% en 77,18%, resp.) en levofloxacine (73,83% en 67,11%, resp.). Voor amikacine en TMP-SMX werden geen verschillen gezien, voor ampicilline, ampicilline-sulbactam, ciprofloxacine en imipenem werden niet-statistisch significante verschillen gevonden (14).

### 1.3.2 Resistentiecijfers in België

De meest recente resistentiecijfers voor België vinden we terug in de studie van Heytens et al. uit 2015 (5). Daarbij vergelijkt men de resistentiecijfers van uropathogenen in Vlaanderen met deze uit 1995 (15) en 2005 (16).

Tabel 2 toont de gevoeligheid van *E. coli* voor verschillende antibiotica in 2015, 2005 en 1995. Er wordt aangetoond dat *E. coli* in 2015 100% gevoelig was voor nitrofurantoïne en fosfomycine, 94% voor ofloxacin/levofloxacin, 76,3% voor TMP en TMP-SMX en slechts 55,5% voor ampicilline. Voor amoxicilline-clavulaanzuur bestaan systemische en urinaire breekpuntcriteria. De gevoeligheid was 96% voor systemische breekpunten en 98,2 % voor

urinaire breekpunten. De gevoeligheid voor de tweedelijnsantibiotica werd ook onderzocht en er was geen sprake van substantiële resistentie (5).

In vergelijking met data uit 1995 (15) en 2005 (16) zijn de resistentiecijfers voor nitrofurantoïne en fosfomycine stabiel, maar is er een graduele toename van resistentie voor TMP en TMP-SMX en amoxicilline. Het is belangrijk te noteren dat er andere breekpuntcriteria voor resistentie werden gebruikt, nl. EUCAST in 2015, CLSI in 2005 en NCCLS in 1995 (5).

*Tabel 2: Gevoeligheid van E. coli. Afkomstig uit Heytens et al. (5)*

| **Gevoeligheid van *E. coli*** | **2015 (n=173)** | **2005 (n=170)** | **1995 (n=138)** | **p-waarde (2020 vs. 2015)** | **p-waarde (2015 vs. 1995)** |
|---|---|---|---|---|---|
| Ampicilline | 96 (55,5%) | 107 (62,9%) | 101 (73,2%) | 0,9751 | 0,0013 |
| Trimethoprim-sulfamethoxazole** | 132 (76,3%) | 144 (84,7%) | 115 (83,3%) | 0,0927 | 0,1275 |
| Trimethoprim** | 132 (76,3%) | 144 (84,7%) | - | | |
| Nitrofurantoïne | | | | | |
| - EUCAST breekpunt | 172 (99,4%) | | | 1,0000 | |
| - CLSI/NCCLS breekpunt* | | 169 (99,4%) | 137 (99,3%) | | |
| Cefuroxim | 167 (96,5%) | 167 (98,2%) | - | | |
| Fosfomycine | 173 (100%) | 168 (98,8%) | - | 0,4789 | |
| Ofloxacine/levofloxacine** | 163 (94,2%) | 168 (98,8%) | 137 (99,3%) | 0,2972 | 0,0261 |
| Amoxicilline-clavulaanzuur | | | | | |
| - Systemisch breekpunt | 166 (96,0%) | 148 (90,2%) | - | 0,2562 | |
| - Urinair breekpunt | 169 (98,2%) | | | | |
| Gentamycine | 169 (97,7%) | 169 (99,4%) | - | | |
| Temocilline | 172 (99,4%) | - | - | | |
| Amikacine | 173 (100%) | - | - | | |
| Piperacilline-tazobactam | 169 (97,7%) | - | - | | |
| Cefotaxim/ceftriaxon | 167 (96,5%) | - | - | | |
| Ceftazidim | 171 (98,8%) | - | - | | |
| Meropenem | 173 (100%) | - | - | | |
| Tobramycine | - | - | - | | |

* Breekpuntcriteria: in 2005 CLSI 2004; in 1995, NCCLS 1995

** EUCAST breekpunten zijn hoger dan CLSI/NCCLS breekpunten

Tabel 3 toont, naast de resistentiecijfers van *E. coli,* ook deze van *S. saprophyticus.* Daarnaast wordt de algemene gevoeligheid van alle pathogenen weergeven.

Bij *S. saprophyticus* was de gevoeligheid voor nitrofurantoïne en TMP-SMX 100%. Voor fosfomycine werd *S. saprophyticus* resistent bevonden en *E. faecalis* gevoelig, rekening houdend met de EUCAST breekpuntcriteria voor *Enterobacteriaceae* (5).

De algemene gevoeligheid voor de gedetecteerde uropathogenen was voor nitrofurantoïne 97,6%, en voor TMP-SMX 75%. Voor fosfomycine werd, rekening houdend met het EUCAST breekpunt, een algemene gevoeligheid van 91,5% gerapporteerd (5).

*Tabel 3: De gevoeligheid van geïsoleerde uropathogenen voor verschillende antibiotica. Afkomstig uit Heytens et al. (5)*

| **Gevoeligheid van geïsoleerde uropathogenen voor verschillende antibiotica** | **Alle leeftijden** | | | **Volgens leeftijdsgroep** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | ***E. coli* (n=173)** | ***S. saprophyticus* (n=17)** | **Alle pathogenen (n=212)** | **Pre-menopauzaal (18-55j) Alle pathogenen (n=153)** | **Post-menopauzaal (>55j) Alle pathogenen (n=59)** |
| Trimethoprim-sulfamethoxazole | 76,3% | 100% | 75,0% | 73,9% | 78,0% |
| Nitrofurantoïne | 99,4% | 100% | 97,6% | 98,0% | 96,6% |
| Fosfomycine | 100,0% | 0%* | 91,5% | 86,6% | 100,0% |
| Ampicilline | 55,5% | | 50,0% | 48,8% | 54,2% |
| Cefuroxim | 96,5% | | 82,5% | 80,4% | 88,1% |
| Ofloxacine/levofloxacine | 94,2% | | 83,0% | 81,7% | 86,4% |
| Amoxicilline-clavulaanzuur | 96,0% | | 82,1% | 79,1% | 89,8% |
| Gentamycine | 97,7% | 100% | 92%** | 91,5% | 93,2% |
| Temocilline | 99,4% | | 85,4%** | 81,7% | 94,9% |
| Amikacine | 100,0% | | 86,3%** | 83,0% | 94,9% |
| Piperacilline-tazobactam | 97,7% | | 84,4%** | 82,4% | 89,8% |
| Cefotaxim/ceftriaxon | 96,5% | | 83%** | 81,0% | 88,1% |
| Ceftazidim | 98,8% | | 84,9%** | 82,4% | 91,5% |
| Meropenem | 100,0% | | 85,8%** | 82,4% | 94,9% |

* Fosfomycine gevoeligheid volgens EUCAST breekpunten voor Enterobacteriaceae (32 mg/L). Breekpunten voor andere antiobiotica kunnen teruggevonden worden op de EUCAST website.
** Alleen getest op Gram-negatieve bacteriën.

Er werd ook een vergelijking gemaakt tussen pre- en postmenopauzale (minstens 55-jarige) vrouwen. In tabel 4 wordt de distributie van uropathogenen vergeleken tussen beide leeftijdsgroepen. Er werd geen significant verschil gezien tussen de verdeling van de uropathogenen in beide groepen, behalve dat *S. saprophyticus* niet werd geïsoleerd bij postmenopauzale vrouwen (5).

*Tabel 4: Distributie van uropathogenen volgens leeftijdsgroep*

| **Distributie van uropathogenen in positieve stalen bij pre- en postmenopauzale vrouwen** | **2015** | | **2005** | |
|---|---|---|---|---|
| | **18-55j (n=153)** | **>55j (n=59)** | **18-55j (n=152)** | **>55j (n=39)** |
| *E. coli* | 120 (78,4%) | 53 (89,8%) | 121 (79,6%) | 30 (76,9%) |
| *S. saprophyticus* | 17 (11,1%) | 0 | 17 (11,2%) | 1 (2,6%) |
| *Proteus* spp. | 0 | 0 | 4 (2,6%) | 3 (7,7%) |
| *Enterococcus faecalis* | 8 (5,2%) | 3 (5,1%) | 1 (0,7%) | 0 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 5 (3,3%) | 2 (3,4%) | 2 (1,3%) | 4 (10,3%) |
| Andere Gram-negatieven | 1 (0,7%) | 1 (1,8%) | 6 (4,1%) | 0 |
| Andere Gram-positieven | 2 (1,4%) | 0 | 1 (0,7%) | 1 (0,7%) |

Ook de resistentieprofielen werden vergeleken tussen pre- en postmenopauzale vrouwen. In tabel 3 gaat het over de algemene gevoeligheid van alle uropathogenen. In de premenopauzale groep is dit 98% voor nitrofurantoïne, 86,6% voor fosfomycine en 73,9% voor TMP-SMX. Bij postmenopauzale vrouwen was de algemene gevoeligheid nog steeds hoog voor nitrofurantoïne (96,6%), steeg die tot 100% voor fosfomycine, vanwege de afwezigheid van *S. saprophyticus* in de postmenopauzale groep, en tot 78% voor TMP-SMX (5).

Tabel 5 toont de specifieke resistentiecijfers van *E. coli.* Ook hier werd geen significant verschil gevonden in de resistentieprofielen van *E. coli* bij pre- en postmenopauzale vrouwen.

*Tabel 5: Gevoeligheid van E. coli volgens leeftijdsgroep. Afkomstig uit Heytens et al. (5)*

| **Gevoeligheid van *E. coli* volgens leeftijdsgroep** | **2015** | | | **2005** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **18-55 jaar (n=120)** | **>55 jaar (n=53)** | **p-waarde** | **18-55 jaar (n=121)** | **>55 jaar (n=30)** | **p-waarde** |
| Ampicilline | 66 (55%) | 30 (56,6%) | | 75 (62%) | 20 (66,7%) | |
| Trimethoprim-sulfamethoxazole | 89 (74,2%) | 43 (81,1%) | 0,3206 | 104 (86%) | 23 (76,7%) | 0,2632 |
| Trimethoprim | 89 (74,2%) | 43 (81,1%) | | 104 (86%) | 23 (76,7%) | |
| Nitrofurantoïne | 119 (99,2%) | 53 (100%) | | 121 (100%) | 29 (96,7%) | |
| Cefuroxim | 117 (97,5%) | 50 (94,3%) | | 121 (100%) | 27 (90%) | |
| Fosfomycine | 120 (100%) | 53 (100%) | | 120 (99,2%) | 30 (100%) | |
| Ofloxacine/ levofloxacine | 115 (95,8%) | 48 (90,6%) | 0,1776 | 121 (100%) | 29 (96,7%) | 0,1987 |
| Amoxicilline-clavulaanzuur** | 115 (95,8%) | 51 (96,2%) | 1,000 | 106 (87,6%) | 23 (76,7%) | 0,150 |
| Gentamycine | 116 (96,7%) | 53 (100%) | | 121 (100%) | 29 (96,7%) | |
| Temocilline | 119 (99,2%) | 53 (100%) | | | | |
| Amikacine | 120 (100%) | 53 (100%) | | | | |
| Piperacilline-tazobactam | 119 (99,2%) | 50 (94,3%) | | | | |
| Cefotaxim/ceftriaxon | 118 (98,3%) | 49 (92,5%) | | | | |
| Ceftazidim | 120 (100%) | 51 (96,2%) | | | | |
| Meropenem | 120 (100%) | 53 (100%) | | | | |

Breekpuntcriteria: 2015 EUCAST; 2005 CLSI 2004

* EUCAST breekpunten zijn hoger dan CLSI breekpunten

** Systemisch breekpunt

### 1.3.3 Resistentiecijfers in Europa

Uit studies is gebleken dat *E. coli* nog steeds de meest voorkomende uropathogeen is bij een ongecompliceerde urineweginfectie (76.7% - 83%) (17, 18), aan de andere kant is er een sterke toename van de multiresistente kiemen zoals ESBL- en carbapenemase – producerende *Enterobacteriaceae* (5, 17) . In vele landen is de dragerschapsgraad van ESBL-producerende *Enterobacteriaceae* in gezonde personen 10% of meer (19, 20). Resistentie van *E. coli* wordt het vaakst beschreven bij ampicilline (39.6%- 48.3%), TMP (23.8%), TMP-

SMX (22.4%-29.4%), amoxicilline/clavulaanzuur (16.7%) en ciprofloxacine (15.1%) (17, 21). Over het algemeen worden de laagste resistentiecijfers beschreven bij fosfomycine, mecillinam en nitrofurantoine (17, 21). *Proteus mirabilis* is meer gevoelig aan bèta-lactams en minder gevoelig aan non-lactams dan *E. coli*. *K. pneumoniae* is minder gevoelig aan mecillinam, fosfomycine, cefuroxime en nitrofurantoïne. Resistentie aan antibiotica is weinig beschreven bij *S. saprophyticus*, met de uitzondering van ampicilline en TMP-SMX (17); hiernaast bestaat er discussie over de gevoeligheid van *S. saprophyticus* aan fosfomycine, zoals hieronder wordt beschreven.

## 1.4 Behandeling

Een ongecompliceerde urineweginfectie is een zelflimiterende ziekte en een afwachtend beleid is te verdedigen bij gezonde niet-zwangere vrouwen gezien er geen bewijs is van een verhoogd risico op gecompliceerde urineweginfectie bij een niet-behandelde cystitis (1, 22). Antimicrobiële behandeling zal de klachten wel sneller doen verdwijnen, toch heeft 50% van de vrouwen die een behandeling krijgen nog klachten na 4 dagen (1).

