KUNNEN GESELECTEERDE LABORATORIA DATA GEBRUIKT WORDEN ALS SURVEILLANCE VOOR DE ANTIBIOTICA GEVOELIGHEID VAN UROPATHOGENEN BIJ VROUWEN IN DE 1e LIJN?

Thys Camille, Thyssen Eline en Veekens Lieselot

Promotor: Heytens Stefan

Co-promotor: Touré Fatou

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.

INHOUDSTAFEL

AFKORTINGENLIJST **1**

I ABSTRACT **2**

II INLEIDING **4**

1 Epidemiologie urineweginfecties in de eerste lijn **4**

1.1 Algemeen 4

1.2 Uropathogenen en resistentie in België: stand van zaken 6

2 Doel **7**

2.1 Waarom is het van belang dat er nieuwe studies gedaan worden? 7

2.2 Huidige richtlijnen omtrent het antibioticabeleid 8

2.3 Nationale gegevens versus lokale gegevens van de eerste lijn 8

2.4 Wat zeggen de eerste resultaten omtrent het lokale resistentie-onderzoek? 9

2.5 Mogelijke moeilijkheden binnen het wetenschappelijk onderzoek 10

3 Vraagstelling **11**

III METHODOLOGIE **13**

1 Literatuuronderzoek **13**

2 Experimenteel onderzoek **13**

2.1 Observationele surveillance studie 13

2.2 Data laboratoria 14

2.3 Filter protocol 14

2.4 Statistische analyse 15

2.5 Goedkeuring Ethisch Comité 15

IV RESULTATEN **16**

1 Beschrijvende statistiek **16**

1.1 Observationele surveillance studie 16

1.2 Ruwe data laboratoria 17

1.3 Gefilterde data laboratoria 19

2 Vergelijkende statistiek **20**

2.1 Vergelijking observationele surveillance studie met ruwe data 20

2.2 Vergelijking observationele surveillance studie met gefilterde data 21

2.3 Vergelijking gefilterde data en ruwe data 23

V DISCUSSIE **27**

1 Discussie **27**

1.1 Verdeling van uropathogenen 27

1.2 Resistentieprofielen bij *E. coli* 27

2 Sterktes en zwaktes **28**

3 Relevantie van gefilterde laboratorium data **29**

VI CONCLUSIE **30**

VII DANKBETUIGING **31**

VIII PERSOONLIJKE REFLECTIE **32**

1 Camille Thys 32
2 Eline Thyssen 33
3 Lieselot Veekens 34

IX REFERENTIELIJST 37

X Appendices 39
1 Appendix 1: Goedkeuring Ethisch comité 40
2 Appendix 2: Protocol studie 42
3 Appendix 3: Protocol voor regionale labo's 45
4 Appendix 4: Brief aan de huisarts 47

AFKORTINGENLIJST

CAC = community acquired cystitis
EC = ethisch comité
EFU = Europese Federatie voor Urineanalyse
EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
LTCF = long term care facilities
RP = resistentieprofiel(en)
UC = urinecultuur
UWI = urineweginfectie(s)
UZ Gent = Universitair Ziekenhuis Gent
WZC = woonzorgcentrum

I ABSTRACT

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

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

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

Resultaten: Bij zowel de observationele surveillance studie als de gefilterde en ruwe data van elk deelnemend laboratorium is *E. coli* de meest frequent geïsoleerde kiem. De sensitiviteit van *E. coli* aan de meest courant gebruikte antibiotica in de eerste lijn is hoog, zowel bij de

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

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

II INLEIDING

1 Epidemiologie urineweginfecties in de eerste lijn

1.1 Algemeen

1.1.1 Diagnose

Urineweginfecties (UWI) zijn nog steeds één van de meest voorkomende aandoeningen in de eerstelijnszorg waarvoor antibiotica voorgeschreven wordt (1,2). Ongeveer 50% van de vrouwen maakt minstens 1 keer een UWI door (3,4). Factoren die het risico op cystitis verhogen zijn een eerder doorgemaakte UWI, seksuele activiteit, diabetes en urine-incontinentie (4).

De klassieke symptomen van een UWI zijn dysurie, pollakisurie en urgency. Soms kan er ook hematurie optreden (2,4,5,6). Suprapubische pijn is een vijfde, minder voorkomend symptoom (2,5,6). Wanneer de patiënt echter tevens vaginale afscheiding of irritatie vermeldt, is de kans op een UWI kleiner en moet men eerder aan vaginitis of cervicitis denken (2,4,5,6). Het risico op soa's wordt best bevraagd en ingeschat. Bij een verhoogd risico moet men bedacht zijn op urethritis. Ook klachten die langer dan 1 week duren maken cystitis minder waarschijnlijk (4). Daarnaast kunnen dermatologische aandoeningen, trauma, interstitiële cystitis… dysurie veroorzaken (6). Volgens Colgan R. et al. kan men stellen dat het acuut ontstaan van pollakisurie en dysurie, in afwezigheid van vaginale klachten, een positief predictieve waarde van 90% heeft voor een UWI (5). Bovendien kunnen vrouwen die in het verleden reeds een acute ongecompliceerde cystitis doormaakten doorgaans correct inschatten of er zich een nieuwe episode voordoet (4,5).

De medische voorgeschiedenis is het belangrijkste element om onderscheid te kunnen maken tussen ongecompliceerde en gecompliceerde UWI. Factoren die leiden tot gecompliceerde UWI zijn namelijk immuun compromitterende aandoeningen, zwangerschap, postmenopauze, urologische afwijkingen, mannelijk geslacht, kinderleeftijd, aanwezigheid van een urinaire sonde en onderliggende metabolische aandoeningen zoals o.a. diabetes (2,4,5,6).

Het klinisch onderzoek is doorgaans normaal en draagt dus weinig bij aan de diagnose van cystitis. Wel is het van belang voor de differentiaaldiagnostiek. Men moet acute pyelonefritis overwegen bij nierslagpijn of wanneer de patiënt ziek oogt en/of koorts maakt (4,5). Bij suggestieve anamnese voor een soa of vaginitis kan verder klinisch onderzoek verricht worden (4).

Is het noodzakelijk een analyse van de urine uit te voeren voor de diagnosestelling van een UWI? Hierover heerst er een gebrek aan uniformiteit, iets wat de studie van Markowitz et al. aanhaalt (7). Schmiemann G. et al en Colman R et al stellen dat de kliniek en medische voorgeschiedenis best ondersteund worden door een gericht klinisch onderzoek en een analyse van de urine om de diagnose ongecompliceerde UWI correct te kunnen stellen (2,5). In heel wat andere reviews en adviezen werd een urineonderzoek echter niet aanbevolen bij klassieke herkenbare symptomen of bij afwezigheid van onderliggende aandoeningen of andere aannemelijke diagnoses (6,7). Ook de Belgische richtlijn van Domus Medica stelt dat vrouwen met plotse, hevige dysurie in afwezigheid van vaginale klachten en zonder verhoogd

soa-risico, behandeld mogen worden voor cystitis zonder verdere technische onderzoeken. Dit geldt eveneens voor vrouwen die de klachten herkennen vanuit een vorige episode (4). Er bestaan reeds meerdere algoritmes die de diagnostische precisie proberen te verbeteren. Het is echter niet mogelijk deze algoritmes met elkaar te vergelijken omwille van verschillende referentie methoden (2).

Het gebruiksgemak en de kosteneffectiviteit van een urine dipstick test maakt het een veel gebruikte diagnostische tool. Het is een aanvaardbaar alternatief voor analyse en microscopisch nazicht van de urine (2,3,5). Nitrieten en/of leukocyten zijn de meest correcte indicators voor acute ongecompliceerde UWI bij symptomatische vrouwen (4,5). De negatief voorspellende waarde van beide testen is echter onvoldoende (4).

De algemeen aanvaarde manier van afname is een midstream urinestaal (2,5). Voorbereidende reiniging zorgt niet voor een significant verschil (4,5).

Van zodra een UWI gecompliceerd is, dient er wel verder onderzoek te gebeuren. Een urinaire analyse moet uitgevoerd worden wanneer men een pyelonefritis verdenkt, wanneer de symptomen niet verbeteren of recidiveren binnen 2 tot 4 weken, wanneer er complicerende factoren aanwezig zijn en wanneer de patiënt atypische symptomen vertoont (2,4,5). Ook hier is er echter geen uniformiteit. Schmiemann et al. concluderen dat de detectie van uropathogenen de gouden standaard is voor het stellen van de diagnose van een UWI (2). Dit staat ter discussie omdat asymptomatische bacteriurie vaak voorkomt, voornamelijk bij ouderen (4). Anderzijds is het aantal bacteriën dat een infectie aangeeft op heden niet volledig gestandaardiseerd door microbiologische labo's en dit verschilt bijgevolg soms tussen verschillende labo's of studies (2). Historisch gezien werd er klassiek een drempelwaarde van 10^5 CFU/ml gehanteerd. De richtlijn in België van Domus Medica beschrijft dat er reeds onderzoeken zijn die bij lagere waarden ook een infectie in het urinestaal (van symptomatische patiënten) aantonen. Doorgaans worden er bij de primaire uropathogenen afkapwaarden van 10^3 CFU/ml gehanteerd. Bij andere uropathogenen spreekt men van een positieve kweek vanaf 10^4 CFU/ml (4). Sommige studies tonen zelfs aan dat de grens van 10^2 CFU/ml bij vrouwen met typische symptomen ook een positieve cultuur vertegenwoordigt (5). Er is dus onduidelijkheid omtrent de gouden standaard voor de diagnostische methoden bij vermoeden van een UWI (4).