Bij de keuze van de behandeling moeten we verschillende zaken in rekening brengen waaronder de resistentieprofielen van de huidige meest voorkomende pathogenen, de mogelijke bijwerkingen en de kostprijs (22). Volgens de huidige richtlijnen kan er bij een ongecompliceerde urineweginfectie gestart worden met een empirische behandeling zonder eerst een urinekweek te verrichten (1, 5).

Nitrofurantoïne blijft de eerste keuze (1, 3, 5, 22, 23). Dit is sterk onderbouwd, gezien er lage resistentiecijfers (5, 22, 24) en weinig bijwerkingen zijn (22, 24). Er is echter wat twijfel over de behandelingsduur en dosis. De BAPCOC raadt een behandeling van 100mg 3x per dag voor 5 dagen aan (23), de NHG-standaard beveelt een 5-daagse behandeling van 100mg 2x per dag aan (vorm met gereguleerde afgifte) (3), in de Domus Medica beschrijven ze een behandeling van 100mg 3x per dag voor 3-5 dagen (1). Nitrofurantoïne mag niet worden voorgeschreven bij ernstige nierinsufficiëntie en bij G6PD-deficiëntie (1, 23). Men kan nitrofurantoïne ook gebruiken bij oudere vrouwen buiten het rusthuis op voorwaarde dat het een korte behandeling (en dus geen chronische) betreft (1).

Trimethoprim is een alternatief aan een dosis van 300mg 1x per dag voor 3 dagen (1, 23). Een probleem is echter de toenemende resistentie. De consensus is dat de resistentie voor TMP onder de 20% moet liggen om aanvaard te worden als eerste keuze voor de behandeling van een ongecompliceerde urineweginfectie (1). Twee studies in regio Gent tonen 23,7% resistentie (5) en 85,5% gevoeligheid (16) van *E. coli* voor TMP. Men zou dus kunnen stellen dat TMP niet meer aan te raden is als empirische behandeling voor een ongecompliceerde urineweginfectie, al is de 20% resistentie arbitrair bepaald (1). Anderzijds betreft het een goedkope behandeling met weinig bijwerkingen. Aldus valt het nog te overwegen als 2e keuze empirische behandeling (1, 23).

Fosfomycine is een andere mogelijkheid, de behandeling bestaat uit 3g eenmalig. Het heeft een goed resistentieprofiel ten opzichte van *E. coli* (te vergelijken met nitrofurantoïne) en is gemakkelijk in gebruik. Er is echter discussie over de gevoeligheid van *S. saprophyticus* (tot 10% van ongecompliceerde urineweginfectie) voor fosfomycine (1, 23); theoretisch zijn de piekconcentraties wel ruim boven de MIC-waarden, desalniettemin is er weinig bekend over

farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van fosfomycine, klinisch zou de hoge MIC dus misschien niet veel betekenis kunnen hebben (1). Hiernaast is er ook weinig geweten over mogelijke bijwerkingen (1, 23).

Pivmecillinam is een prodrug van mecillinam. Het is een bèta-lactam, dat selectief en erg effectief is tegen Gram-negatieve bacteriën, voornamelijk *E. coli* (23, 25, 26). Er zijn weinig bijwerkingen, de meest frequent gerapporteerde zijn maagdarmstoornissen (23, 25, 26) en vulvovaginale schimmelinfecties (23, 26). Contra-indicaties zijn IgE-gemedieerde overgevoeligheid voor penicillines en slokdarmafwijkingen (23). Het wordt reeds sinds lange tijd gebruikt als eerste of tweede keuze behandeling voor ongecompliceerde urineweginfecties bij volwassenen in Scandinavische landen. In landen waar het al geruime tijd wordt ingezet als behandeling tegen urineweginfecties blijken er lage resistentiecijfers te zijn (23, 25, 26). Een studie uit 2014 uitgevoerd in de Deense eerstelijnszorg beschrijft 5% resistentie van *E. coli* tegenover pivmecillinam (25). In België is pivmecillinam sinds november 2020 op de markt; gezien er echter geen recente studie is die de werkzaamheid ervan vergelijkt met de andere behandelingen van urineweginfecties is het moeilijk om een uitspraak te doen over de werkzaamheid en resistentiecijfers in België. De exacte plaats ervan bij de behandeling van urineweginfecties in de Belgische context moet nog bepaald worden door de BAPCOC, in het BCFI wordt momenteel een dosis voorgesteld van 400mg 3x daags gedurende 3 dagen (23).

## 1.5 Doel van de studie

Deze masterproef kadert binnen een observationele studie naar de huidige resistentieprofielen van uropathogenen bij vrouwen met ongecompliceerde urineweginfecties in de eerstelijnszorg. Deze behoort tot de vierde in een rij van studies die telkens in dezelfde regio plaats vonden met een gelijkaardige methodologie.

Het doel van deze studie bestaat erin om een bijdrage te leveren aan het up-to-date houden van de huidige richtlijnen voor het behandelen van volwassen vrouwelijke patiënten met een ongecompliceerde urineweginfectie zodoende hun behandeling te kunnen optimaliseren. Het opstarten van antibiotische behandeling gebeurt in eerste instantie blind, en is aldus empirisch. Deze empirische behandeling is echter vaak gebaseerd op data afkomstig uit (regionale) labo's van heterogene patiëntenpopulaties met (on)gecompliceerde urineweginfecties, of met bepaalde risicofactoren, en zijn daardoor mogelijks niet representatief voor de ongecompliceerde urineweginfecties binnen de eerste lijn (5, 27). Hierbij zullen we ook een onderscheid maken tussen de uropathogenen en hun resistentieprofielen bij zowel pre- als postmenopauzale vrouwen.

Om betrouwbare richtlijnen te voorzien, is het aldus nodig om de oorzakelijke uropathogenen met hun resistentiepatroon in de eerste lijn te onderzoeken, hetgeen we in deze studie trachten te doen. In het tweede luik van de studie, uitgevoerd door onze collega-HAIO's, wordt dan onderzocht of de data uit de regionale labo's representatief zijn voor de eerstelijnspopulatie.

Om het empirisch opstarten van antibiotica voor urineweginfecties te blijven rechtvaardigen, is het belangrijk om regelmatig de antibioticaresistentie voor uropathogenen in kaart te brengen. Zoals hierboven reeds aangehaald, onderzocht de studie van Heytens et al. dit in 2015 (5) en vergeleek deze data met voorgaande studies uit 1995 (15) en 2005 (16). Er werden echter andere breekpuntcriteria gebruikt, wat een correcte vergelijking moeilijker maakt. Een daling

van gevoeligheid voor een antibioticum over een periode van 20 jaar kan een effectieve daling zijn, maar kan ook een valse daling zijn door het gebruik van een ander breekpuntcriterium (5).

Aangezien er intussen 5 jaar verstreken is en de perifere laboratoria inmiddels ook gebruik maken van de EUCAST criteria dringt een herhaling van het onderzoek van Heytens et al. uit 2015 (5) zich op. Er zal daarbij opnieuw onderzocht worden welke bacteriën er gekweekt worden bij volwassen vrouwen met een ongecompliceerde urineweginfectie, wat het resistentieprofiel van *E. coli* is en wat de evolutie is op 5 jaar tijd.

Bij het bepalen van de resistentieprofielen zal in deze studie ook pivmecillinam, een antibioticum dat sinds november 2020 beschikbaar is in België (23) onderzocht worden, dit in tegenstelling tot de voorgaande studies.

Naast de eerder beschreven doelen, zal er in deze studie ook worden onderzocht welke antibiotica worden voorgeschreven bij vrouwen met ongecompliceerde urineweginfecties die zich presenteren in de huisartsenpraktijk, om zo het voorschrijfgedrag van huisartsen in kaart te brengen en dit te vergelijken met de huidige richtlijnen.

# 2. Methodologie

## 2.1 Zoekstrategie literatuurstudie

Om artikels te bekomen over urineweginfecties en diens uropathogenen in België, met betrekking tot de inleiding, werd via de zoekmachine Pubmed gezocht op de zoektermen ‘uropathogens AND first line’ waarbij er 150 artikels werden gevonden. Door de filter ‘Female’ aan te vinken werden daarna nog 69 artikels weerhouden. Daarnaast werd opnieuw gezocht op de termen ‘uropathogens AND Belgium’ met de filter ‘Female’ waarbij 15 artikels werden teruggevonden. Na het doornemen van deze artikels op basis van de titel en het abstract werden 3 artikels weerhouden, namelijk Heytens et al. (5), De Backer et al. (16) en Christiaens et al. (15).

Uit het artikel van Heytens et al. (5) werden ook de richtlijnen voor urologische infecties door de EAU (European Association of Urology) door Bonkat et al. (6) gebruikt. Zo werden tevens de artikels van Colgan et al. (2), Woerther et al. (19) en Reuland et al. (20) bekomen.

Voor het literatuuronderzoek naar de verschillende technieken om antibiotica gevoeligheid te testen werd eveneens de zoekmachine Pubmed gebruikt. De zoekterm ‘dilution methods to determine MIC’ leverde 15 resultaten op, waarna het artikel van Hiegand et al. (8) werd geselecteerd op basis van inhoud en aantal citaties. Via de zoekterm ‘kirby bauer disk diffusion method mechanism’ met filter ‘Review’ werd het artikel van Jorgensen et al. (7) gekozen. Deze selectie gebeurde na het lezen van de abstract van de overgebleven 12 reviews. Uit de referentielijst van deze review (7) werd het artikel van Baker et al. (10) geïncludeerd. Het artikel van Hirsch et al. (9) werd via de zoektermen ‘susceptibility testing methods AND comparison AND uropathogens’ in Pubmed gekozen uit 27 artikels op basis van titel en nadien ook abstract. De zoektermen ‘comparative evaluation AND disk diffusion AND etest’ leverden 4 resultaten op. Hieruit werden twee artikels geselecteerd, namelijk Mishra et al. (11) en Lo-Ten-Foe et al. (12). Het artikel van Kahlmeter (13) werd gekozen met behulp van de zoekterm ‘diffusion methods for antimicrobial susceptibility MIC’ en filter ‘Review’ in Pubmed. Op basis van de titel, die de EUCAST-criteria vermeldt, werd het artikel uit de 26 overgebleven resultaten geïncludeerd. Om nog meer te weten over de EUCAST-criteria werd de zoekterm ‘EUCAST AND uropathogens’ ingegeven in Pubmed. Van de 18 resultaten werd het artikel van Süzük et al. (14) geselecteerd op basis van titel en abstract.

Ook de artikels die gebruikt werden om de Europese resistentiecijfers in kaart te brengen werden via de zoekmachine Pubmed gevonden. De zoektermen ‘european antibiotic resistance AND uncomplicated urinary tract infection’ resulteerden in 36 artikels. Hieruit werden 2 artikels geselecteerd op basis van titel en nadien ook abstract, namelijk Schito et al. (17) en Ny et al. (21). Een extra zoekterm werd vervolgens toegevoegd aan de zoekbalk, ‘european antibiotic resistance AND uncomplicated urinary tract infection AND the Netherlands’, wat leidde tot het artikel van Van Driel et al. (18) uit de 24 overgebleven resultaten.

De artikels die gebruikt werden om de behandeling te beschrijven werden opnieuw gevonden via de zoekmachine Pubmed. De zoektermen ‘uncomplicated cystitis AND belgium’ resulteerden in 5 artikels, de zoektermen ‘uncomplicated cystitis AND treatment AND european guideline’ resulteerden in 7 artikels, de zoektermen ‘pivmecillinam AND lower urinary tract infection’ resulteerden in 60 artikels. Hieruit werden op basis van titel en abstract nadien

respectievelijk volgende artikels behouden, namelijk Gupta et al. (24), Jansaker et al. (25) en Graninger et al. (26). Hiernaast werden uit volgende bronnen de bijhorende richtlijn betreffende de behandeling van urineweginfecties geraadpleegd: NHG (3), Domus Medica (1) en BAPCOC/BCFI (23). Hieruit werden nog volgende artikels behouden, namelijk Christiaens et al. (22) en Kass et al. (4). Het artikel van Heytens et al. (27) werd rechtstreeks aangereikt door de auteur, in dit geval ook onze promotor.

Om de exacte werking en interpretatie van de dipslides beter te begrijpen, werd de handleiding van de Uricult dipslides van de producent AIDIAN geraadpleegd (28).

Om data te verkrijgen over het voorschrijfgedrag van huisartsen werden de farmaceutische kengetallen opgevraagd via de website van het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (29).

Om het principe van antibioticaresistentie bij nitrofurantoïne te kaderen, werd de website van farmacotherapeutisch kompas geraadpleegd (30). Daarnaast werd de zoekterm 'nitrofurantoine resistance' ingegeven op Uptodate, waarna de productinformatie van nitrofurantoine werd bekeken (31).