Slechts zelden zijn er nog verdere onderzoeken nodig. Bij patiënten met atypische symptomen of bij therapieresistentie infecties kan in sommige gevallen beeldvorming (CT-scan of echografie) nodig zijn om andere aandoeningen of complicaties uit te sluiten (5).

1.1.2 Behandeling

De verantwoordelijke pathogenen van ongecompliceerde UWI zijn *Escherichia coli* (75-95%) en in mindere mate *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* en *Staphylococcus saprophyticus*. Andere soorten worden slechts zelden als verwekker aangetoond (1,4).

Ondanks grote variatie in de antimicrobiële gevoeligheid tussen verschillende landen, hebben nitrofurantoïne, fosfomycine en mecillinam in het algemeen een goede in vitro activiteit. Bijgevolg kunnen deze 3 antibiotica overwogen worden als een gepaste empirische therapie

voor ongecompliceerde UWI in de meeste landen (1,5). Volgens de Belgische richtlijn is nitrofurantoïne eerste keuze. Als tweede keuze wordt fosfomycine of trimethoprim aanbevolen (4). Voor trimethoprim/ sulfamethoxazole overschrijdt de resistentiegraad in sommige landen of regio's echter de grens van 20%. Ook bèta-lactam antibiotica zijn omwille van wijdverspreide resistentiegraad van *E. coli* niet aanbevolen als therapie. Fluoroquinolonen zijn geen eerste keuze antibiotica. Ze zijn echter wel effectief en in sommige situaties zijn ze te verantwoorden (bv. patiënten met allergie aan de aanbevolen antibiotica of bij contra-indicaties) (5).

Geen enkele soort wordt aangenomen als superieur voor de behandeling van acute ongecompliceerde cystitis. De keuze moet dan ook individueel gemaakt worden en hangt af van meerdere factoren (zie 2.2). Een zeer belangrijke factor, die verder in deze studie nog uitgebreid besproken wordt, is het ecologisch nadelige effect van antibiotica. Hiertoe behoort de selectie van medicatie-resistente organismen en kolonisatie of infectie door multiresistente kiemen (1). Het gebruik van de eerder besproken fluoroquinolonen moet omwille van deze reden beperkt worden tot de behandeling van ernstigere infecties (4, 5).

Ondanks het wijdverspreide gebruik van producten op basis van veenbessen, is er geen evidentie om het gebruik aan te raden als therapie voor symptomatische patiënten (4, 5).

1.2 Uropathogenen en resistentie in België: stand van zaken

Om richtlijnen te maken voor een empirisch, effectieve behandeling, moet men weten welke kiemen er voorkomen in een bepaalde regio en wat de resistentie en gevoeligheid aan antibiotica van die kiemen is. Heytens et al. onderzochten dit in België, meer bepaald in de Gentse regio, in 2015. Over een periode van 20 maanden werden urinestalen van vrouwen bij wie de huisarts cystitis vermoedde, verzameld. Uit de analyse van deze stalen bleek dat *E. coli* (81,6%) de meest voorkomende kiem was (8). Dit komt overeen met het onderzoek van Kresken et al., waarbij *E. coli* ook de meest frequent geïsoleerde kiem is. Zij verzamelden over een periode van 6 maanden urinestalen van vrouwen met het vermoeden van een 'community acquired cystitis' (CAC) uit laboratoria van drie Europese landen, waaronder twee grote laboratoria in België (9). Heytens et al. vergeleken hun resultaat met gelijkaardige studies die de onderzoekers in 1995 en 2005 deden en ook toen bleek *E. coli* de meest voorkomende kiem te zijn. In deze periode van 20 jaar was de distributie van uropathogenen in de onderzochte regio in België gelijk gebleven (8).

Naast het isoleren van de uropathogenen, onderzocht men tevens de gevoeligheid van deze kiemen aan antibiotica. De gevoeligheid van *E. coli* voor nitrofurantoïne en fosfomycine was bijna 100%. Wanneer men hier de vergelijking maakt met de studies uit 1995 en 2005, ziet men dat de gevoeligheid voor deze twee medicijnen ongewijzigd bleef. Voor quinolonen is er sprake van een gevoeligheidsdaling (van 100% naar 94,2%) (8). Kresken et al. voerden ook onderzoek naar de gevoeligheid en resistentie van *E. coli* voor verschillende antimicrobiële middelen bij CAC. Men vond een gevoeligheid van *E. coli* voor nitrofurantoïne van 99,4%. Voor fosfomycine was dit 98,9% (9). In beide studies was de gevoeligheid voor trimethoprim/ sulfamethoxazole beduidend lager (Heytens et al.: 76,3% en Kresken et al.: 85,4%). Verder is er groot verschil tussen beide studies wat betreft de gevoeligheid van *E. coli* voor amoxicilline-clavulaanzuur (Heytens et al. 96,0% vs Kresken et al. 77,0%) (8,9).

2 Doel

2.1 Waarom is het van belang dat er nieuwe studies gedaan worden?

Uit het verleden is reeds gebleken dat men bij ongecompliceerde UWI empirisch een effectieve behandeling kan starten (10). Dit heeft als gevolg dat een urinecultuur (UC) doorgaans enkel wordt uitgevoerd wanneer er sprake is van complicerende factoren (11,12). Bovendien komen een groot deel van de stalen bij grote laboratoria uit het ziekenhuis. Deze stalen komen bijgevolg meestal van hoog risico populaties met ernstige, invasieve infecties (10,11,13,14,15). De microbiologische data van de labo's vertegenwoordigen dus vaak een geselecteerde populatie met risicofactoren (10-15). We kunnen aan de hand van deze stalen verschillende studies doen naar resistentiegraden en epidemiologie zoals in het verleden reeds vaak gedaan is. Hieruit werden dan steeds conclusies getrokken die ook toegepast werden in de eerste lijn, maar uiteraard kan men de vraag stellen of deze resultaten wel representatief zijn voor de bedoelde eerstelijns populatie (11).
Met de juiste behandeling kan er doorgaans een snelle reductie van symptomen verkregen worden (13). Anderzijds moet men ook aandacht besteden aan het feit dat resistentiecijfers stijgen, wat in de hand gewerkt wordt door onnodig antibioticagebruik (10-12). Dit zien we onder andere aan de toenemende incidentie van urosepsis (12). Het niet routinematig afnemen van een UC bij urinaire klachten kan dus in sommige gevallen zowel tot onder- als overbehandeling leiden. Onderbehandeling wordt bijvoorbeeld bekomen wanneer er behandeld wordt met een standaard 1^{e} keuze preparaat, terwijl de infectie eigenlijk veroorzaakt wordt door een kiem die resistent is aan dit medicijn. Overbehandeling bekomt men wanneer op basis van de klachten de diagnose van cystitis gesteld wordt, maar er eigenlijk microbiologisch gezien geen urinaire infectie gaande is (negatieve leukocyten, nitrieten en kweek als men het staal opgestuurd zou hebben) (11).

Daarnaast moet de creatie van multiresistente kiemen geminimaliseerd worden (10). Zo werden fluoroquinolonen vroeger ook vaak gebruikt voor ongecompliceerde UWI. Dit wordt op heden eerder vermeden gezien deze antibiotica ook vaak gebruikt moeten worden bij extra-urogenitale infecties zoals intra-abdominale infecties en bot- en gewrichtsinfecties (13). Door het excessieve gebruik ervan worden steeds hogere resistentiecijfers gerapporteerd (11,13). Ook in België ligt het aandeel fluoroquinolonen binnen de voorgeschreven antibiotica te hoog (4).