## 2.2 Studie populatie

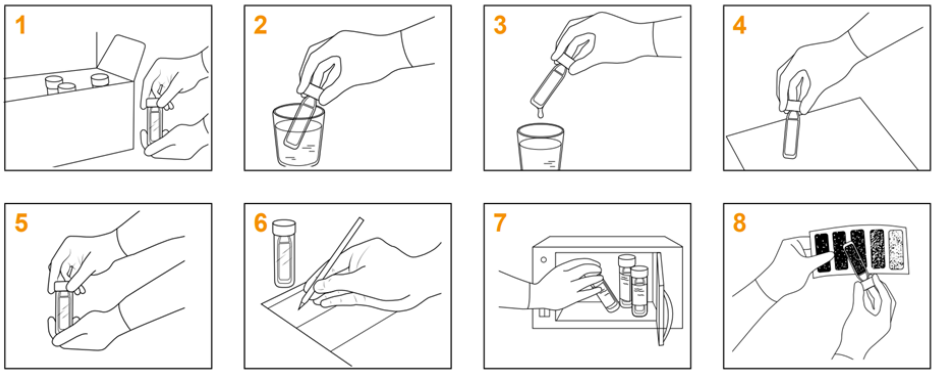
Vanaf augustus 2020 werden de geselecteerde stalen opgestuurd door de deelnemende huisartsenpraktijken in Oost-Vlaanderen. Het doel was om ongeveer 250 stalen te includeren, zoals dit in 2015 het geval was. De inclusiecriteria zijn vrouwelijke patiënten ouder dan 18 jaar, die zich presenteren met klachten van dysurie, urgency en/of pollakisurie. Patiënten worden uitgesloten als ze langer dan 7 dagen symptomen hebben, predisponerende factoren voor gecompliceerde urineweginfecties hebben (zwangerschap, bekende urologische of nefrologische problemen, diabetes mellitus, andere immuuncompromitterende ziekten), of recidiverende urineweginfecties hebben (meer dan drie keer in het afgelopen jaar), antibiotica kregen in de afgelopen 4 weken, of er duidelijk gynaecologische klachten aanwezig zijn (abnormale afscheiding, irritatie, intermitterend vaginaal bloedverlies of vaginale jeuk). In tegenstelling tot de studie uitgevoerd in 2015 wordt koorts (axillaire temperatuur >38°C) niet als exclusiecriterium behouden.

We stuurden op regelmatige basis voorlopige rapporten en e-mails ter herinnering om elke huisarts aan te moedigen om patiënten te includeren.

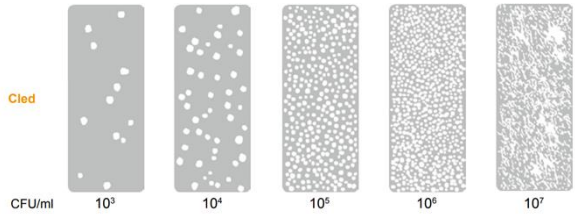
## 2.3 Laboratoriumanalyse

In een vers geproduceerd, midstream urinestaal wordt een dipslide met MacConkey/Cled voedingsbodems (Uricult®, Aidian) gedompeld (figuur 4) (28). Na het verwijderen van de overtollige urine wordt de dipslide, samen met het informatie- en toestemmingsformulier (bijlage 1) en het gegevensblad (bijlage 2), via de post opgestuurd naar het laboratorium klinische biologie van UZ Gent. Na een incubatietijd van 24 uur op een temperatuur van 35°C worden de kiemen geïdentificeerd door een matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry (MS) (Microflex LT, Bruker, Billerica,

Massachusetts, USA) (5). De koloniedensiteit (uitgedrukt in kve/ml) wordt geanalyseerd door de dipslide te vergelijken met de referentietabel van Uricult (figuur 5) (28).




*Figuur 4: Gebruikshandleiding, afkomstig van aidian.eu (28)*




*Figuur 5: Referentietabel koloniedensiteit, afkomstig van aidian.eu (28)*

Na identificatie van de kiemen wordt de antibiotica gevoeligheid gecontroleerd aan de hand van de Kirby-Bauer disk diffusie test. De resultaten, uitgedrukt in millimeter, worden omgezet in een categorie gevoelig, intermediair of resistent door middel van de EUCAST 2020-2021 criteria (5).

## 2.4 Statistische analyse

Voor de statistische analyse werd gebruik gemaakt van SPSS Statistics 27. Na het in kaart brengen van de distributie van de kiemen en de antibioticaresistentie van *E. coli*, werden deze vergeleken met het onderzoek in 2015 via een $X^2$ test, door middel van het online programma Graphpad. Ook voor het verschil in distributie tussen pre- en postmenopauzale vrouwen werd de $X^2$ test, via Graphpad, gebruikt. Indien minstens één van de cellen een waarde kleiner dan 5 bevat, werd een Fisher's exact test gebruikt. Een p-waarde van minder dan 0,05 werd beschouwd als statistisch significant (5).

# 3. Resultaten

## 3.1 Vergelijking distributie uropathogenen en antibioticaresistentie met 2015

### 3.1.1 Karakteristieken van de studie

Tussen augustus 2020 en februari 2022 namen 137 huisartsen in 36 praktijken in Oost-Vlaanderen en 2 praktijken in Antwerpen, deel aan het includeren van vrouwelijke patiënten ouder dan 18 jaar, die zich presenteerden met klachten van dysurie, urgency en/of pollakisurie.

Gedurende een periode van 19 maanden werden 237 vrouwelijke patiënten met een gemiddelde leeftijd van 44.1 jaar geïncludeerd (Tabel 6).

Het geografische gebied en de recruteringsmethode waren vergelijkbaar met die van de studies uitgevoerd in 1995, 2005 en 2015 en de meeste deelnemende praktijken hadden eerder een bijdrage geleverd.

De karakteristieken van de 4 studies zijn erg vergelijkbaar (Tabel 6), doch zijn er een aantal verschillen die vermeld moeten worden.

a. In 1995 werden geen postmenopauzale vrouwen geïncludeerd. Dit in tegenstelling tot de studies in 2005, 2015 en 2020.
b. In 1995 en 2005 werden NCCLS/CLSI breekpunten gebruikt voor de gevoeligheidstesten. In 2015 en 2020 werden de EUCAST breekpunten gebruikt. In 2015 werd EUCAST 2014 gebruikt, in 2020 werd EUCAST 2020, en nadien 2021 gebruikt, er werd gekeken naar de disk diffusie. Voor *E. coli* zijn de breekpunten van EUCAST 2014 en EUCAST 2020 identiek voor ampicilline, nitrofurantoïne, amoxicilline-clavulaanzuur, piperacilline-tazobactam, cefotaxim, ceftazidim, meropenem en pivmecillinam. Deze transitie zal dus voor deze antibiotica niet leiden tot een andere gevoeligheidsratio. Voor cefuroxim, ofloxacine/levofloxacine, gentamicine, amikacine, ceftriaxone en tobramycine zijn de EUCAST 2020 breekpunten echter hoger en voor TMP-SMX en TMP lager dan EUCAST 2014. De gevoeligheidsratio's zouden daardoor mogelijks kunnen dalen of stijgen, respectievelijk. Het enige verschil tussen EUCAST 2020 en 2021 bevindt zich in de breekpunten voor tobramycine, die daalden in 2021. Voor fosfomycine werd in 2015 naar de MIC breekpunten gekeken van EUCAST 2014 gezien er nog geen disk diffusie breekpunten bestonden. Deze waren echter wel beschikbaar en niet verschillend in de EUCAST 2020 en 2021.
c. In 1995 werd 10^5 kve/mL gebruikt als cut-off voor een significante cultuur van *E. coli*, in 2005 10^3 kve/mL en in 2015 en 2020 werden de EFU criteria gebruikt.

*Tabel 6: Karakteristieken van de studie*

| Karakteristieken studie | 2020 | 2015 (5) | 2005 (16) | 1995 (15) |
|---|---|---|---|---|
| Duur van de studie (maanden) | 19 | 20 | 17 | 19 |
| Aantal stalen | 237 | 256 | 299 | 279 |
| % positieve stalen (>10^5 kve/ml) | 62,00% | 63,70% | 65% | 59% |
| % positieve stalen (EFU criteria)** | 84,80% | 79,30% | 71,20% | NA*** |
| Breekpuntcriteria**** | EUCAST 2020/2021 | EUCAST 2014 | CLSI 2004 | NCCLS 1994 |
| Leeftijdsgroepen | | | | |
| Premenopauzaal (18-55j) | 161 (71,6%)* | 188 (73,4%) | 222 (83%) | 279 (100%) |
| Postmenopauzaal (>55j) | 64 (28,4%)* | 68 (26,6%) | 45 (17%) | 0 |
| Gemiddelde leeftijd (jaren) | 44,1 | 42,6 | 39 | 34 |
| Gemiddelde leeftijd premenopauzale vrouwen | 34,6 | 34 | 33 | 34 |
| Gemiddelde leeftijd postmenopauzale vrouwen | 67,8 | 67 | 68 | NA |

* Percentage t.o.v. 225 stalen waarbij de geboortedatum gekend is. Bij 12 van de 237 stalen is dit niet gekend.
** European Federation for Urinalysis
***Geen data beschikbaar voor een geüpdatete interpretatie met de EFU criteria
****EUCAST 2020/2021 breekpunten zijn vergelijkbaar, lager, of hoger dan de EUCAST 2014, CLSI 2004 en NCCLS 1994 breekpunten. Meer details staan hierboven beschreven.

### 3.1.2 Distributie van uropathogenen

Van de 237 stalen waren, gebaseerd op de EFU criteria, 84,8% van de urine culturen positief. *E. coli* was de meest frequent geïsoleerde uropathogeen (74,6%), gevolgd door *S. saprophyticus* (8.0%), *E. faecalis* (6.6%), en *K. pneumoniae* (3.3%) (Tabel 7). In vijftien urinestalen werd een tweede uropathogeen als significant bevonden.

*Tabel 7: Distributie van uropathogenen in positieve culturen. Alle leeftijdsgroepen inbegrepen.*

| Distributie uropathogenen | 2020 (n=213)* | 2015 (n=212) | 2005 (n=213) | 1995 (n=176) |
|---|---|---|---|---|
| *E. coli* | 159 (74,6%) | 173 (81,6%) | 171 (80,3%) | 138 (78,4%) |
| *S. saprophyticus* | 17 (8,0%) | 17 (8%) | 18 (8,5%) | 16 (9,1%) |
| *Enterococcus faecalis* | 14 (6,6%) | 11 (5,2%) | 1 (0,7%) | 4 (2,3%) |
| *Proteus* spp. | 2 (1%) | 0 | 9 (4,2%) | 7 (4%) |
| *K. pneumoniae* | 7 (3,3%) | 7 (3,3%) | 6 (2,8%) | 0 |
| Andere Gram-negatieve bacteriën | 12 (5,6%) | 2 (1%) | 6 (2,8%) | 5 (2,8%) |
| Andere Gram-positieve bacteriën | 2 (1%) | 2 (1%) | 2 (0,7%) | 4 (2,3%) |

* Aantal geïsoleerde kiemen. In 15 positieve stalen werden 2 uropathogenen geïsoleerd.

### 3.1.3 Antibioticaresistentie van *E. coli*

In tabel 8 wordt aangetoond dat *E. coli* in 2020 100% gevoelig was voor nitrofurantoïne en fosfomycine, 96,9% voor ofloxacine/levofloxacine, 84,3% voor TMP-SMX, 81,6% voor TMP, en slechts 54,7% voor ampicilline. Voor amoxicilline-clavulaanzuur bestaan systemische en urinaire breekpuntcriteria. Enkel de systemische breekpunten werden onderzocht in 2020, en de gevoeligheid bedroeg 92.5%. In 2020 werd ook de gevoeligheid bepaald van *E. coli* voor pivmecillinam, deze bedroeg 95.3%. De gevoeligheid voor de tweedelijnsantibiotica werd ook onderzocht, net zoals in 2015. Er was geen sprake van substantiële resistentie, dit met uitzondering van een relatieve resistentie voor piperacilline-tazobactam en meropenem, met een respectievelijke gevoeligheid van 80% en 87.5%, hierbij moet echter vermeld worden dat er, respectievelijk, op slechts 15 en 16 stalen van de 159 *E. coli* stalen een bepaling naar gevoeligheid werd gedaan. In vergelijking met data uit 1995, 2005 en 2015 zijn de resistentiecijfers voor nitrofurantoïne en fosfomycine stabiel, maar is er een graduele toename van resistentie voor ampicilline. Er was een toename van resistentie voor TMP en TMP-SMX in 2015 in vergelijking met 1995 en 2005, die zich echter weer herstelt in 2020, al zijn de verschillen in gevoeligheid tussen 2020 en 2015, en 2015 en 1995, statistisch niet-significant. Het is belangrijk te noteren dat er andere breekpuntcriteria voor resistentie werden gebruikt, nl. EUCAST 2020/2021 in 2020, EUCAST 2014 in 2015, CLSI 2004 in 2005 en NCCLS 1995 in 1995.