Multiresistentie vormt niet meteen een probleem bij de ongecompliceerde UWI in de eerste lijn, maar er wordt op deze manier wel een reservoir aangelegd dat kwetsbare patiënten kan schaden. Indien dus beslist wordt om te behandelen, kan het belang van een correct antibioticum met een spectrum dat niet te breed is niet genoeg benadrukt worden (12-14). Bovendien zouden strategieën zoals uitgestelde antibiotica voorschriften of een follow-up consultatie (vooraleer antibiotica te starten) overbehandeling kunnen tegengaan (11).
Gezondheidszorgsystemen, aanbevelingen voor antibioticagebruik en patiëntenpopulaties verschillen tussen landen (11). Bijgevolg worden richtlijnen per land aangepast aan de nationale epidemiologische studies rond resistentie (10,11). Zo worden op heden binnen de Europese richtlijnen 10 verschillende antibiotica aangeraden als eerstelijnsbehandeling. De richtlijn in Italië zal bijvoorbeeld anders zijn dan die in België. Hierbij worden ook verschillen waargenomen in aanbevolen dosis, dosis interval en duur van behandeling. Nitrofurantoïne, de eerstelijnsbehandeling die in België doorgaans gestart wordt bij vrouwen met een ongecompliceerde UWI, blijkt binnen 12 van de 15 verschillende richtlijnen (binnen Europa) een optie te zijn in de eerstelijnsbehandeling (10). Bij nitrofurantoïne is er echter

vaak nood aan een langere behandeling t.o.v. het gebruik van cotrimoxazole of fluoroquinolonen voor ongecompliceerde UWI. Er moet bijkomend ook aandacht besteed worden aan het al dan niet aanwezig zijn van een gedaalde nierfunctie (16). Pivmecillinam heeft ook een goede effectiviteit tegen de *E. coli*-bacterie (10,11). Dit laatste antibioticum is echter nog maar recent te verkrijgen op de Belgische markt en nog niet opgenomen in de huidige richtlijnen.

2.2 Huidige richtlijnen omtrent het antibioticabeleid

Wanneer richtlijnen rond het antibioticabeleid van UWI opgesteld worden, houdt men rekening met verschillende factoren. De twee belangrijkste om in acht te nemen zijn op heden de klinische effectiviteit en het minimaliseren van het risico op het stijgen van resistentie. Daarnaast zijn ook de microbiologische effectiviteit, laag risico op herval of recurrente infectie en een lage kans op bijwerkingen zaken waar rekening mee gehouden wordt (10).
Een factor die eveneens een belangrijke rol speelt bij het opstellen van de richtlijnen, maar die vaak vergeten wordt, is het financiële aspect en de beschikbaarheid. Er wordt geen rekening gehouden met alle antibiotica die in de wereld ter beschikking zijn, maar enkel met degene die lokaal voor handen en betaalbaar zijn. De beschikbaarheid van antibiotica zou eigenlijk niet gebaseerd mogen worden op financiële consideratie, maar wel op medische nood en klinische evidentie (10).
Om het beleid aan te passen aan resistentieprofielen (RP) moet er een acceptabele graad van resistentie bepaald worden. Doorgaans wordt een graad van resistentie van <20% als aanvaardbaar beschouwd bij ongecompliceerde cystitis met *E. coli*. In sommige landen wordt er echter een lagere graad van resistentie van <10% of <5% aangenomen. Bij een pyelonefritis is men strikter en wenst men in Europa doorgaans een resistentie graad van <10% (10). Soms bestaat er dus enige onduidelijkheid over wat er als resistent beschouwd wordt. In de Zwitserse studie van Andreas Plate et al. werd 'intermediair resistent' bijvoorbeeld ook gezien als resistent (13).
Er wordt voor eenzelfde product in verschillende landen vaak een andere dosering en duur van behandeling gehandhaafd zonder dat hier een medische reden voor is. Deze aanpassingen zijn zelden gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek en hebben dus ook geen significante implicatie wat betreft effectiviteit (10).
Momenteel wordt het antibioticabeleid in Europa vaak gebaseerd op nationale cijfers in plaats van lokale cijfers. Op deze nationale cijfers wordt wel een filter gezet om zo goed mogelijk een beeld te krijgen van de niet-gehospitaliseerde situatie. Bij de Zwitserse studie werd er bijvoorbeeld gekeken bij stalen van artsen in de privé en spoedafdelingen naar alle UWI met *E. coli* bij vrouwen ouder dan 15 jaar (13).

2.3 Nationale gegevens versus lokale gegevens van de eerste lijn

De aanpassing van het beleid per land blijkt nodig te zijn gezien er wel degelijk variaties in RP zijn tussen de verschillende landen. In Europa beschrijft men de laagste resistentiegraden in de noordelijke landen en Oostenrijk en de hoogste graden van resistentie in Spanje en Portugal. Het blijkt echter dat er binnen een land ook lokaal verschillende RP opduiken (10-12).
In Zwitserland werd er in 2019 een onderzoek gepubliceerd waarin beschreven wordt dat nationale cijfers een overschatting kunnen zijn van de resistentiecijfers doordat het gaat over een passieve surveillance. Het beleid wordt namelijk gebaseerd op cijfers vanuit de grootste laboratoria van het land (13). Zoals eerder vermeld, zijn deze data vaak geen goede weergave

van de (ongecompliceerde) UWI in de eerste lijn. De studies van Kronenberg et al., Malmrosa et al. en Kornfält Isberg et al. bevestigen deze bevindingen (10,11,14).

In de Zwitserse studie werden echter geen significante verschillen in gevoeligheid gerapporteerd tussen ongecompliceerde en gecompliceerde UWI. Dit is een verrassend resultaat, wat kan veroorzaakt zijn door het laag aantal gecompliceerde UWI in de studie en door de vage omschrijving van gecompliceerde UWI (13).
Er wordt nu onderzocht of het niet noodzakelijk is ook lokaal aanpassingen te doen aan het beleid op basis van lokale resistentie profielen (10,13). Een empirische behandeling kan namelijk enkel blijven bestaan indien ze gebaseerd wordt op een duidelijke en correcte richtlijn op basis van lokale cijfers (14). Als we ons blijven baseren op gecompliceerde resistentiecijfers zal de empirische behandeling onnodig veranderen naar een breedspectrum antibioticumgebruik en zo enkel voor nog meer verspreiding van resistente kiemen zorgen (14, 15).

2.4 Wat zeggen de eerste resultaten omtrent het lokale resistentie-onderzoek?

Andreas Plate et al. maakten reeds een vergelijking tussen data van een actieve lokale surveillance en de passieve nationale surveillance ANRESIS (centrum voor antibioticaresistentie in Zwitserland). Er was een significant verschil wat betreft de gevoeligheid van *E. coli* aan ciprofloxacine en trimethoprim/ sulfamethoxazole (cotrimoxazole). Er werden echter geen significante verschillen aangetoond bij nitrofurantoïne en fosfomycine (13). Körnfalt Isberg et al. deden een gelijkaardige studie in Zweden. Ook hier bleek de mate van resistentie van *E. coli* aan ciprofloxacine lager te zijn in de eerstelijnszorg dan in de klinisch microbiologische laboratoria (11). In 2011 werd er reeds aangetoond dat de micro-organismen in de kweek ook verschillen naargelang de afkomst van de stalen. Er werd een onderscheid gemaakt tussen stalen afgenomen in kader van de studie (alle ongecompliceerde UWI in 1e lijn) en stalen afgenomen door de huisarts tijdens standaard zorg (waarbij er om eender welke reden toch een kweek genomen werd). Bij de studie-gerelateerde stalen was de proportie aan *E. coli* significant hoger. De verklaring hiervoor is dat deze stalen vaker gaan over jonge vrouwen die gezond zijn en vrij van comorbiditeit. Bij dezelfde studie was de gevoeligheid aan ampicilline, amoxicilline-clavulaanzuur en norfloxacine significant hoger in de studie-gerelateerde groep t.o.v. de standaard-zorg-groep (14).
Een retrospectieve Franse studie van O. Grignon et al. heeft onderzoek verricht naar de verschillen in resistentie tussen algemene stalen van het ziekenhuislaboratorium en stalen specifiek afkomstig van de spoedafdeling (waar ook meer CAC voorkomt t.o.v. de andere ziekenhuisafdelingen). Hieruit bleek dat de resistentiegraad aan cotrimoxazole (trimethoprim/ sulfamethoxazole) significant lager was bij de stalen van op spoed. Een belangrijk gegeven voor het beleid binnen het ziekenhuis, gezien er zo een overconsumptie aan fluoroquinolonen vermeden kan worden. Cotrimoxazole is dan namelijk een goed alternatief wanneer er contra-indicaties zijn voor de eerste lijn therapie (nitrofurantoïne, fosfomycine of pivmecillinam) bij CAC. Er dient wel opgemerkt te worden dat deze studie ook asymptomatische patiënten mee geïncludeerd heeft en er enkel stalen met *E. coli* bekeken zijn. Het recente antibioticagebruik en comorbiditeit werden ook niet nagevraagd gezien het gaat om een retrospectieve studie. Interessant is wel dat dezelfde vergelijking gemaakt werd voor ongecompliceerde pyelonefritis. Hierbij werden ook significant verschillende resistentieprofielen voor ciprofloxacine geconstateerd (15). Op de spoedafdeling komen meer gezonde patiënten (zonder comorbiditeit) t.o.v. de andere ziekenhuisafdelingen, maar dat wil niet zeggen dat er van deze gezonde patiënten steeds een staal genomen wordt bij een UWI. Het beleid is

namelijk enkel een staal af te nemen bij risicofactoren of een gecompliceerd verloop. Michelle C. Hines ging daarom nog een stap verder met een prospectieve cohorte studie op de spoedafdeling. Het antibiogram van algemene spoedstalen werd vergeleken met stalen die actief werden afgenomen in kader van het onderzoek (dus ook van ongecompliceerde UWI zonder risicofactoren). Opnieuw werden significante verschillen in resistentie gezien bij ciprofloxacine, levofloxacine, en cotrimoxazole. Er werd geen onderzoek verricht naar de resistentie aan nitrofurantoïne of fosfomycine (16).