*Tabel 8: Antibioticaresistentie van E. coli*

| **Gevoeligheid van *E. coli*** | **2020 (n=159)** | **2015 (n=173)** | **2005 (n=170)** | **1995 (n=138)** | **p-waarde (2020 vs. 2015)** | **p-waarde (2015 vs. 1995)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ampicilline | 87 (54,7%) | 96 (55,5%) | 107 (62,9%) | 101 (73,2%) | 0,9751 | 0,0013 |
| Trimethoprim-sulfamethoxazole | 134 (84,3%) | 132 (76,3%) | 144 (84,7%) | 115 (83,3%) | 0,0927 | 0,1275 |
| Trimethoprim | 124 (81,6%) \|7 NB* | 132 (76,3%) | 144 (84,7%) | - | | |
| Nitrofurantoïne | | | | | | |
| - EUCAST breekpunt | 159 (100%) | 172 (99,4%) | | | 1,0000 | |
| - CLSI/NCCLS breekpunt | | | 169 (99,4%) | 137 (99,3%) | | |
| Cefuroxim | 153 (96,2%) | 167 (96,5%) | 167 (98,2%) | - | | |
| Fosfomycine | 158 (99,4%) | 173 (100%) | 168 (98,8%) | - | 0,4789 | |
| Ofloxacine/levofloxacine | 154 (96,9%) | 163 (94,2%) | 168 (98,8%) | 137 (99,3%) | 0,2972 | 0,0261 |
| Amoxicilline-clavulaanzuur | | | | | | |
| - Systemisch breekpunt | 147 (92,5%) | 166 (96,0%) | 148 (90,2%) | - | 0,2562 | |
| - Urinair breekpunt | | 169 (98,2%) | | | | |
| Gentamycine | 145 (91,2%) | 169 (97,7%) | 169 (99,4%) | - | | |
| Temocilline | 159 (100%) | 172 (99,4%) | - | - | | |
| Amikacine | 158 (99,4%) | 173 (100%) | - | - | | |
| Piperacilline-tazobactam | 12 (80%) \|144 NB* | 169 (97,7%) | - | - | | |
| Cefotaxim/ceftriaxon | 154 (96,9%) | 167 (96,5%) | - | - | | |
| Ceftazidim | 155 (97,5%) | 171 (98,8%) | - | - | | |
| Meropenem | 14 (87,5%) \|143 NB* | 173 (100%) | - | - | | |
| Tobramycine | 87 (96,7%) \|69 NB* | - | - | - | | |
| Pivmecillinam | 142 (95,3%) \|10 NB* | - | - | - | | |

* Op dit aantal stalen werd geen resistentiebepaling uitgevoerd voor dit antibioticum (NB = niet bepaald)

## 3.2 Vergelijking pre- en postmenopauzale vrouwen

In tabel 9 worden de verschillen in distributie van uropathogenen per leeftijdsgroep weergegeven. In 2015 en 2020 werden er geen grote verschillen opgetekend in distributie van uropathogenen tussen pre- en postmenopauzale vrouwen, dit met uitzondering van *S. saprophyticus*, die afwezig was in 2015 bij postmenopauzale vrouwen en slechts bij 1 postmenopauzale vrouw gevonden werd in 2020, daar *S. saprophyticus* bij de premenopauzale vrouwen bij 11.1% van de positieve stalen werd gevonden. In 2020 werd een statistisch significant verschil gevonden in distributie *S. saprophyticus* tussen pre- en postmenopauzale vrouwen met p-waarde 0,0273. In 2020 lijkt er ook een groot verschil te zijn in distributie van *Enterococcus faecalis*, maar dit verschil is statistisch niet significant (p-waarde 0,7610).

*Tabel 9: Distributie van uropathogenen per leeftijdsgroep*

| **Distributie van uropathogenen in positieve stalen bij pre- en postmenopauzale vrouwen** | **2020** | | | **2015** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **18-55j (n=144)*** | **>55j (n=58)*** | **p-waarde pre- vs. post-menopauzaal** | **18-55j (n=153)** | **>55j (n=59)** |
| *E. coli* | 101 (70,1%) | 48 (82,8%) | 0,0954 | 120 (78,4%) | 53 (89,8%) |
| *S. saprophyticus* | 16 (11,1%) | 1 (1,7%) | 0,0273 | 17 (11,1%) | 0 |
| *Proteus* spp. | 1 (0,7%) | 1 (1,7%) | | 0 | 0 |
| *Enterococcus faecalis* | 11 (7,6%) | 3 (5,2%) | 0,7610 | 8 (5,2%) | 3 (5,1%) |
| *Klebsiella pneumoniae* | 5 (3,5%) | 1 (1,7%) | | 5 (3,3%) | 2 (3,4%) |
| Andere Gram-negatieven | 8 (5,6%) | 4 (6,9%) | | 1 (0,7%) | 1 (1,8%) |
| Andere Gram-positieven | 2 (1,4%) | 0 | | 2 (1,4%) | 0 |

*Totaal aantal stalen is slechts 202 ipv 213 (zie tabel 5), dit komt door het ontbreken van een geboortedatum bij 11 stalen.

Voor geen enkel antibioticum werd een statistisch significant verschil in gevoeligheid van *E. coli* opgetekend tussen pre- en postmenopauzale vrouwen, zoals dit ook het geval was in 2015 (Tabel 10).

*Tabel 10: Antibioticaresistentie van E. coli, vergeleken pre- en postmenopauzaal*

| **Gevoeligheid van *E. Coli* volgens leeftijdsgroep** | **2020** | | | **2015** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **18-55 jaar (n=101)** | **>55 jaar (n=48)** | **p-waarde** | **18-55 jaar (n=120)** | **>55 jaar (n=53)** | **p-waarde** |
| Ampicilline | 53 (52,5%) | 27 (56,3%) | | 66 (55%) | 30 (56,6%) | |
| Trimethoprim-sulfamethoxazole | 83 (82,2%) | 44 (91,7%) | 0,146 | 89 (74,2%) | 43 (81,1%) | 0,3206 |
| Trimethoprim | 76 (78,1%)\|5 NB* | 42 (89,3%) \|1 NB* | 0,163 | 89 (74,2%) | 43 (81,1%) | |
| Nitrofurantoïne | 101 (100%) | 48 (100%) | | 119 (99,2%) | 53 (100%) | |
| Cefuroxim | 99 (98%) | 44 (91,7%) | 0,0851 | 117 (97,5%) | 50 (94,3%) | |
| Fosfomycine | 100 (99%) | 48 (100%) | | 120 (100%) | 53 (100%) | |
| Ofloxacine/ levofloxacine | 98 (97%) | 46 (95,8%) | 0,6573 | 115 (95,8%) | 48 (90,6%) | 0,1776 |
| Amoxicilline-clavulaanzuur** | 94 (93,1%) | 43 (89,6%) | 0,5244 | 115 (95,8%) | 51 (96,2%) | 1,000 |
| Gentamycine | 92 (95,8%) \|5 NB* | 43 (95,6%) \|3 NB* | | 116 (96,7%) | 53 (100%) | |
| Temocilline | 101 (100%) | 48 (100%) | | 119 (99,2%) | 53 (100%) | |
| Amikacine | 100 (100%) \|1 NB* | 48 (100%) | | 120 (100%) | 53 (100%) | |
| Piperacilline-tazobactam | 7 (77,8%) \|92 NB* | 5 (83,3%) \|42 NB* | | 119 (99,2%) | 50 (94,3%) | |
| Cefotaxim/ ceftriaxon | 99 (98%) | 45 (93,8%) | | 118 (98,3%) | 49 (92,5%) | |
| Ceftazidim | 100 (99%) | 45 (93,8%) | | 120 (100%) | 51 (96,2%) | |
| Meropenem | 8 (88,9%) \|92 NB* | 6 (85,7%) \|41 NB* | | 120 (100%) | 53 (100%) | |
| Tobramycine | 55 (98,2%) \|45 NB* | 25 (92,6%) \|21 NB* | | - | - | |
| Pivmecillinam | 87 (93,5%) \|8 NB* | 45 (97,8%) \|2 NB* | 0,425 | - | - | |

* Op dit aantal stalen werd geen resistentiebepaling uitgevoerd voor dit antibioticum (NB = niet bepaald)

** Systemisch breekpunt

## 3.3 Voorschrijfgedrag huisartsen volgens richtlijn

In tabel 10 wordt aangetoond dat nitrofurantoïne het meest voorgeschreven antibioticum is, dit werd namelijk in 79.2% van de gevallen voorgeschreven. Hierna volgt fosfomycine, dat in 17.3% van de gevallen werd voorgeschreven. Dit is conform de huidige richtlijnen waarbij nitrofurantoïne als 1e keus en fosfomycine als 2e keus worden voorgesteld. Door 7 huisartsen werd ciprofloxacine (3%) voorgeschreven en door 1 huisarts werd ook TMP voorgeschreven (0.4%).

*Tabel 11: Voorgeschreven antibioticum met aantallen*

| **Voorgeschreven antibioticum** | **Aantal (n=231*)** |
|---|---|
| Trimethoprim | 1 (0,4%) |
| Nitrofurantoine | 183 (79,2%) |
| Ciprofloxacine | 7 (3%) |
| Fosfomycine | 40 (17,3%) |

*Bij 231 van de 237 stalen werd genoteerd welk antibioticum er werd voorgeschreven.

In tabel 11 worden de symptomen weergegeven die aangeduid werden bij de 7 vrouwen waarbij ciprofloxacine werd voorgeschreven. In 1 geval werd een verhoogde temperatuur aangeduid, in 2 gevallen flankpijn en in 1 geval zowel een verhoogde temperatuur als flankpijn. Opvallend is ook dat in 3 gevallen geen andere klachten aanwezig waren (of werden aangeduid).

*Tabel 12: Bijkomende symptomen bij vrouwen waarbij ciprofloxacine werd voorgeschreven*

| **Overige klachten* bij voorschrijven ciprofloxacine** | **Aantal (n=8)**** |
|---|---|
| Temperatuur > 37,5% | 2 |
| Flankpijn | 3 |
| Geen andere klachten | 3 |

* Naast de aanwezigheid van pollakisurie en/of dysurie en/of urgency
** 1 patiënte met zowel koorts als flankpijn

Flankpijn op zich (zonder koorts) is slechts voor de helft van de 7 huisartsen een reden om ciprofloxacine voor te schrijven, in de andere gevallen werd nitrofurantoïne of fosfomycine voorgeschreven (Tabel 12).

*Tabel 13: Voorgeschreven antibioticum bij vermelden van flankpijn*

| **Voorgeschreven antibioticum bij vermelden van flankpijn** | **Aantal (n=7)** |
|---|---|
| Nitrofurantoïne | 3 (42,9%) |
| Ciprofloxacine | 3 (42,9%)* |
| Fosfomycine | 1 (14,3%) |

* 1 persoon van deze 3 had tevens koorts

In onderstaande tabel is duidelijk dat 5 dagen de meest gekozen therapieduur is wanneer nitrofurantoïne wordt opgestart (79.7%). Opvallend is dat 3 huisartsen een behandelingsduur van 10 dagen verkozen.

*Tabel 14: Voorgeschreven therapieduur nitrofurantoïne*

| **Voorgeschreven therapieduur nitrofurantoïne** | **Aantal (n=182)*** |
|---|---|
| 3 dagen | 20 (11%) |
| 5 dagen | 145 (79,7%) |
| 7 dagen | 14 (7,7%) |
| 10 dagen | 3 (1,6%) |

* Bij 1 van de 183 nitrofurantoïne-stalen werd geen therapieduur vermeld

# 4. Discussie

De voorbije 25 jaar blijkt de distributie bij ongecompliceerde urineweginfecties in de eerstelijnsgezondheidszorg, en hun antibioticagevoeligheid, stabiel te blijven. De gevoeligheid van *E. coli* voor nitrofurantoïne en fosfomycine blijft 100%. Voor andere veel gebruikte antibiotica was er geen duidelijke afname van gevoeligheid. De distributie van uropathogenen bij pre- en postmenopauzale vrouwen toont geen verschil met de vorige studie. *S. saprophyticus* wordt louter teruggevonden bij premenopauzale vrouwen, op één staal na. Dit ligt ook nog steeds in lijn met voorgaand onderzoek (5, 16, 24).

De *E. coli* gevoeligheid van de huidige studie komt overeen met een eerdere surveillance studie binnen negen Europese landen en Brazilië, bestaande uit 4262 vrouwelijke patiënten (17). Aldaar werd tevens een hoge gevoeligheid gevonden voor fosfomycine (98%), nitrofurantoïne (95,9%) en chinolones (91,8%). Voor ampicilline was de gevoeligheid laag (45%). De gevoeligheid voor TMP-SMX was 70,5% met uitzondering van drie landen met meer dan 80% gevoeligheid (17). TMP-SMX wordt beschouwd als een geschikte behandeling indien de resistentie niet meer dan 20% is of verwacht wordt te zijn. Dit geldt ook voor TMP als monotherapie, met als bijkomend voordeel dat er minder bijwerkingen zijn (24). Aanbevelingen naar het gebruik van deze antibiotica zijn dus regio-specifiek (17).
Recent onderzoek uit de NoDARS studie naar resistentie bij *E. coli* toont voor nitrofurantoïne, fosfomycine en mecillinam respectievelijk een gevoeligheid van 98,8%, 98,7% en 95,9%, hetgeen zeer gelijklopend is aan onze resultaten (21). Ook in recent Nederlands onderzoek werden zeer gelijkaardige resultaten gevonden, met telkens 99% gevoeligheid voor nitrofurantoïne en fosfomycine bij *E. coli* (18).

De hoge gevoeligheid van *E. coli* voor nitrofurantoïne en fosfomycine is opmerkelijk, gezien deze antibiotica veelvuldig gebruikt worden als eerste keuze empirische behandeling. Anderzijds is de totale consumptie van deze producten laag gezien de enige indicatie ongecompliceerde urineweginfecties zijn, dit in tegenstelling tot andere antibiotica met ruimere indicaties (23, 29). Nitrofurantoïne werkt op verschillende manieren. Het wordt in de bacteriële cellen omgezet tot reactieve tussenproducten, welke op hun beurt zowel de eiwitsynthese, het energiemetabolisme als de DNA-, RNA- en celwandsynthese inhiberen. (30, 31). Dit breed werkingsmechanisme kan ook een mogelijke verklaring zijn voor de lage resistentie. Bacteriën moeten namelijk meerdere, simultane mutaties ondergaan om al deze werkingsmechanismen te omzeilen, wat vermoedelijk fataal zou zijn voor de bacteriën (31).

De lichte, echter statistisch niet-significante, daling van de gevoeligheid voor ampicilline die werd vastgesteld, is niet verwonderlijk gezien bèta-lactamantibiotica tot de meest voorgeschreven antibiotica binnen de geneeskunde toebehoren (29). Penicillines hebben het ook per definitie al moeilijk tegen Gram-negatieven, dit door de wijdverspreide bèta-lactamase productie onder Gram-negatieven en met name bij *E. coli*.

Voor TMP-SMX werd een stijging van de gevoeligheid aangetoond vergeleken met het onderzoek van Heytens et al. (5), van 76,3% naar 85,4% doch is dit verschil statistisch niet-significant. Dit wordt weinig voorgeschreven in België (29). In deze studie werd gebruikt gemaakt van EUCAST 2020 en 2021 breekpunten. Zoals hoger beschreven, leidt het gebruik van de EUCAST 2020-2021 breekpunten mogelijks tot een hogere gevoeligheidsratio voor TMP-SMX en TMP bij *E. coli*.

De gevoeligheid voor chinolonen is nog steeds hoog, waarbij ze echter nog steeds geen eerste keuze empirische behandeling zijn bij ongecompliceerde urineweginfecties gezien hun breed-spectrum werking en hun mogelijke bijwerkingen (23, 24). Het massaal toedienen ervan bij ongecompliceerde urineweginfecties zou kunnen leiden tot meer resistentie zodat het niet meer kan gebruikt worden bij ernstiger infecties waarbij een goede weefselpenetratie noodzakelijk is. Daarom worden chinolonen voorbehouden voor het behandelen van gecompliceerde infecties met weefselinvasie zoals pyelonefritis of prostatitis.

Amoxicilline-clavulaanzuur is geen eerste keuze behandeling wegens de breed-spectrum werking en mogelijke bijwerkingen. De gevoeligheid bij *E. coli* blijft hoog, en ook hier geldt dat amoxicilline-clavulaanzuur wordt behouden voor gecompliceerde infecties met weefselinvasie. Er wordt een lichte, statistisch niet-significante, daling gevonden van de gevoeligheid, met 96% in 2015 (5) tot 92,5% op heden. Dit geldt echter voor het systemische breekpunt van amoxicilline-clavulaanzuur. Alwaar er in de voorgaande studie ook urinaire breekpunten werden besproken, gebeurde dit niet in de huidige studie.

De rol van pivmecillinam als eerstelijnstherapie werd ook onderzocht. Het is beschikbaar op de Belgische markt sinds november 2020, maar zijn plaats werd nog niet bepaald door BAPCOC (23). De indicatie is een niet-gecompliceerde acute cystitis bij volwassenen en wordt reeds in andere Europese, voornamelijk Scandinavische landen, gebruikt als empirische behandeling. Voor pivmecillinam vonden we bij *E. coli* een gevoeligheid van 95,3%. Ook bij de NoRADS-studie bleek het resistentiecijfer laag te zijn (4,1%) (21). Ook vonden we geen verschil in gevoeligheid van *E. coli* tussen pre- en postmenopauzale vrouwen.
In de huidige studie werd pivmecillinam niet voorgeschreven als empirische behandeling. Het product is nog maar pas beschikbaar en het staat nog niet beschreven in de huidige richtlijnen, noch in de BAPCOC. Hierdoor is het nog niet gekend bij de huisartsen. Ook de hogere kostprijs kan hier een rol in spelen. Een behandeling met pivmecillinam is duurder dan een behandeling met nitrofurantoïne of fosfomycine (23).
Onze resultaten sluiten aan bij een eerdere studie (26) waaruit blijkt dat pivmecillinam een uitstekende kandidaat is voor de empirische behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties, indien beschikbaar, gezien zijn lage resistentie, bewezen werkzaamheid en gunstig bijwerkingsprofiel. Momenteel zijn er goedkopere alternatieven zoals nitrofurantoïne of fosfomycine, die ook een lager resistentiecijfer hebben, waardoor zij waarschijnlijk nog steeds respectievelijk eerste- en tweede keuze middel blijven. Doch kan het een mogelijk alternatief zijn bij hoogbejaarden met nierinsufficiëntie, waar TMP de huidige eerste keuze is (23).

Uit onze studie blijkt dat huisartsen nitrofurantoïne (79,2%) het meest voorschrijven bij ongecompliceerde urineweginfecties, gevolgd door fosfomycine (17,3%). Een kleine minderheid (3%) schreef als empirische therapie ciprofloxacine voor. Eénmaal werd TMP voorgeschreven. Dit komt overeen met de consensus van de Belgische en Nederlandse richtlijnen om nitrofurantoïne als eerste keuze te behouden en fosfomycine als alternatief. Ondanks dat fosfomycine duidelijk tweede keuze is, werd het relatief vaak voorgeschreven. Een mogelijke verklaring hiervoor is de eenmalige dosering, wat het erg gebruiksvriendelijk maakt. Dat TMP in België enkel magistraal te verkrijgen is, kan drempelverhogend werken en verklaren waarom het slechts eenmalig werd voorgeschreven.

Bij de 8 vrouwen die ciprofloxacine voorgeschreven kregen, werd (naast de aanwezigheid van pollakisurie en/of dysurie en/of urgency) eenmaal een temperatuur hoger dan 37,5°C, tweemaal flankpijn en eenmaal zowel een temperatuur hoger dan 37.5°C en flankpijn vermeld.

Opvallend is dat bij drie stalen geen andere klachten werden beschreven, en toch werd gestart met ciprofloxacine.

Bij selectie van de 7 vrouwen met flankpijn als bijkomende klacht, werd driemaal gekozen voor een behandeling met ciprofloxacine. De overige vrouwen kregen nitrofurantoïne of fosfomycine. Hieruit zou men kunnen concluderen dat flankpijn op zich (ongeacht de temperatuur) al voor de helft van de 7 artsen een reden was om meteen ciprofloxacine voor te schrijven. Gezien de beperkte data, lijkt dit voorbarig. Andere (ongekende) factoren kunnen namelijk ook een rol gespeeld hebben bij deze keuze. We kunnen wel stellen dat flankpijn zonder koorts een reden kan zijn om het verloop als gecompliceerd in te schatten, waardoor er sneller wordt opgestart met een chinolone.

Bij het opstarten van nitrofurantoïne werd meestal een behandelingsduur van 5 dagen voorgeschreven (79,7%), dit is de vooropgestelde behandelingsduur bij vrouwen zonder verhoogd risico zoals die beschreven staat in de BAPCOC (23). Opvallend is dat 3 huisartsen een behandelingsduur van 10 dagen verkozen, ongeacht dit in geen enkele richtlijn wordt beschreven. Een duidelijke oorzaak hiervoor konden we niet weerhouden.

De gegevens werden voornamelijk verzameld in de regio rondom Gent, Oost-Vlaanderen en dit is ook vergelijkbaar met de voorgaande studie. We dienen terughoudend te zijn bij het doortrekken van onze conclusies naar de rest van België. Verder onderzoek binnen de andere regio's van België kan ons onderzoek bevestigen. De betrokken huisartsen waren voornamelijk werkzaam in opleidingspraktijken. Dit kan als gevolg hebben dat deze praktijken terughoudender zijn bij het voorschrijven van antibiotica. Het is eerder onwaarschijnlijk dat dit leidt tot bias gezien er in de vorige studies dezelfde of gelijkaardige praktijken werden gerekruteerd.

## 5. Conclusie

De voorbije 25 jaar zijn de bacteriële verwekkers van ongecompliceerde urineweginfecties bij vrouwen in de eerste lijn in Vlaanderen zeer stabiel gebleven. *E. coli* is de meest voorkomende uropathogeen, gevolgd door *S. saprophyticus*, een uropathogeen die voornamelijk bij jonge premenopauzale vrouwen voorkomt. Er werd geen klinisch significante verandering gevonden in de antibacteriële gevoeligheid van *E. coli*, vergeleken met de studie in 2015 (5).

Nitrofurantoïne blijft de eerste keuze empirische behandeling, met fosfomycine als alternatief. De rol van TMP blijft afhankelijk van de regionale resistentiecijfers. Voor het eerst hebben we kunnen aantonen dat pivmecillinam ook een waardig alternatief kan zijn in Vlaanderen. Onze resultaten tonen aan dat de huidige richtlijnen geldig zijn voor zowel pre- als postmenopauzale vrouwen. Er werd ook aangetoond dat het voorschrijfgedrag van Vlaamse huisartsen voor ongecompliceerde urineweginfecties bij vrouwen conform de Belgische richtlijnen is. Opvallend is dat de bijkomende klacht flankpijn (ongeacht de aanwezigheid van koorts) aanleiding zou kunnen geven om sneller te starten met een chinolone, maar gezien de beperkte data is verder onderzoek aangewezen.

# 6. Referentielijst


1. Heytens S, Delvaux N, Christiaens T, De Sutter A. Richtlijn Cystitis bij de vrouw [Internet]. Domusmedica.be. 2016 Available from: https://www.domusmedica.be/sites/default/files/Richtlijn%20Cystitis%20bij%20de%20vrouw_0.pdf
2. Colgan R, Williams M. Diagnosis and treatment of acute uncomplicated cystitis. Am Fam Physician. 2011 Oct 1;84(7):771-6. PMID: 22010614.
3. Bouma M, Geerlings S, Klinkhamer S, Knottnerus B, Platteel T, Reuland E et al. NHG-Standaard Urineweginfecties [Internet]. richtlijnen.nhg.org. 2020. Available from: https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/urineweginfecties#volledige-tekst
4. Kass EH. Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract: With observations on the use of methionine as a urinary antiseptic. AMA Arch Intern Med 1957;100(5):709-14.
5. Heytens S, Boelens J, Claeys G, DeSutter A, Christiaens T. Uropathogen distribution and antimicrobial susceptibility in uncomplicated cystitis in Belgium, a high antibiotics prescribing country: 20-year surveillance. European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2017;36(1):105-13
6. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings S, Köves B et al. EAU Guidelines on Urological Infections [Internet]. Uroweb.org. 2021. Available from: https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2021.pdf
7. Jorgensen JH, Ferraro MJ, Antimicrobial Susceptibility Testing: A Review of General Principles and Contemporary Practices. Clin Infect Dis. 2009 Dec 1;49(11):1749-55.
8. Hiegand I, Hilpert K, Hancock REW, Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. Nat Protoc. 2008;3(2):163-75
9. Hirsch EB, Raux BR, Zucchi BC, Activity of fosfomycin and comparison of several susceptibility testing methods against contemporary urine isolates. Int J Antimicrob Agents. 2015 Dec;46(6):642-7
10. Baker CN, Stocker SA, Culver DM, Thornsberry C. Comparison of the E-test to agar dilution, broth microdilution, and agar diffusion susceptibility testing techniques by using a special challenge set of bacteria. J Clin Microbiol 1991; 29:533–8.
11. Mishra KK, Srivastava S, Garg A et al. Antibiotic susceptibility of Helicobacter pylori clinical isolates: comparative evaluation of disk-diffusion and E-test methods. Curr Microbiol. 2006 Oct;53(4):329-34.
12. Lo-Ten-Foe JR, De Smet AMGA, Diederen BMW, et al. Comparative evaluation of the VITEK 2, disk diffusion, etest, broth microdilution, and agar dilution susceptibility testing methods for colistin in clinical isolates, including heteroresistant Enterobacter cloacae and Acinetobacter baumannii strains. AntiMimicrob Agents Chemother. 2007 Oct;51(10):3726-30.
13. Kahlmeter G, The 2014 Garrod Lecture: EUCAST – are we heading towards international agreement? J Antimicrob Chemother. 2015; 70: 2427 –2439

14. Süzük S, Kaşkatepe B, Avciküçük H et al. The comparison of antibiotic susceptibilities of uropathogenic Escherichia coli isolates in transition from CLSI to EUCAST, Mikrobiyol Bul. 2015 Oct;49(4):494-501.
15. Christiaens TH, Heytens S, Verschraegen G, De Meyere M, De Maeseneer J. Which bacteria are found in Belgian women with uncomplicated urinary tract infections in primary health care, and what is their susceptibility pattern anno 95–96? Acta Clin Belg. 1998;53:184–188
16. De Backer, Christiaens T, Heytens S, De Sutter A, Stobberingh EE, Verschraegen G. Evolution of bacterial susceptibility pattern of Escherichia coli in uncomplicated urinary tract infections in a country with high antibiotic consumption: a comparison of two surveys with a 10 year interval. J Antimicrob Chemother. 2008;62:364–368
17. Schito GC, Naber KG, Botto H et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agent . 2009 Nov;34(5):407-13
18. Van Driel AA, Notermans DW, Meima A, Mulder M, Donker GA, Stobberingh EE, Verbon A. Antibiotic resistance of Escherichia coli isolated from uncomplicated UTI in general practice patients over a 10-year period. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2019;38:2151–2158.
19. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremont A (2013) Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β-lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. Clin Microbiol Rev 26(4):744–758
20. Reuland EA, Al Naiemi N, Kaiser AM, Heck M, Kluytmans JA, Savelkoul PH et al (2016) Prevalence and risk factors for carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Amsterdam. J Antimicrob Chemother 71:1076–1082
21. Ny S, Edquist P, Dumpis U, Gröndahl-Yli-Hannuksela K, Hermes J, Kling A-M, et al. Antimicrobial resistance of Escherichia coli isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia. J Glob Antimicrob Resist. 2019;17:25–34.
22. Christiaens T, Callewaert L, De Sutter A, Van Royen P. WVVH-Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Cystitis bij de vrouw. Huisarts Nu 2000;(29):282-–97
23. BCFI. 2022. [online] Available at: <https://www.bcfi.be/nl>.
24. Gupta K, Hooton T, Naber K, et al. International Clinical Practice Guideline for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonefritis in women: a 2010 update by the infectious diseases society of America and the European society for microbiology and infectious diseases. Clinical Infectious Diseases 2011;52(5):e103-e20
25. Jansåker F, Frimodt-Møller N, Bjerrum L, Dahl Knudsen J. The efficacy of pivmecillinam: 3 days or 5 days t.i.d against community acquired uncomplicated lower urinary tract infections—a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial study protocol. BMC Infect Dis. 2016;16:727.
26. Graninger W. Pivmecillinam - Therapy of choice for lower urinary tract infection. Int J Antimicrob Agents. 2003;22(Suppl 2):73–78.
27. Heytens S, Van den Abeele A, Nuytten H, Claeys G, Christiaens T, De Sutter A. Can laboratory data be used for surveillance of uropathogen susceptibility in cystitis in primary care women? Unpublished result.