De studie in Zwitserland maakte eveneens een vergelijking tussen verschillende regio's onderling. Daarbij vond men wel verschillen wat betreft de gevoeligheidsgraad aan antibiotica, maar deze verschillen waren niet significant. Enkel voor nitrofurantoïne werd er in het zuiden een significant lagere gevoeligheid waargenomen ten opzichte van de andere regio's (13). O. Grignon et al. beschreef echter wel dat er ook verschillende resistentieprofielen zijn tussen spoedafdelingen van verschillende ziekenhuizen. Een verklaring hiervoor kan zijn dat het ene ziekenhuis reeds op de spoedafdeling meer patiënten met comorbiditeit ziet doordat het bv. een zeer gespecialiseerd ziekenhuis is (15).
Enkele studies onderzochten ook welke zaken resistentiecijfers kunnen beïnvloeden. Risicofactoren voor een toename aan resistentie zijn een recente reisgeschiedenis, blootstelling aan antibiotica in de laatste 3 maanden om eender welke reden, behandeling met dezelfde antibiotica die gebruikt wordt voor UWI in de laatste 12 maand, recente opname in het ziekenhuis, verblijf in een woonzorgcentrum (WZC), hogere leeftijd en comorbiditeit (11-13). De Zwitserse en Franse studies toonden aan dat resistentiecijfers gerapporteerd zouden moeten worden volgens leeftijdsgroepen (14,15). De resistentiegraad aan cotrimoxazole bij CAC is bijvoorbeeld verschillend per leeftijdscategorie. De resistentie stijgt namelijk met de leeftijd, maar daalt ook opnieuw boven de leeftijd van 95 jaar (15).

2.5 Mogelijke moeilijkheden binnen het wetenschappelijk onderzoek

Het aanpassen van het antibioticabeleid bij een ongecompliceerde UWI is om verschillende reden niet gemakkelijk. Zoals reeds eerder aangegeven is er de strategische component van de farmaceutische bedrijven. Zij bepalen welke antibiotica in België voorhanden zijn. Dit wordt eerder op marketing en prijs gebaseerd dan op basis van medische argumenten. Dit is één van de drempels die het streven naar het meest correcte antibioticabeleid moeilijk maakt (10).
In de zoektocht naar vernieuwing is het nodig de reeds bestaande literatuur te kunnen analyseren. De vergelijking tussen resistentiecijfers wordt echter bemoeilijkt door verschillende methodes die gebruikt worden tussen verschillende landen of verschillende labo's. Er wordt ook niet altijd een duidelijke opdeling gemaakt tussen ongecompliceerde en gecompliceerde UWI (10,12). Tevens is de definitie voor een cystitis niet altijd hetzelfde. Soms wordt het gedefinieerd als het voorkomen van de typische symptomen van een UWI, al dan niet met een positief dipstick resultaat. Het is daarbij niet altijd duidelijk over welke symptomen (dysurie, pollakisurie, urgency...) het gaat en wat er precies positief moet zijn bij de urine dipstick (leukocyten, nitrieten…) (13).
Zoals bij alle studies rond UWI is het ook van belang dat het staal op een correcte wijze afgenomen wordt, gezien er anders sprake kan zijn van overgroei door commensalen. Wanneer urinestalen niet volgens een gestandaardiseerde midstream afgenomen worden kan ook dit voor vertekening zorgen. Als het staal niet midstream afgenomen wordt, kunnen huidcellen en huidbacteriën zich namelijk mee in het urinestaal bevinden. Het is noodzakelijk dat de urine representatief is voor de blaas, zonder verontreiniging door het plassen. Enkel zo kan een betrouwbaar resultaat bekomen worden (12,14).

Het gebruik van een gestandaardiseerd protocol voor de diagnose van een UWI, een correcte afname van een staal en de interpretatie en verwerking van microscopie- en cultuur resultaten, zou de kwaliteit van de surveillance data verbeteren. Bovendien is er nood aan een algemeen aanvaard significant niveau van resistentie waarop antibiotica niet als empirische therapie gebruikt mag worden (12).
Om het antibioticabeleid wel degelijk te kunnen aanpassen aan lokale data, moet er nog verder onderzoek gebeuren met actieve surveillance die vergeleken wordt met bestaande data in lokale labo's, zoals gedaan werd in de studie in Zweden (11). High-quality actieve surveillance lijkt een goede methode om data te verzamelen, vrij van bias (11-13). Bij retrospectieve studies is er vaak sprake van meer bias. Belangrijke gegevens zoals bv. comorbiditeit, recent antibioticagebruik, recente reisgeschiedenis of hospitalisatie kunnen dan niet in rekening gebracht worden (15). Bovendien kan een subgroep analyse van microbiologische data bijdragen tot de stratificatie van patiënten die een hoger risico hebben op een UWI veroorzaakt door een bacterie met een grotere resistentie. Deze subgroep analyse kan gebaseerd zijn op criteria zoals socio-demografie, leeftijd, recent antibioticagebruik, recente hospitalisatie... Deze aanpak zal ons tonen dat jonge vrouwen een lagere graad van resistentie vertonen dan bejaarde mannen met urinaire sondes (12).
Dit onderzoek kan echter bemoeilijkt worden doordat sommige regio's slechts over een klein aantal stalen beschikken. Het is dan moeilijk hierover uitspraken te doen, gezien er dan opnieuw sprake is van bias. Lokale resistentiecijfers kunnen daarnaast ook verschillen door het voorschrijfgedrag van lokale artsen. Dit is een factor waarbij stilgestaan moet worden, maar die moeilijk geobjectiveerd kan worden. Wanneer er een zeer hoge gevoeligheidsgraad is (zoals bij nitrofurantoïne), is het ook zeer moeilijk om significante verschillen aan te treffen (13). De grootste factor die actieve surveillance echter moeilijk maakt is het financiële plaatje. Actieve surveillance heeft een hoge kostprijs en is arbeidsintensief (14). Bovendien zou er wegens de continu veranderende incidentie van antibioticaresistentie een continue surveillance moeten zijn van data. Er heerst dus een zoektocht naar een manier om informatie te krijgen over de resistentiegraden in de eerste lijn zonder aan actieve surveillance te moeten doen. O grignon et al. en Plate et al. beschreven reeds dat ze een filter gebruikten om algemene data om te vormen tot data die meer representatief zijn voor een eerstelijns populatie. Echter is nog onduidelijk aan welke criteria deze filter moet voldoen (13, 15). In Zwitserland filterden ze de nationale data aan de hand van volgende criteria: *E. coli*-bacterie, ouder dan 15 jaar en stalen verkregen van buiten het ziekenhuis (privé artsen, ambulante en spoedafdelingen) (13). In de Franse studie werden echter enkel stalen geïncludeerd wanneer er slechts maximum 1 staal van deze patiënt verkregen werd over een periode van 1 jaar. Dit om stalen van recidiverende infecties te vermijden (15).
Indien blijkt dat correct gefilterde data van lokale laboratoria representatief zijn, kan arbeidsintensieve actieve surveillance in de toekomst vermeden worden (12).

3 Vraagstelling

Onderzoek door observationele 'real-time' monitoring is nodig om het empirische antibioticabeleid bij cystitis te rechtvaardigen. Van zodra een bepaalde therapie een te hoge resistentiegraad bereikt zou dit meteen in de richtlijnen aangepast moeten worden en niet pas jaren nadien (15).
Observationele surveillance studies zijn echter zeer tijdrovend, duur en leiden tot inefficiënt gebruik van middelen. Indien men zich echter in de toekomst zou kunnen baseren op gefilterde labodata om het antibioticabeleid aan te passen, zou men dergelijke arbeidsintensieve actieve surveillance kunnen vermijden. Om dit te kunnen doen, moet er

echter wel nagegaan worden of de resistentie profielen van de gefilterde data overeenkomen met die van een observationele studie (actieve surveillance). De vraag luidt dus als volgt: kunnen geselecteerde laboratoria data gebruikt worden als surveillance voor de antibiotica gevoeligheid van uropathogenen bij vrouwen in de 1e lijn? Is er bijkomend ook een significant verschil tussen de vergelijking van gefilterde laboratoriumdata met de actieve surveillance en de vergelijking van de ruwe laboratoriumdata met de actieve surveillance? Anders gesteld, is het nodig om een filter op de data van de laboratoria te zetten?

III METHODOLOGIE

1 Literatuuronderzoek

Het literatuuronderzoek kon opgedeeld worden in 2 verschillende zoekstrategieën. Als databases werden de portaalsites EMBASE, PubMED en Web of Science gebruikt. Binnen de eerste zoekstrategie werd er gezocht naar algemene epidemiologische gegevens rond UWI in de eerste lijn. Voor deze brede zoekstrategie werden volgende zoektermen gebruikt: 'cystitis', 'urinary tract infection', 'guidelines', 'diagnosis', 'treatment'…. Om specifieke epidemiologische gegevens omtrent België te vinden werd de zoekterm 'Belgium' toegevoegd. Daarnaast werd de Belgische richtlijn voor de eerste lijn van 'cystitis bij de vrouw' gebruikt van op de website van Domus Medica. Zo werden 9 artikels verkregen die een goede basis vormden om de inleiding te kunnen schrijven.
Binnen de 2^{e} zoekstrategie zijn we op zoek gegaan naar data omtrent actieve surveillance en regionale resistentiecijfers. Volgende zoektermen werden gebruikt 'Urinary tract infection', 'cystitis', 'laboratory data', 'primary care', 'uropathogen susceptibility', 'antibiogram', 'antibiotic resistance'… Op die manier werden nog eens 10 artikels toegevoegd aan de referentielijst.

2 Experimenteel onderzoek

2.1 Observationele surveillance studie

2.1.1 Studie populatie

Tijdens een periode van 19 maand (augustus 2020 en februari 2022) werden 237 vrouwen geïncludeerd door hun huisarts in verschillende regio's in Vlaanderen, die zich presenteerden met klachten van dysurie, urgency en/of pollakisurie (16). Patiënten werden geëxcludeerd indien hun symptomen reeds meer dan 7 dagen aanwezig waren, men zwanger was, er predisponerende factoren waren (gekende nefrologische of urologische problemen, diabetes mellitus, andere immuun compromitterende aandoeningen), het om een recidiverende UWI ging, men in de voorbije 4 weken antibiotica had genomen of indien er bijkomend een gynaecologische klacht was.

2.1.2 Verzameling van urinestalen

Er werd na het verkrijgen van een midstream urinestaal bij de huisarts, een dipslide met McConkey Agar en CLED agar (Uricult®, Orion Diagnostica, Espoo, Finland) geënt, volgens de instructies van de fabrikant. Vervolgens werd deze voor incubatie en microbiologische analyse afgeleverd aan het Laboratorium voor Bacteriologie van het Universitair Ziekenhuis Gent (UZ Gent).

2.1.3 Urinecultuur

De verzamelde dipslides werden in het laboratorium een nacht en vervolgens nog eens 24 uur bij 35°C geïncubeerd. Met behulp van Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of Flight (MALDI-TOF) massaspectrometrie (Bruker Daltonics, Bremen, Duitsland) werden alle kolonietypes geïdentificeerd. Kwantitatieve gegevens ($<10^3$, 10^3, 10^4, 10^5, $> 10^6$ CFU/mL)

werden verkregen door de kolonie densiteit op de dipslide-agars te vergelijken met de modeldiagrammen in de bijsluiter, volgens de instructies van de fabrikant (17). De antibiotische gevoeligheid werd getest met de Kirby-Bauer disk diffusie methode, volgens de Europese richtlijn, namelijk European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (18).

2.2 Data laboratoria

2.2.1 Deelnemende laboratoria

Drie klinische laboratoria (AML, Labo Nuytinck en labo ASZ) werden gevraagd retrospectief een filterprotocol uit te voeren op de microbiologische resultaten van urinekweken in hun databank uit de periode van augustus 2020 tot en met december 2021 (tabel 1). Naast de data verkregen na het toepassen van het filterprotocol werd er ook gevraagd de ruwe data, dus zonder filterprotocol, van die periode af te leveren. Alle deelnemende laboratoria maakten gebruikt van de EUCAST-richtlijnen om resistentieprofielen te bepalen.

2.3 Filter protocol

Er werd een selectiefilter ontwikkeld om een grotere kans te hebben alleen stalen te includeren van ambulante vrouwen met een ongecompliceerde UWI.
Een urinestaal kan alleen worden geïncludeerd als het gaat om vrouwen ouder dan 18 jaar.
Een urinestaal wordt als positief beschouwd wanneer er pyurie aanwezig is samen met een 'bacterial count' van > 10^3 CFU/mL en wanneer er slechts 1 uropathogeen geïsoleerd is of het geïsoleerde organisme duidelijk het dominante pathogeen is (geen mengflora). In de ziekenhuis gebonden klinische laboratoria werden de criteria van de Europese Federatie voor Urineanalyse (EFU) gebruikt om een positief urinemonster te definiëren.
Stalen van bewoners van instellingen voor langdurige zorg (long term care facilities = LTCF), patiënten van specialistische centra buiten het ziekenhuis, gehospitaliseerde patiënten of andere geïnstitutionaliseerde patiënten (zoals psychiatrische ziekenhuizen) zijn uitgesloten. Om te voorkomen dat opeenvolgende urinestalen van dezelfde patiënt binnen dezelfde infectieperiode of patiënten met recidiverende infecties worden meegeteld, mag niet meer dan één staal per jaar per patiënt worden meegeteld (tabel 1).

Tabel 1: Methode

	Observationele studie	AML	Labo Nuytinck	Labo ASZ
Regio	Antwerpen, Oost- en West-vlaanderen	Antwerpen Ardooie (West-Vlaanderen)	Brugge (West-Vlaanderen) Gent (Oost-Vlaanderen)	Aalst (Oost-Vlaanderen)
Setting	Eerste lijn	Ambulante patiënten		
Geselecteerde patiënten	Vrouwen ≥ 18 jaar Ongecompliceerde urineweginfectie	Vrouwen . ≥ 18 jaar Niet meer dan 1 staal per jaar per patiënt Niet afkomstig van rusthuizen of geïnstitutionaliseerde patiënten Niet afkomstig van specialisten, wel van huisartsen		
Positieve cultuur	EFU criteria *E. coli* >10^3 CFU/ mL	EFU criteria *E. coli* >10^3 CFU/ mL + pyurie volgens afkapwaarde labo	EFU criteria *E. coli* >10^3 CFU/ mL + pyurie volgens afkapwaarde labo	EFU criteria *E. coli* >10^3 CFU/ mL + pyurie volgens afkapwaarde labo
N	237	7915	7392	2547
Breekpunt criteria	EUCAST 2020/2021	EUCAST 2020	EUCAST 2020	EUCAST 2020

2.4 Statistische analyse

Er werd voor de statistische analyses gebruik gemaakt van het statistische programma SPSS 28 voor Windows. Om de verschillen in gevoeligheid voor uropathogenen tussen de klinische laboratoria en het observationele surveillance onderzoek na te gaan, werd een $\chi 2$-test uitgevoerd met de online tool Graphpad. Wanneer de steekproefgrootte in een cel kleiner was dan 5, werd een Fisher's exact test gebruikt, met uitzondering van de vergelijking tussen de observationele surveillance studie en de ruwe laboratoria data. Daar was het gezien de grootte van de getallen niet altijd mogelijk een Fisher's exact test uit te voeren en werd toch een $\chi 2$-test (met Yates correctie) uitgevoerd. Een p-waarde van minder dan 0,05 werd als significant beschouwd.

2.5 Goedkeuring Ethisch Comité

De studie werd goedgekeurd door het ethisch comité (EC) van het UZ Gent, onder goedkeuringsnummer BC-07306 (Appendix 1).

IV RESULTATEN

1 Beschrijvende statistiek

1.1 Observationele surveillance studie

Over een periode van 19 maand namen 237 vrouwelijke patiënten met klachten passend bij een UWI deel aan onze observationele surveillance studie. De leeftijd van deze vrouwen gaat van 18 tot 88 jaar met een gemiddelde leeftijd van 44,1 jaar. Van deze 237 vrouwen waren 161 (71,6%) premenopauzaal (leeftijd tussen 18 en 54 jaar) en 64 (28,4 %) postmenopauzaal (>55 jaar). Van deze deelnemers had 62% een positieve urinecultuur wanneer men een 'bacterial count' van 10^5 CFU/ml als criterium hanteerde en 84,8% volgens de EFU criteria (tabel 2).

Tabel 2: Karakteristieken observationele surveillance studie

Karakteristieken studie	
Duur van de studie (maanden)	19
Aantal stalen	237
% positieve stalen (>10^5 kve/ml)	62,0%
% positieve stalen (EFU criteria)	84,8%
Breekpuntcriteria	EUCAST 2020/2021
Leeftijdsgroepen*	
Premenopauzaal (18-55j)	161 (71,6%)
Postmenopauzaal (>55j)	64 (28,4%)
Gemiddelde leeftijd (jaren)	44,1
Gemiddelde leeftijd premenopauzale vrouwen	34,6
Gemiddelde leeftijd postmenopauzale vrouwen	67,8

* Bij 12 van de 237 stalen is de geboortedatum niet gekend.