28. Aidian, Uricult Tests [Internet]. Available from https://www.aidian.eu/uploads/COM-Documents-and-materials/Uricult/IFUs/132203-34_Uricult_IFU.pdf,[Accessed 8 maart 2022]
29. Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV). Farmaceutische kerngetallen (2014) An annual overview of the antibiotic prescriptions in DDD (defined daily doses) of general practitioners, specialists and dentists from 2005 up to 2014. Available online at: https://www.riziv.fgov.be/nl/statistieken/geneesmiddel/Paginas/statistieken-geneesmiddelen-farmanet-01.aspx
30. Farmacotherapeutisch Kompas. Nitrofurantoine [Internet]. Available online at : https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/n/nitrofurantoine#eigenschappen
31. Uptodate. Nitrofurantoin: Drug information. Available online at : https://www.uptodate.com/contents/search?search=nitrofurantoin%20resistance&source=MISSPELL&searchType=PLAIN_TEXT&sp=0&searchOffset=1

# 7. Bijlagen

## 7.1 Bijlage 1: Informatie- en toestemmingsformulier

**Informatiebrief voor de deelnemers**

**Titel van de studie:**

**Welke bacteriën worden geïsoleerd bij vrouwen met een ongecompliceerde urineweg infectie in de eerste lijn en wat is hun resistentieprofiel?**

**Officiële titel van de studie:**

**Kunnen geselecteerde labo data gebruikt worden als surveillance voor de antibiotica gevoeligheid van uropathogenen bij vrouwen in de eerste lijn? Een vergelijking van de resultaten van een observationele studie met de gegevens van geselecteerde urinestalen afkomstig van microbiologische laboratoria.**

Beste,

U wordt uitgenodigd om deel te nemen aan een studie. Neem, voor u beslist deel te nemen aan deze studie, voldoende tijd om deze informatiebrief aandachtig te lezen en dit te bespreken met de arts-onderzoeker of zijn/haar vertegenwoordiger. Neem ook de tijd om vragen te stellen indien er onduidelijkheden zijn of indien u bijkomende informatie wenst. Dit proces wordt 'informed consent' of 'geïnformeerde toestemming' genoemd. Eens u beslist heeft om deel te nemen aan de studie zal men u vragen om het toestemmingsformulier achteraan te ondertekenen.

**1. Beschrijving en doel van de studie**

U kwam bij uw huisarts met klachten die kunnen wijzen op een blaasontsteking. Indien u beslist om deel te nemen, dan zal uw huisarts u vragen om te plassen in een potje. Uw huisarts zal een dipslide dompelen in uw urinestaal en opsturen naar het microbiologisch laboratorium van het Universitair Ziekenhuis Gent om een kweek van bacteriën te laten uitvoeren. Een urinekweek wordt niet altijd gedaan bij de aanpak van een blaasontsteking. Hier wordt de kweek enkel gedaan in het kader van het onderzoek. Uw huisarts kan evenwel de code noteren in het dossier van de patiënt in geval het in de toekomst nuttig zou zijn om de resultaten te kennen. De huisarts kan dan bellen naar Dr. Heytens Stefan.

Na analyse van uw urine in het laboratorium van het UZ Gent wordt de dipslide vernietigd. Deze procedure wordt beschreven in een document voor de project-specifieke biobank met naam “Cystitis huisartsen 2020-2021”. De medisch beheerder is Prof Dr Devreese Katrien, diensthoofd laboratorium klinische chemie en hematologie van het UZ Gent (tel: 09/332.63.10).

Er zullen administratieve en medische gegevens worden genoteerd en die worden mee opgestuurd met de dipslide. De administratieve gegevens betreffen uw geboortedatum en de datum waarop u uw huisarts hebt geconsulteerd en in een potje heeft geplast. De medische gegevens zijn: de klachten waarmee u bij uw huisarts komt, de duur van die klachten, en indien een antibioticum nodig is, de naam van het antibioticum en hoelang u dit volgens de huisarts dient te nemen. Er zal aan uw huisarts ook gevraagd worden te noteren of u de voorbije maanden één of meerdere infecties hebt gehad waarvoor aan u een antibioticum werd voorgeschreven. Tenslotte wordt aan uw huisarts gevraagd om te noteren of u gedurende het laatste jaar 3 of meer episoden hebt gehad van klachten van een blaasontsteking

Indien u koorts heeft boven de 38°C is het mogelijk dat uw huisarts bijkomend ook een urinestaal opstuurt naar het labo. Dit urineonderzoek maakt geen deel uit van de studie en de resultaten daarvan zullen ook niet opgenomen worden in het gegevensbestand van de studie.

Behalve de vragen die aan u gesteld zullen worden en het afleveren van een urinestaal aan uw huisarts tijdens deze consultatie, hoeft u verder voor deze studie niets meer te doen.

De dienst huisartsgeneeskunde van de vakgroep volksgezondheid en eerstelijnsgeneeskunde voert een onderzoek uit naar de bacteriën die een blaasontsteking uitlokken. We willen namelijk weten welke microben verantwoordelijk zijn voor een blaasontsteking en aan welke antibiotica ze gevoelig of weerstandig (=resistent) zijn. Zo wordt het duidelijk of we als arts nog steeds de gangbare antibiotica kunnen gebruiken bij een blaasinfectie. Dit kan huisartsen in de toekomst helpen om een blaasontsteking gerichter te behandelen.

Het onderzoek van de urine behoort dus niet tot de gangbare medische handelingen die u normaal in het kader van een blaasontsteking zou ondergaan. Uw huisarts kan u perfect behandelen zonder deze onderzoeken uit te voeren.

De afname van een urinestaal gebeurt hier louter in het kader van de studie.

Deze studie werd vooraf goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan het Universitair Ziekenhuis van Gent en de Universiteit Gent. De studie wordt uitgevoerd volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan klinische studies.

De opdrachtgever van deze studie is de Universiteit Gent. De verzameling van gegevens wordt uitgevoerd onder supervisie van Prof. Dr. An De Sutter. Studenten huisartsgeneeskunde van de vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnsgeneeskunde zullen deel uitmaken van het onderzoeksteam.

## 2. Toestemming en weigering

De deelname aan deze studie is volledig vrijwillig. U kunt weigeren om deel te nemen of een urinestaal af te staan, zonder dat u hiervoor een reden moet opgeven en zonder dat dit op enige wijze een invloed zal hebben op uw behandeling of de verdere relatie met de onderzoeker of de behandelende arts. Dit zal ook geen negatieve invloed hebben op de kwaliteit van de zorgen en uw verdere opvolging.

## 3. Voordelen

Deelname aan deze studie brengt voor u waarschijnlijk geen medisch of ander voordeel met zich mee. De verkregen resultaten kunnen echter leiden tot nieuwe en meer efficiënte methodes voor de behandeling van blaasontstekingen.

## 4. Kosten

Uw deelname aan deze studie brengt geen extra kosten mee voor u, maar biedt ook geen financieel voordeel.

## 5. Vertrouwelijkheid

In overeenstemming met de Belgische wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt, de Algemene Verordening Gegevensbescherming (of GDPR) (EU) 2016/679 van 27 april 2016 (die sinds 25 mei 2018 in voege is) en de Belgische wet van 30 juli 2018, betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens en betreffende het vrije verkeer van die gegevens, zal uw persoonlijke levenssfeer worden gerespecteerd en kan u toegang krijgen tot de verzamelde gegevens. Elk onjuist gegeven kan op uw verzoek verbeterd worden.

Uw toestemming om deel te nemen aan de studie betekent dat we gegevens van u verwerken voor het doel van de klinische studie. Deze verwerking van gegevens is wettelijk voorzien op basis van artikel 6, § 1, (b), (e) of (f) en artikel 9, § 2(j) van de Algemene Verordening Gegevensbescherming.

Alle informatie die tijdens deze studie verzameld wordt zal gepseudonimiseerd worden (hierbij kan men uw gegevens nog terug koppelen naar uw persoonlijk dossier d.m.v. een code). De sleutel tot deze codes zal enkel toegankelijk zijn voor de behandelende arts of de door hem/haar aangestelde vervanger. Enkel de gepseudonimiseerde gegevens zullen gebruikt worden voor analyse van de gegevens en in alle documentatie, rapporten of publicaties (in medische tijdschriften of congressen) over de studie. Vertrouwelijkheid van uw gegevens wordt dus steeds gegarandeerd. Zowel persoonlijke gegevens als gegevens aangaande uw gezondheid zullen verwerkt en bewaard worden gedurende minstens 30 jaar. De verwerkingsverantwoordelijke van de gegevens is de hoofdonderzoeker, Prof. Dr. An De Sutter. Haar onderzoeksteam zal toegang krijgen tot uw persoonsgegevens.

Gegevens uit het patiëntendossier worden verwerkt in het kader van de verbeteringsprocessen van de organisatie en de gezondheidszorg in het algemeen.

De Data Protection Officer kan u desgewenst meer informatie verschaffen over de bescherming van uw persoonsgegevens.

Contactgegevens: Hanne Elsen, privacy@ugent.be

Vertegenwoordigers van de opdrachtgever, auditoren, de Commissie voor Medische Ethiek en de bevoegde overheden, allen gebonden door het beroepsgeheim, hebben rechtstreeks toegang tot uw medische dossiers om de procedures van de studie en/of de gegevens te controleren, zonder de vertrouwelijkheid te schenden. Dit kan enkel binnen de grenzen die door de betreffende wetten zijn toegestaan. Door het toestemmingsformulier, na voorafgaande uitleg, te ondertekenen, stemt u in met deze toegang.

De Belgische toezichthoudende instantie die verantwoordelijk is voor het handhaven van de wetgeving inzake gegevensbescherming is bereikbaar via onderstaande contactgegevens:

Gegevensbeschermingsautoriteit (GBA)
Drukpersstraat 35 – 1000 Brussel
Tel. +32 2 274 48 00
e-mail: contact@apd-gba.be
Website: www.gegevensbeschermingsautoriteit.be

## 6. Verzekering

De opdrachtgever voorziet in een vergoeding en/of medische behandeling in het geval van schade en/of letsel ten gevolge van deelname aan deze klinische studie. Voor dit doeleinde is een verzekering afgesloten met foutloze aansprakelijkheid conform de wet inzake experimenten op de menselijke persoon van 7 mei 2004 (Allianz Global Corporate & Specialty; Uitbreidingstraat 86, 2600 Berchem; Tel: +32 33 04 16 00; polisnummer BEL000862).

## 7. Tot wie kunt u zich zichten in het geval van problemen of indien u vragen heeft?

Indien u aanvullende informatie wenst over de studie of over uw rechten en plichten, kunt u in de loop van de studie op elk ogenblik contact opnemen met de arts-onderzoeker of een medewerker van zijn of haar team.