Bij deze deelnemende stalen was *E. coli* de meest frequent geïsoleerde kiem (74,6%), gevolgd door *S. saprophyticus* (8,0%) (tabel 3). De gevoeligheid van *E. coli* is hoog voor de meest gebruikte antibiotica, zoals nitrofurantoïne en fosfomycine, zoals beschreven in tabel 9 en 11.

Tabel 3: Verdeling van uropathogenen in de observationele studie

	Observationele studie N=213	
E. coli	159	74,6%
S. saprophyticus	17	8,0%
Klebsiella spp.	7	3,3%
Enterococcus spp.	14	6,6%
Enterobacter spp.	4	1,9%
S. aureus	0	0%
S. agalactiae	1	0,5%
Proteus mirabilis	2	0,9%
Andere	9	4,2%

1.2 Ruwe data laboratoria

De deelnemende laboratoria verzamelden alle urinestalen die in de periode van augustus 2020 tot en met december 2021 werden binnengebracht. Dit leverde 19472 stalen op bij AML, 14608 stalen bij Labo Nuytinck en 20684 stalen bij labo ASZ. Van deze stalen was 78,9% afkomstig van vrouwelijke patiënten en 21,1 % van mannelijke patiënten bij AML. Bij Labo Nuytinck was dit respectievelijk 76,4% en 23,4% en bij labo ASZ 75,1% en 24,7% (tabel 4).

Tabel 4: Karakteristieken deelnemers ruwe data

	AML N=19472		Labo Nuytinck N=14608		Labo ASZ N=20684	
Geslacht	Man	Vrouw	Man	Vrouw	Man	Vrouw
Totaal (n, %)	4103 * (21,1%)	15363 * (78,9%)	3424** (23,4%)	11181** (76,5%)	5110*** (24,7%)	15538 *** (75,1%)
<18 jaar (x, % binnen geslacht)	4 (0,1%)	73 (0,5%)	81 (23,7%)	429 (3,8%)	117 (2,3%)	568 (3,7%)
18-54 (x, % binnen geslacht)	754 (18,4%)	5134 (33,4%)	373 (10,9%)	2619 (23,4%)	490 (9,6%)	2954 (19,0%)

> 54 (x, % binnen geslacht)	3345 (81,5%)	10156 (66,1%)	2970 (86,7%)	8133 (72,7%)	4503 (88,1%)	12016 (77,3%)

* Bij 6 stalen is het geslacht niet gekend
** Bij 3 stalen is het geslacht niet gekend
*** Bij 36 stalen is het geslacht niet gekend

Bij alle deelnemende laboratoria was *E. coli* de meest frequent geïsoleerde kiem, met 66,6% bij AML, 68,2% bij Labo Nuytinck en 55,3% bij labo ASZ. In tegenstelling tot bij de observationele surveillance studie was de 2de meeste frequente kiem niet *S. saprophyticus* maar *Klebsielle spp.* (tabel 5). De gevoeligheid van *E. coli* is hoog voor de meest gebruikte antibiotica, zoals nitrofurantoïne en fosfomycine, zoals beschreven in tabel 9.

Tabel 5: Verdeling van uropathogenen bij de ruwe laboratorium data

	AML N=19472		Labo Nuytinck N=14608		Labo ASZ N= 20684	
E. coli	12963	66,6%	9960	68,2%	11432	55,3 %
S. saprophyticus	177	0,9%	266	1,8%	356	1,7 %
Klebsiella spp.	1850	9,5%	1491	10,2%	2304	11,1 %
Enterococcus spp.	1313	6,7%	570	3,9%	2156	10,4 %
Enterobacter spp.	357	1,8%	172	1,2%	638	3,1 %
S. aureus	121	0,6%	88	0,6%	199	1,0 %
S. agalactiae	389	2,0%	171	1,2%	50	0,2 %
Proteus mirabilis	763	3,9%	860	5,9%	1304	6,3 %
Andere	1539	7,9%	1030	7,1%	2245	10,9 %

1.3 Gefilterde data laboratoria

Na toepassing van de filter zoals hoger beschreven bij methode werden 7915 urinestalen bij AML geïncludeerd, 7392 stalen bij Labo Nuytinck en 2547 urinestalen bij labo ASZ uit de periode van augustus 2020 tot en met december 2021. Dit leverde een groep van 6065 premenopauzale vrouwen op, waarvan 3014 uit AML, 228 uit Labo Nuytinck en 823 uit labo ASZ. Verder werden er in totaal 11789 postmenopauzale vrouwen geïncludeerd (tabel 6).

Tabel 6: karakteristieken deelnemers gefilterde data

	AML N=7915		Labo Nuytinck N=7392		Labo ASZ N=2547	
premenopauze (18-54 jaar)	3014	38,1%	2228	30,1	823	32,3%
postmenopauze (> 54 jaar)	4901	61,9%	5164	69,9	1724	67,7%

Bij alle deelnemende laboratoria was *E. coli* de meest frequent geïsoleerde kiem, met 76,6% bij AML, 75,9% bij Labo Nuytinck en 73,9% bij labo ASZ, gevolgd door *Klebsielle spp.* (tabel 7). De gevoeligheid van *E. coli* is hoog voor de meest gebruikte antibiotica, zoals nitrofurantoïne en fosfomycine, zoals beschreven in tabel 11.

Tabel 7: Verdeling van uropathogenen bij de gefilterde laboratorium data

	AML N= 7915		Labo Nuytinck N=7392		Labo ASZ N= 2547	
E. coli	6061	76,6 %	5612	75,9%	1881	73,9 %
S. saprophyticus	125	1,6%	229	3,1%	169	6,6 %
Klebsiella spp.	553	7,0%	582	7,9%	191	7,5 %
Enterococcus spp.	284	3,6%	222	3,0%	60	2,4 %
Enterobacter spp.	91	1,1%	56	0,8%	43	1,7 %
S. aureus	33	0,4%	30	0,4%	6	0,2 %
S. agalactiae	161	2,0%	107	1,4%	7	0,3 %
Proteus mirabilis	225	2,8%	278	3,8%	84	3,3 %

Andere	382	4,8%	276	3,7%	105	4,1 %

2 Vergelijkende statistiek

2.1 Vergelijking observationele surveillance studie met ruwe data

Bij vergelijking tussen de observationele surveillance studie en de ruwe data blijkt dat de distributie van de gevonden uropathogenen significant verschillend is wat betreft *E. coli*, *S. saprophyticus*, *Klebsiella spp.* en *Proteus mirabilis* (p<0,05). Bij de observationele studie zien we een hoger percentage aan *E. coli*, namelijk 74,6%, t.o.v. 66,6%, 68,2% en 55,3%, respectievelijk bij AML, Labo Nuytinck en labo ASZ. Het aandeel *S. saprophyticus* ligt tevens hoger in de observationele studie, terwijl het aandeel *Klebsiella spp*. en *Proteus mirabilis* lager ligt dan bij de ruwe data van de laboratoria. Bij de andere kiemen kon geen significant verschil aangetoond worden.

Tabel 8: Vergelijking van uropathogenen in de observationele studie en ruwe laboratorium data

	Observationele studie N= 213		AML N=19472 (x, %, p)			Labo Nuytinck N=14608 (x, %, p)			Labo ASZ N= 20684 (x, %, p)		
*E. coli**	159	74,6%	12963	66,6%	0.0158	9960	68,2%	0,0414	11432	55,3 %	0.0001
S. saprophyticus	17	8,0%	177	0,9%	<0.0001	266	1,8%	<0,0001	356	1,7 %	0.0001
Klebsiella spp.	7	3,3%	1850	9,5%	0.0030	1491	10,2%	0,0013	2304	11,1 %	0.0004
Enterococcus spp.	14	6,6%	1313	6,7%	0.9215	570	3,9%	0,0700	2156	10,4 %	0.0854
Enterobacter spp.	4	1,9%	357	1,8%	0.9616	172	1,2%	0,5363	638	3,1 %	0.4147
S. aureus	0	0%	121	0,6%	0.4757	88	0,6%	0,4921	199	1,0 %	0.2784
S. agalactiae	1	0,5%	389	2,0%	0.1787	171	1,2%	0,5311	50	0,2 %	0.5027
Proteus mirabilis	2	0,9%	763	3,9%	0.0394	860	5,9%	0,0035	1304	6,3 %	0.0021
Andere	9	4,2%	1539	7,9%	0.0635	1030	7,1%	0,1420	2245	10,9 %	0.0028

* Afwijkende classificatie bij de observationele surveillance studie: nl. *Enterococcus faecalis* i.p.v. *Enterococcus spp., K. pneumoniae + K. oxytoca* i.p.v. *Klebsiella spp Proteus spp.* i.p.v. *Proteus mirabilis.*

Gezien *E. coli* de meest voorkomende geïsoleerde kiem is bij ongecompliceerde urineweginfecties werd voor de vergelijking van de resistentie de focus gelegd op deze kiem. Wat betreft de resistentie profielen voor *E. coli* is er een significant verschil aangetoond tussen de observationele studie en de ruwe data van de laboratoria voor nitrofurantoïne (bij Labo Nuytinck), voor amoxicilline-clavulaanzuur (bij AML en labo ASZ), voor cefuroxime, voor quinolonen en voor cotrimoxazole (bij labo ASZ) ($p<0,05$). Voor de andere kon geen significant verschil aangetoond worden (tabel 9). Zoals je kan zien in onderstaande tabel kan het aantal stalen (n) per antibioticum verschillen. Dit komt omdat de labo's soms een verschillend antibiogram hanteerden. Bovendien behoorde ampicilline niet tot het antibiogram van de data van AML en labo ASZ. Aangezien ampicilline in België niet meer op de markt is, werd dit antibioticum door Labo Nuytinck vervangen door amoxicilline. De gevoeligheid van *E. coli* komt echter overeen voor beiden.