Naam: Dr Heytens Stefan

Adres: Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg

UZ Campus gebouw 6K3

C Heymanslaan 10

9000 Gent

Telnr.: 0475/39.58.43

Aankruisen door de deelnemer indien akkoord

| | |
|---|---|
| Ik heb het document “Informatiebrief voor de deelnemers” pagina 1 tot en met 4 gelezen en begrepen en ik heb er een kopij van gekregen. Ik heb uitleg gekregen over de aard, het doel en de duur van de studie en over wat men van mij verwacht. | |
| Ik stem ermee in om deel te nemen aan deze studie. | |
| Ik begrijp dat deelname aan de studie vrijwillig is en dat ik mij op elk ogenblik uit de studie mag terugtrekken zonder een reden voor deze beslissing op te geven en zonder dat dit op enigerlei wijze een invloed zal hebben op mijn verdere behandeling. | |
| Ik ben me ervan bewust dat deze studie werd goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan het UZ Gent en de Universiteit Gent en dat deze studie zal uitgevoerd worden volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki, opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan experimenten. Deze goedkeuring was in geen geval de aanzet om te beslissen om deel te nemen aan deze studie. | |
| Men heeft mij ingelicht dat zowel persoonlijke gegevens als gegevens aangaande mijn gezondheid worden verwerkt en bewaard gedurende minstens 20 jaar. Ik stem hiermee in en ben op de hoogte dat ik recht heb op toegang en op verbetering van deze gegevens. Aangezien deze gegevens verwerkt worden in het kader van medisch-wetenschappelijke doeleinden, begrijp ik dat de toegang tot mijn gegevens kan uitgesteld worden tot na beëindiging van het onderzoek. Indien ik toegang wil tot mijn gegevens, zal ik mij richten tot de arts-onderzoeker die verantwoordelijk is voor de verwerking ervan. | |
| | |

| Naam en voornaam van de deelnemer | Handtekening | Datum |
|---|---|---|
| Naam en voornaam van de arts-onderzoeker* | Handtekening | Datum |

2 kopieën dienen te worden vervolledigd. Het origineel wordt door de onderzoeker bewaard in het ziekenhuis gedurende 30 jaar, de kopie wordt aan de deelnemer gegeven.

* Aankruisen door de onderzoeker indien akkoord

| | |
|---|---|
| Ik verklaar de benodigde informatie inzake deze studie (de aard, het doel, en de te voorziene effecten) mondeling te hebben verstrekt evenals een exemplaar van het informatiedocument aan de deelnemer te hebben verstrekt. | |
| Ik bevestig dat geen enkele druk op de deelnemer is uitgeoefend om hem/haar te doen toestemmen tot deelname aan de studie en ik ben bereid om op alle eventuele bijkomende vragen te antwoorden. | |

## 7.2 Bijlage 2: Gegevensblad

***CYSTITIS STUDIE 2020-2021***

---

**GEGEVENSBLAD**

CODE:

GELIEVE ONDERSTAANDE VRAGEN IN TE VULLEN EN MEE TE STUREN IN DE OMSLAG

**Datum:**

**Geboortedatum:**

**Aanmeldingsklacht:** **dysurie – urgency – pollakisurie**

(omcirkel elk symptoom dat past)

**Koorts?** **Ja / Neen** **(**vermeld door patiënt of meting door arts)

**Hoogte van de koorts** **……. (door de arts gemeten)**

**Andere klachten?** **Ja / neen** (omcirkel wat juist is)

**Welke? : ……..**

**Hoeveel dagen al klachten: …….**

**Welk antibioticum/antisepticum schrijft u <u>NU</u> voor? ……**

**En hoe lang? …….**

---

**Heeft uw patiënte een infectie doorgemaakt DE VOORBIJE 6 MAAND waarvoor u antibiotica/antiseptica hebt voorgeschreven:**

**ja / neen**

| **Welke antibiotica?** | **Begindatum van het respectievelijke antibioticum** |
|---|---|
| **…….** | **……..** |

**Heeft uw patiënte 3 of meer perioden van (klachten van) cystitis gehad gedurende het laatste jaar:**
**ja / neen**

## 7.3 Bijlage 3: Ethisch Comité

Afz.: Commissie voor Medische Ethiek

Prof. dr. An De Sutter
VG Volksgezondheid en Eerstelijnszorg - GE39
ALHIER

| contact | telefoon | e-mail | |
|---|---|---|---|
| Commissie voor medische Ethiek | +32 (0)9 332 41 81 | Ethisch.comite@uzgent.be | |
| **Ons kenmerk** | **Uw kenmerk** | **datum** | **pagina** |
| BC-07306 E04 | NVT | 12/06/2020 | 1/2 |

**Betreft** : Advies voor monocentrische studie met als titel:

"Titel hoofdstudie: "Kunnen geselecteerde labo data gebruikt worden als surveillance voor de antibiotica gevoeligheid van uropathogenen bij vrouwen in de eerste lijn? Een vergelijking van de resultaten van een observationele studie met de gegevens van geselecteerde urinestaal"
Titel thesis: Welke bacteriën worden geïsoleerd bij vrouwen met een ongecompliceerde urineweg infectie in de eerste lijn en wat is hun resistentieprofiel? (Scriptie Laura Vandevelde)
**B.U.N.: B6702020000351**
**Fase (Phase):** NVT

* Begeleidende brief dd. 2/3/2020
* Adviesaanvraagformulier dd. 02/03/2020 (volledig ontvangen dd. 10/03/2020
* Informatie en waarschuwingsnota ondertekend door Laura Vandevelde op 24/02/2020.
* Alle goedgekeurde documenten voor dossier BC-07306

**Advies werd gevraagd door:** prof. dr. An De Sutter

**BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD. ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 12/06/2020 INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART VOOR 12/06/2021, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT TERUG INGEDIEND WORDEN.**
**Vooraleer het onderzoek te starten dient contact te worden genomen met HIRUZ CTU (09/332 05 00).**

**THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE.A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 12/06/2020 IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 12/06/2021, THIS ADVICE WILL BE NO LONGER VALID AND THE PROJECT MUST BE RESUBMITTED.**
**Before initiating the study, please contact HIRUZ CTU (09/332 05 00).**

**DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITE VAN 16/06/2020.**
**THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 16/06/2020.**

*° Het Ethisch Comité werkt volgens 'ICH Good Clinical Practice' - regels*
*° Het Ethisch Comité beklemtoont dat een gunstig advies niet betekent dat het Comité de verantwoordelijkheid voor het onderzoek op zich neemt. Bovendien dient U er over te waken dat Uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.*
*° In het kader van 'Good Clinical Practice' moet de mogelijkheid bestaan dat het farmaceutisch bedrijf en de autoriteiten inzage krijgen van de originele data. In dit verband dienen de onderzoekers erover te waken dat dit gebeurt zonder schending van de privacy van de proefpersonen.*
*° Het Ethisch Comité benadrukt dat het de promotor is die garant dient te staan voor de conformiteit van de anderstalige informatie- en toestemmingsformulieren met de nederlandstalige documenten.*
*° Geen enkele onderzoeker betrokken bij deze studie is lid van het Ethisch Comité.*
*° Alle leden van het Ethisch Comité hebben dit project beoordeeld. (De ledenlijst is bijgevoegd)*
*° The Ethics Committee is organized and operates according to the 'ICH Good Clinical Practice' rules.*
*° The Ethics Committee stresses that approval of a study does not mean that the Committee accepts responsibility for it. Moreover, please keep in mind that your opinion as investigator is presented in the publications, reports to the government, etc., that are a result of this research.*


ALGEMENE DIRECTIE
Commissie voor Medische Ethiek

VOORZITTER:
Prof.dr. P. Deron

SECRETARIS
Prof.dr. R. Peleman

STAFMEDEWERKER
Muriel Fouquet
T +32(09) 332 33 36
Sara De Smet
T +32(09) 332 68 55
Sabine Van de Moortele
T +32(09) 332 68 54

SECRETARIAAT
Sebastian Callewaert
T +32(09) 332 41 81
Marieke De Meyer
T +32(09) 332 05 06
Charlotte De Wolf
T +32(09) 332 22 66
Sandra De Paepe
T +32(09) 332 26 86
Ann Haenebalcke
T +32(09) 332 22 66

INGANG 75
ROUTE 7522

* *In the framework of 'Good Clinical Practice', the pharmaceutical company and the authorities have the right to inspect the original data. The investigators have to assure that the privacy of the subjects is respected.*
* *The Ethics Committee stresses that it is the responsibility of the promotor to guarantee the conformity of the non-dutch informed consent forms with the dutch documents.*
* *None of the investigators involved in this study is a member of the Ethics Committee.*
* *All members of the Ethics Committee have reviewed this project. (The list of the members is enclosed)*

**Namens het Ethisch Comité / On behalf of the Ethics Committee**

**Prof. dr. P. Deron**
**Voorzitter / Chairman**

CC: UZ Gent – HIRUZ CTU
FAGG - Research & Development; Victor Hortaplein 40, postbus 40 1060 Brussel

**Ledenlijst 2019-2023:**

| | |
|---|---|
| Voorzitter: | Prof.dr. P. DERON (UZG – chirurg, ♂) |
| Secretaris: | Prof.dr. R. PELEMAN (UZG –internist, ♂) |
| Leden: | Prof.dr. mr. T. BALTHAZAR (UG - jurist, ♂) |
| | Dhr. K. BENHADDOU (menswetenschapper, ♂) |
| | Prof.dr. W. CEELEN (UZG – chirurg, ♂) |
| | Prof.dr. J. DECRUYENAERE (UZG – internist, ♂) |
| | Dhr. C. DEMEESTERE (UZG – verpleegkundige, lic. Medisch sociale wetenschappen, ♂) |
| | Prof. dr. K. DHONDT (UZG – (kinder)psychiater, ♀) |
| | Prof.dr. D. DE BACQUER (UG - statisticus, ♂) |
| | Dr. K. DE GROOTE (UZG – kindercardioloog, ♀) |
| | Prof.dr. M. De MUYNCK (UZG – fysiotherapeute, ♀) |
| | Dhr. G. DE SMET (UZG – verpleegkundige, - lic. Medisch sociale wetenschappen ♂) |
| | Mevr. M. FOUQUET (UZG – verpleegkundige, ♀) |
| | Dr. L. GOOSSENS (UZG – neonatoloog, ♀) |
| | Dr. S. JANSSENS (UZG – geneticus, ♀) |
| | Mevr. K. KINT (UZG – apotheker, ♀) |
| | Prof.dr. F. MORTIER (UG – moraalfilosoof, ♂) |
| | Prof.dr. W. NOTEBAERT (UG – psycholoog, ♂) |
| | Dr. N. PETERS (UZG – fertiliteitsarts, ♀) |
| | Prof.dr. R. PIERS (UZG - geriater, ♀) |
| | Prof.dr. R. RUBENS (UZG – endocrinoloog, ♂) |
| | Prof.dr. P. SCHELSTRAETE (UZG – kinderpneumoloog/infectioloog, ♀) |
| | Prof.dr. S. STERCKX (moraalfilosoof, ♀) |
| | Mevr. C. VANCAENEGHEM (patiëntvertegenwoordiger) |
| | Dhr. B. VANDERHAEGEN (UZG - moraaltheoloog, ♂) |
| | Prof.dr. W. VAN BIESEN (UZG – nefroloog, ♂) |
| | Dr. J. VAN ELSEN (huisarts, ♂) |
| | Dr. G. VAN LANCKER (UZG – klinisch farmacoloog, ♀) |
| | Prof.dr. K. VAN LIERDE (UG – logopediste, ♀) |
| | Prof.dr. H. VERSTRAELEN (UZG – gynaecoloog, ♂) |

UZ GENT
UNIVERSITEIT GENT
Universitair Ziekenhuis Gent
C. Heymanslaan 10 | B 9000 Gent
www.uzgent.be

## 7.4 Bijlage 4: Goedgekeurd protocol

**PROTOCOL**

**1)TIJDSLIJN**

| TIJDSLIJN | ITEM | WIE | -/OK |
|---|---|---|---|
| 28/2 | EC ingediend<br>Lijst artsen<br>lijst labo's<br>Budget<br>Microbiologie UZ Gent, bestelt dipslides | Stefan<br>Stefan<br>Stefan<br>Stefan<br>stefan | -<br>-<br>ok<br>ok<br>ok |
| Maart 2020 | Informeren huisartsen **(mail)** + vraag deelname **(tel)**<br>Informeren labo **(mail)** + vraag deelname **(tel)**<br>Post intern UZ contacteren<br>Contract Bpost "maxirespons"<br>Logistiek<br>• Enveloppes: nog bijbestellen (als post fiat geeft)<br>• Gekleurd papier: aankoop<br>• Etiketten: 3 soorten: aankoop<br>• Dozen: aankoop<br><br>Samenstellen pakketten: 200<br>• Etiketten afdrukken<br>• Afdrukken documenten (13 pp)<br>• Etiketten op dipslide en enveloppe<br>• Informatieblad p 11: coderen (stempel<br>• Papieren en dipslide in enveloppe | HAIO<br>HAIO<br>Stefan<br>Stefan<br><br>Stefan<br><br>Stefan<br>Stefan<br>Stefan<br><br>Stefan<br>Stefan<br>HAIO<br>HAIO<br>HAIO | -<br>-<br>ok<br>-<br><br>-<br><br>-<br>-<br>-<br><br>-<br>-<br>-<br>-<br>- |
| April- mei 2020 | Rekrutering huisartsen:<br>• investigator meeting / practice visit*<br>Rekrutering laboratoria<br>• bezoek aan labo's met uitleg<br>• afspraken met wanneer leveren data<br>  ○ data 1/7/2019-30-6-2020<br>  ○ belangrijk: ruwe data en gefilterde | <br>HAIO<br><br>HAIO<br>HAIO | |
| Juni 2020 | rond brengen pakketten huisartsen<br>(als nog nodig want al pakketten meegegeven bij *)<br>1 doos van 5 pakketten per arts;<br>groepspraktijk max 3 dozen | HAIO | |
| 1/7/2020 | **START: FPI** | HA | |
| Jul-aug 2020 | Labo analyse jaar 1/7/2019 - 30-6-2020<br>• ruwe data vs gefilterde data<br>• analyse | HAIO<br>HAIO<br>HAIO | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | ○ proces data extractie<br>○ werking/problemen filter | | |
| 1/7/2020 – 30/6/2021 | Wekelijks controle op microbiologie UZ binnen gekomen stalen.<br>Als 3de staal van 1 arts binnen is:<br>nieuwe doos brengen | Stefan<br><br>Stefan<br>HAIO | |
| 30/6/2021 | **STOP: LPI** | HA | |
| Jul-aug 2021 | Labo analyse 1/7/2020 – 30/6/2021 | HAIO/S | |
| 31/8/2021 | DBL: Database cystitis studie volledig<br>Database labo resultaten volledig | HAIO/S<br>HAIO/S | |
| Sept-nov 2021 | Analyse data cystitis studie (resistentieprofielen)<br>Analyse labo data: ruwe vs gefilterde | HAIO/S<br>HAIO/S | |
| | Vergelijking analyse cystitis studie en labo studie | HAIO/S | |
| Dec 2021 – April 2022 | Schrijven MANAMA | HAIO | |
| 1 mei 2022 | Indienen MANAMA | HAIO | |

**2)DEELNEMENDE ARTSEN**

- Selectie artsen:
  Elke HAIO stelt een lijst op van te contacteren huisartsen/praktijken in de eigen regio. Dit kan met de hulp van de praktijkopleider of via de lok, of huisartsenkring.
- De regio's zijn:
  - Zuid-Oost-Vlaanderen
  - Gent
  - Waasland
  - West-Vlaanderen (rond Brugge en Oostende)

- Artsen mailen + bellen + bezoeken.
- Contactpersoon per praktijk!