Tabel 9: Gevoeligheid van *E. coli* in de observationele studie en de ruwe laboratorium data

	Observationele studie N=159		AML N=12963 (x, n, %, p)				Labo Nuytinck N=9960 (x, n, %, p)				Labo ASZ N=11432 (x, n, %, p)			
Nitrofurantoïne	159	100%	12571	12790	98,3%	0.1755	9636	9960	96,7%	0,0371	10585	10852	97,5 %	0.0814
Fosfomycine	158	99,4%	12659	12879	98,3%	0.4601	9720	9959	97,6%	0,2328	11031	11416	96,6 %	0.0908
Amoxi-clav	147	92,5%	8788	12878	68,2%	<0.0001	8860	9959	89,0%	0,2048	7514	11421	65,8 %	< 0.0001
Quinolonen	154 *	96,9%	10688 **	12965	82,4%	<0.0001	8019 ***	9943	80,6%	<0,0001	9057 ***	11424	79,3 %	< 0.0001
Cotrimoxazole	134	84,3%	10253	12841	79,8%	0.1984	7794	9959	78,3%	0,0836	8659	11403	75,9 %	0.0186
Cefuroxime	153	96,2%	11106	12768	87,0%	0.0008	4733	9959	47,5%	<0,0001	10282	11420	90,0 %	0.0137
Ampicilline	87	54,7%					5385	9958	54,1%	0,9359				

* werd getest op levofloxacine en ofloxacine
** werd voornamelijk getest op ciprofloxacine en gedeeltelijk op levofloxacine en ofloxacine
*** werd getest op ciprofloxacine

2.2 Vergelijking observationele surveillance studie met gefilterde data

De verdeling van de gevonden uropathogenen was goed vergelijkbaar tussen de observationele surveillance studie en de gefilterde labo data betreffende de kiemen *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *S. aureus*, *S. agalactiae* en de overige niet benoemde kiemen. De distributie van *S. saprophyticus* stemt enkel overeen bij labo ASZ en van *Proteus mirabilis* enkel bij AML en labo ASZ. Voor Klebsiella spp. en Enterococcus spp. kon wel een significant verschil aangetoond worden bij alle laboratoria ($p<0,05$) (tabel 10).

Tabel 10: Verdeling van uropathogenen in de observationele studie en gefilterde laboratorium data

	Observationele studie N=213		AML N= 7915 (x, %, p)			Labo Nuytinck N=7392 (x, %, p)			Labo ASZ N= 2547 (x, %, p)		
*E. coli**	159	74,6%	6061	76,6 %	0.5664	5612	75,9%	0,7289	1881	73,9 %	0.8626
S. saprophyticus	17	8,0%	125	1,6%	0.0001	229	3,1%	0,0002	169	6,6 %	0.5416
Klebsiella spp.	7	3,3%	553	7,0%	0.0492	582	7,9%	0,0193	191	7,5 %	0.0315
Enterococcus spp.	14	6,6%	284	3,6%	0.0355	222	3,0%	0,0058	60	2,4 %	0.0006
Enterobacter spp.	4	1,9%	91	1,1%	0.3171	56	0,8%	0,1529	43	1,7 %	0.7811
S. aureus	0	0%	33	0,4%	1.0000	30	0,4%	1,0000	6	0,2 %	1.0000
S. agalactiae	1	0,5%	161	2,0%	0.1332	107	1,4%	0,3745	7	0,3 %	0.4745
Proteus mirabilis	2	0,9%	225	2,8%	0.1343	278	3,8%	0,0252	84	3,3 %	0.0621
Andere	9	4,2%	382	4,8%	0.8086	276	3,7%	0,8497	105	4,1 %	0.9422

* Afwijkende classificatie bij de observationele surveillance studie: nl. *Enterococcus faecalis* i.p.v. *Enterococcus spp., K. pneumoniae + K. oxytoca* i.p.v. *Klebsiella spp Proteus spp.* i.p.v. *Proteus mirabilis.*

Wat betreft de resistentie profielen voor *E. coli* kon er met een p-waarde van 0.4045, 0.0825 en 0.4005 (respectievelijk bij AML, Labo Nuytinck en labo ASZ) geen significant verschil aangetoond worden tussen de observationele studie en de gefilterde data voor de gevoeligheid voor nitrofurantoïne. Ook bij fosfomycine, cotrimoxazole en ampicilline bleek de sensitiviteit vergelijkbaar. Er werd wel een significant verschil aangetoond voor amoxicilline-clavulaanzuur (bij AML en labo ASZ), voor de quinolonen en voor cefuroxime (bij AML en Labo Nuytinck) ($p<0,05$) (tabel 11).

Tabel 11: Gevoeligheid van *E. coli* in de observationele studie en de gefilterde laboratorium data

	Observationele studie N=159		AML N=6061 (x, n, %, p)				Labo Nuytinck N=5612 (x, n, %, p)				Labo ASZ N= 1881 (x, n, %, p)			
Nitrofurantoïne	159	100%	5957	6011	99,1%	0.4045	5490	5612	97,8%	0,0825	1771	1791	98,9 %	0.4005
Fosfomycine	158	99,4%	5967	6039	98,8%	1.0000	5497	5611	98,0%	0,3787	1836	1879	97,7 %	0.2526
Amoxi-clav	147	92,5%	4295	6042	71,1%	<0.0001	5101	5611	90,9%	0,5973	1371	1879	73,0 %	<0.0001
Quinolonen	154*	96,9%	5336 **	6071	87,9%	0.0009	4812 ***	5603	85,9%	<0,0001	1657 ***	1880	88,1 %	0,0013
Cotrimoxazole	134	84,3%	4964	6018	82,5%	0.6304	4568	5611	81,4%	0,4157	1505	1864	80,7 %	0.3241
Cefuroxime	153	96,2%	5393	5982	90,2%	0.0156	2880	5611	51,3%	<0,0001	1771	1879	94,3 %	0.3896
Ampicilline	87	54,7%					3293	5611	58,7%	0,3571				

* werd getest op levofloxacine en ofloxacine
** werd voornamelijk getest op ciprofloxacine en gedeeltelijk op levofloxacine en ofloxacine
*** werd getest op ciprofloxacine

2.3 Vergelijking gefilterde data en ruwe data

Bij vergelijking van de gefilterde en de ruwe data blijkt dat de distributie van de gevonden uropathogenen significant verschillend is bij alle deelnemende laboratoria wat betreft *E. coli*, *S. saprophyticus*, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp*., *Proteus mirabilis* en de overige niet benoemde kiemen ($p<0,05$). Voor *S. aureus* werd er bij AML en ASZ ook een significant verschil gevonden in distributie, p-waarde respectievelijk 0.0497 en 0.0003, maar bij Labo Nuytinck was dit niet het geval ($p=0.0738$). De distributie van *S. agalactiae* was voor alle deelnemende labo's niet significant verschillend bij de vergelijking tussen de gefilterde en de ruwe data ($p>0,05$). (tabel 12).