- Een proefpakket tonen: eenvoudig protocol:
  Formulier invullen, een dipslide nemen,
  Informed consent laten tekenen en dan alles opsturen.

**3)PAKKETTEN VOOR ARTSEN**

*Samenstelling van 1 pakket*

Alle materiaal wordt met een unieke patiëntencode gemarkeerd.

Code aanbrengen op dipslide via kleefetiket.

Voorgefrankeerde schokbestendige enveloppe (180 x 260 mm) met adres

“STUDIE CYSTITIS HUISARTS”

Op enveloppe dus:

Gegevens voor bpost

Antwoordcode

LABORATORIUM KLINISCHE BIOLOGIE

UZ GENT t.a.v. Prof BOELENS J

STUDIE CYSTITIS

DA-code 853-253-4

9000 Gent

Korte instructie voor laboranten en klinisch biologen ook op enveloppe aan linker zijde

*Juiste boodschap geconfirmeerd door Prof Boelens Jerina*

Instructies labo microbiologie:

Aan 1P8: Niet in GLIMS inbrengen. Direct naar bacterio doorsturen

INHOUD: (groen opsturen in enveloppe; geel: meegeven aan patiënt)

- 1 DIPSLIDE: terugsturen
- INLICHTINGENBLAD p.1
- DOCUMENT “INCLUSIECRITERIA” VOOR ARTS p.2
- INFORMATIEBRIEF EN INFORMED CONSENT VOOR DE DEELNEMERS (p.3-6): mee met patiënt
- INFORMATIEBRIEF EN INFORMED CONSENT VOOR DE DEELNEMERS (p.7-10): terugsturen
- GEGEVENSBLAD PATIENT IN TE VULLEN DOOR ARTS p.11: terugsturen
- PROTOCOL p.12
- GEBRUIKSAANWIJZING DIPSLIDE VOOR DE ARTS

*Praktisch*

Rondbrengen pakketten: iedereen in eigen regio

Rondbrengen indien er tekort aan pakketten is: iedereen in eigen regio

5-10 pakketten per standaard huisartsenpraktijk

hoeveel praktijken 30-35 praktijken

hoeveel huisartsen: +/- 120 huisartsen

*Hoeveel pakketten per arts*

Doos met 5 pakketten, 1 pakket per patiënt (80 dozen nodig) en

1 doos met 5 pakketten per arts. (procedure voorzien indien tekort pakketten dreigt)

⇨ Als derde pakket van een arts binnenkomt, drie (vijf) pakketten terug gaan afgeven.

CENTRAAL BEHEER: wekelijks zal Stefan Heytens langs gaan op microbiologie om te zien wat is binnen gekomen.

Te verwachten vragen

Hebben deelnemende huisartsen er praktisch iets aan? Krijgen zij de uitslag van het urineonderzoek?

NEEN!

Duidelijk zeggen aan deelnemende artsen dat als ze alsnog een sediment of kweek nodig vinden ze het staal midstream (na de dipslide) naar hun regionaal labo moeten sturen in de routine.

**4)KOSTPRIJS**

Detail labo kosten

Materiaal wordt aangekocht via labo microbiologie UZ gent.

Uit te voeren in labo:

- Dipslide: kweek, identificatie en antibiogram

| | Per stuk | Reële kost (300 stalen) | Begroot |
|---|---|---|---|
| Totaal: dipslide en kweek en antibiogram (incl BTW | 9 euro | 2700 euro | 2700 euro |
| | | | |
| **Totaal** | | | **2700 euro** |

Detail niet-labo materiaal

| | Aantal | Prijs per 1 | Kostprijs |
|---|---|---|---|
| Kartonnen dozen (geel of oranje kleur, opvallend) 24 x 32 x 15 cm | 90 | voorraad | 0 |
| Schokbestendige omslagen, groot: 180 x 260 mm | 400 | €18/100 | 72 |
| + portokost (buiten normaal 29 g)<br>• Maxirespons flex | 400 | 1.86 | 744 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| • Easy respons: 2.47 => dan 988 euro | | | |
| Stickers: 0 euro want nog overschot | | | 0 |
| | | | |
| **Totaal bureaumateriaal** | | | **816** |

**Totale kost: 3 516 euro**

## 5)PRAKTISCH VERLOOP BIJ DE HUISARTS

*1) Selectie*

Niet zwangere vrouwen vanaf 18 jaar met dysurie en/of frequency en/of urgency zonder tekenen van een gecompliceerde uwi.

Exclusie:

- Meer dan 7 dagen symptomen
- Koorts ≥ 38°C (axillair)
- Gekende nefrologische of urologische problemen,
- Diabetes of andere immuuncompromitterende ziekten (leukemie), immunosuppressiva
- Frequent uwi: ≥ 3 per jaar gedurende het laatste jaar of uwi in de laatste drie maanden
- Laatste 4 weken ab gehad
- Duidelijk Gynaecologische klachten: abnormaal witverlies, labiale irritatie, intermittente vaginale bloedingen.

*2)Uitleg studie* bijlage

Overlopen uitgebreide informed consent document. Daar staat alles uitvoerig in.

*3)Informed consent* bijlage

Informed consent laten tekenen en in voorgefrankeerde enveloppe steken met adres.

*4)Patiëntenfiche voor arts* bijlage

Patiënt bevragen aan de hand van “patiëntenfiche voor arts” en voorgeschreven AB/AM invullen.

*5)Afname urinestaal*

Vrouw vragen om een midstream urinestaal af te nemen.

Dipslide uitvoeren. Daarvoor kan arts document “uitleg dipslide” gebruiken.

6) *Opsturen patiëntenfiche + informed consent + dipslide*

Naar het labo bacterio UZ Gent

## 6)PRAKTISCH VERLOOP OP LABO MICROBIOLOGIE

Enveloppe “STUDIE CYSTITIS HUISARTS”

- Papieren bijhouden in labokaften met naam studie
- Verder uitwerken dipslide.

## 7)PRAKTISCH VERLOOP OP UNIT HUISARTSGENEESKUNDE

- Controle volledig en correct ingevulde patiëntenfiche arts en patiënt.
  Bij ontbrekende gegevens bellen arts om patiëntenfiche te vervolledigen of te corrigeren.
- Gegevens van patiëntenfiche voor arts en patiëntenfiche voor patiënt inbrengen in SPSS.

## 7.5 Bijlage 5: Plagiaatcontrole

### 7.5.1 Bijlage 5a: Bevestiging indienen plagiaatcontrole

# Digital Receipt

turnitin

This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

| | |
|---|---|
| Submission author: | Laura Vandevelde |
| Assignment title: | Indienen Masterproef |
| Submission title: | Thesis Laura Vandevelde Uropathogenen in de eerste lijn.pdf |
| File name: | Thesis Laura Vandevelde Uropathogenen in de eerste lijn.pdf |
| File size: | 1.15 MB |
| Page count: | 48 |
| Word count: | 14,776 |
| Character count: | 86,872 |
| Submission date: | Sat, April 30 2022 7:51 PM +0200 |
| Paper ID: | oid:3725:114184262 |



**Welke bacteriën worden geïsoleerd bij vrouwen met een ongecompliceerde urineweginfectie in de eerste lijn en wat is hun resistentieprofiel?**

Vandevelde Laura, Universiteit Gent
in samenwerking met De Corte Lien en Rolvoet Jasper

Promotor: Stefan Heytens, Universiteit Gent

Co-promotor: Fatou Traoré, Universiteit Gent

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2021-2022

Copyright © 2022Turnitin, LLC.All rights reserved.

### 7.5.2 Bijlage 5b: Rapport met percentages

turnitin

Thesis Laura Vandevelde Uropathogenen in de eerste lijn.pdf
30 apr. 2022
14776 woorden / 86872 tekens

Laura Vandevelde

# Thesis Laura Vandevelde Uropathogenen in de eerste lijn.pdf

Bronnenoverzicht

**20%**

TOTALE OVEREENKOMST

| | | |
|---|---|---|
| 1 | www.icho-info.be<br>INTERNET | 4% |
| 2 | icho-info.be<br>INTERNET | 3% |
| 3 | libstore.ugent.be<br>INTERNET | 2% |
| 4 | link.springer.com<br>INTERNET | 2% |
| 5 | www.ebp-guidelines.be<br>INTERNET | 2% |
| 6 | richtlijnen.nhg.org<br>INTERNET | <1% |
| 7 | synapse.koreamed.org<br>INTERNET | <1% |
| 8 | 5dok.net<br>INTERNET | <1% |
| 9 | eprints.staffs.ac.uk<br>INTERNET | <1% |
| 10 | hiruz.be<br>INTERNET | <1% |
| 11 | emedicine.medscape.com<br>INTERNET | <1% |
| 12 | www.mdpi.com<br>INTERNET | <1% |
| 13 | www.med-sovet.pro<br>INTERNET | <1% |
| 14 | www.wvvh.be<br>INTERNET | <1% |
| 15 | wjgnet.com<br>INTERNET | <1% |
| 16 | academic.oup.com<br>INTERNET | <1% |

| | | |
|---|---|---|
| 17 | cid.oxfordjournals.org<br>INTERNET | <1% |
| 18 | www.arcjournals.org<br>INTERNET | <1% |
| 19 | www.surgonco.ru<br>INTERNET | <1% |
| 20 | bz.medvestnik.ru<br>INTERNET | <1% |
| 21 | idus.us.es<br>INTERNET | <1% |
| 22 | researchmgt.monash.edu<br>INTERNET | <1% |
| 23 | www.supplementguide.nl<br>INTERNET | <1% |
| 24 | docplayer.nl<br>INTERNET | <1% |
| 25 | www.minerva-ebm.be<br>INTERNET | <1% |
| 26 | test.dovepress.com<br>INTERNET | <1% |
| 27 | www.thieme-connect.com<br>INTERNET | <1% |
| 28 | scripties.umcg.eldoc.ub.rug.nl<br>INTERNET | <1% |
| 29 | www.citethisforme.com<br>INTERNET | <1% |
| 30 | www.zelfmoord1813.be<br>INTERNET | <1% |
| 31 | www.researchgate.net<br>INTERNET | <1% |
| 32 | holtropwestermann.praktijkinfo.nl<br>INTERNET | <1% |
| 33 | www.stomachillness.com<br>INTERNET | <1% |
| 34 | core.ac.uk<br>INTERNET | <1% |
| 35 | lib.ugent.be<br>INTERNET | <1% |
| 36 | www.health.belgium.be<br>INTERNET | <1% |
| 37 | library.wur.nl<br>INTERNET | <1% |
| 38 | www.helpdecoassistent.nl<br>INTERNET | <1% |
| 39 | www.nationaleberoepengids.nl<br>INTERNET | <1% |

| | | |
|---|---|---|
| 40 | www.zuiderzeeland.nl<br>INTERNET | <1% |
| 41 | rd.springer.com<br>INTERNET | <1% |
| 42 | rivm.openrepository.com<br>INTERNET | <1% |
| 43 | www.mediwet.be<br>INTERNET | <1% |
| 44 | www.grensarbeider.nl<br>INTERNET | <1% |
| 45 | www.sciensano.be<br>INTERNET | <1% |
| 46 | www4.lachambre.be<br>INTERNET | <1% |
| 47 | datasets7.antwerpen.be<br>INTERNET | <1% |
| 48 | issuu.com<br>INTERNET | <1% |
| 49 | qmro.qmul.ac.uk<br>INTERNET | <1% |
| 50 | www.baby-vornamen.de<br>INTERNET | <1% |
| 51 | www.ntvg.nl<br>INTERNET | <1% |

Opmerking: Uitsluitingsinstellingen zijn gewijzigd voor dit rapport.

**Uitgesloten zoekbronnen:**

Ingezonden werken

**Uitgesloten van Similarity Report:**

Geen

**Uitgesloten bronnen:**

Geen