Tabel 12: verdeling van uropathogenen in de gefilterde en ruwe laboratorium data

	AML N filter=7915 N ruw=19472					Labo Nuytinck N filter=7392 N ruw= 14608					Lab ASZ N filter= 2574 N ruw= 20684				
	Gefilterde (N, %)		Ruwe (N, %)		p	Gefilterde (N, %)		Ruwe (N, %)		p	Gefilterde (N, %)		Ruwe (N, %)		p
E. coli	6061	76,6 %	12963	66,6%	<0.0001	5612	75,9%	9960	68,2%	<0,0001	1881	73,9 %	11432	55,3 %	<0.0001
S. saprophyticus	125	1,6%	177	0,9%	<0.0001	229	3,1%	266	1,8%	<0,0001	169	6,6 %	356	1,7 %	<0.0001
Klebsiella spp.	553	7,0%	1850	9,5%	<0.0001	582	7,9%	1491	10,2%	<0,0001	191	7,5 %	2304	11,1 %	<0.0001
Enterococcus spp.	284	3,6%	1313	6,7%	< 0.0001	222	3,0%	570	3,9%	0,0008	60	2,4 %	2156	10,4 %	<0.0001
Enterobacter spp.	91	1,1%	357	1,8%	<0.0001	56	0,8%	172	1,2%	0,0046	43	1,7 %	638	3,1 %	<0.0001
S. aureus	33	0,4%	121	0,6%	0.0497	30	0,4%	88	0,6%	0,0738	6	0,2 %	199	1,0 %	0.0003
S. agalactiae	161	2,0%	389	2,0%	0.8831	107	1,4%	171	1,2%	0,0943	7	0,3 %	50	0,2 %	0.9354
Proteus mirabilis	225	2,8%	763	3,9%	<0.0001	278	3,8%	860	5,9%	<0,0001	84	3,3 %	1304	6,3 %	< 0.0001
Andere	382	4,8%	1539	7,9%	<0.0001	276	3,7%	1030	7,1%	<0,0001	105	4,1 %	2245	10,9 %	<0.0001

Wat betreft de resistentie profielen voor *E. coli* kon er met een p-waarde van <0.0001, 0.001 en 0.0006 (respectievelijk bij AML, Labo Nuytinck en labo ASZ) een significant verschil aangetoond worden tussen de gefilterde data en de ruwe data voor de gevoeligheid voor nitrofurantoïne. Met uitzondering van de gevoeligheid voor fosfomycine bij Labo Nuytinck (p=0,1540), werden voor alle geteste antibiotica bij alle laboratoria steeds een significant verschil in gevoeligheid aangetoond tussen de gefilterde data en de ruwe data (tabel 13).

Tabel 13: Gevoeligheid van *E. coli* tussen gefilterde en ruwe laboratorium data

	AML N filter = 6061 N ruw = 12963							Labo Nuytinck N filter = 5612 N ruw = 9960							Labo ASZ N filter= 1881 N ruw= 11432						
	Gefilterde (x, n, %)			Ruwe (x, n, %)			p	Gefilterde (x, n, %)			Ruwe (x,n, %)			p	Gefilterde (x,n, %)			Ruwe (x n,, %)			p
Nitrofurantoïne	5957	6011	99,1%	12571	12790	98,3%	<0.0001	5490	5612	97,8%	9636	9960	96,7%	0,0001	1771	1791	98,9 %	10585	10852	97,5 %	0.0006
Fosfomycine	5967	6039	98,8%	12659	12879	98,3%	0.0088	5497	5611	98,0%	9720	9959	97,6%	0,1540	1836	1879	97,7 %	11031	11416	96,6 %	0.0166
Amoxi-clav	4295	6042	71,1%	8788	12878	68,2%	<0.0001	5101	5611	90,9%	8860	9959	89,0%	0,0001	1371	1879	73,0 %	7514	11421	65,8 %	< 0.0001
Quinolonen	5336*	6071	87,9%	10688	12965	82,4%	<0.0001	4812 **	5603	85,9%	8019	9943	80,6%	<0,0001	1657 **	1880	88,1 %	9057	11424	79,3 %	< 0.0001
Cotrimoxazole	4964	6018	82,5%	10253	12841	79,8%	<0.0001	4568	5611	81,4%	7704	9959	78,3%	<0,0001	1505	1864	80,7 %	8659	11403	75,9 %	< 0.0001
Cefuroxime	5393	5982	90,2%	11106	12768	87,0%	<0.0001	2880	5611	51,3%	4733	9959	47,5%	<0,0001	1771	1879	94,3 %	10282	11420	90,0 %	< 0.0001
Ampicilline								3293	5611	58,7%	5385	9958	54,1%	<0,0001							

* werd voornamelijk getest op ciprofloxacine en gedeeltelijk op levofloxacine en ofloxacine
** werd getest op ciprofloxacine

V DISCUSSIE

1 Discussie

1.1 Verdeling van uropathogenen

E. coli is bij uitstek het meest voorkomende uropathogeen in de eerste lijn. Dit blijkt, zoals vooraf te verwachten was, zowel uit de observationele surveillance studie als uit de ruwe en gefilterde laboratorium data. Wat echter opvallend is, is dat bij de vergelijking van het voorkomen van de uropathogenen, de ruwe data significant verschilt met de observationele data. Dit is bij alle labo's het geval voor *E. coli, S. saprophyticus en Klebsiella spp*., de meest gekweekte kiemen. Tussen de gefilterde labo data en de observationele data kon geen significant verschil gevonden worden wat betreft het voorkomen van *E. coli*. Voor de rest van de uropathogenen is het bij de gefilterde labo data afhankelijk van het labo of er al dan niet een significant verschil is. Een verklaring hiervoor kan zijn dat de classificatie van kiemen niet geheel overeenkomt tussen de labo data en de observationele studie, zoals reeds eerder beschreven bij resultaten. Zo zijn bij de observationele studie bv. alle enterococcen die geen *Enterococcus faecalis* zijn, toegeschreven aan de classificatie 'andere', terwijl bij de laboratorium data alle enterococcen samen genomen zijn onder de noemer '*Enterococcus spp.*'.
Het verschil in de verdeling van uropathogenen wordt bevestigd in tabel 12, waarbij er een significant verschil aangetoond wordt tussen de gefilterde en ruwe labo data voor de meest voorkomende uropathogenen. Enkel voor *S. aureus* en *S. agalactiae* kon er bij respectievelijk Labo Nuytinck en de drie labo's geen significant verschil aangetoond worden. De kleinere aantallen van voorkomen kunnen hiertoe bijdragen.

1.2 Resistentieprofielen bij *E. coli*

De resistentieprofielen bij *E. coli* bleken doorgaans goed vergelijkbaar tussen de gefilterde labo data en de observationele surveillance studie. Voor de veel gebruikte nitrofurantoïne, fosfomycine en cotrimoxazole werd er bij geen enkel labo een significant verschillende gevoeligheidsgraad gevonden t.o.v. de observationele studie. Bij de quinolonen zien we echter wel een lagere gevoeligheid bij de labo data t.o.v. de observationele studie, de filter werkt dus voor deze groep van antibiotica niet. Een mogelijke verklaring hiervoor kan zijn dat de stalen van de labo's, ondanks de filtering toch vaker nog gaan over stalen waarbij er sprake was van therapie falen of risicofactoren. In de eerste lijn wordt doorgaans geen staal opgestuurd bij ongecompliceerde urineweginfecties. Bij falen van de empirische therapie wordt er echter wel een staal opgestuurd, waarbij dan vaak kiemen gevonden worden met een hogere resistentiegraad. Mogelijks worden ook meer resistentie bacteriën gevonden bij urineweginfecties van patiënten met risicofactoren. Voor amoxicilline-clavulaanzuur is het sterk afhankelijk van labo, zo zien we bij Labo Nuytinck een sterke overeenkomst, terwijl bij AML en labo ASZ dit absoluut significant verschillend is.

Bij de ruwe data van de laboratoria kon geen significant verschil aangetoond worden t.o.v. de veldstudie voor de eerste keuze antibiotica nitrofurantoïne (behalve bij Labo Nuytinck) en fosfomycine. Mogelijks komt dit omdat de sensitiviteit zeer hoog ligt. We zien echter wel dat de p-waardes duidelijk lager liggen dan bij de gefilterde data. Hierdoor kunnen we dus

aannemen dat de ruwe labo data minder goed overeenstemmen met de observationele studie dan de gefilterde labo data.

Als de rechtstreekse vergelijking tussen de resistentie profielen van de ruwe en gefilterde laboratorium data gemaakt wordt, ziet men dat er voor alle antibiotica (op 1 na, namelijk fosfomycine bij Labo Nuytinck) een significant verschil aangetoond kan worden. Ook voor amoxicilline-clavulaanzuur, quinolonen en cefuroxime zien we bij de vergelijking met de ruwe labo data vaak lagere p-waardes t.o.v. de p-waardes bij de vergelijking met de gefilterde labo data, hoewel ze ook daar vaak niet >0.05 zijn.

De sensitiviteit voor cefuroxime is opmerkelijk lager bij Labo Nuytinck in vergelijking met de andere laboratoria. De verklaring hiervoor is dat bij dit labo de kiem altijd als intermediair gevoelig beschouwd wordt, gezien deze doorgaans slechts gevoelig is bij een verhoogde blootstelling aan cefuroxime. Deze regel is echter niet van toepassing op ongecompliceerde UWI. Bij onze studie werden alle intermediaire resultaten als resistent beschouwd, waardoor een lagere gevoeligheidsgraad ontstaat bij dit labo.

2 Sterktes en zwaktes

Deze studie is uniek in dat opzicht dat er gezocht werd naar gefilterde regionale labo data die representatief zijn voor ongecompliceerde urineweginfecties bij vrouwen in de eerste lijn. In het verleden werd er namelijk steeds beroep gedaan op studies die gebruik maken van reeds bestaande (grote) laboratoria data waarbij stalen ook vaak afkomstig zijn van gecompliceerde urineweginfecties of patiënten met risicofactoren.

In tegenstelling tot studies in het verleden werd er bij alle laboratoria gebruik gemaakt van de EUCAST-breekpunten wat de vergelijking correcter en makkelijker maakt. Ook werd er bij deze studie zowel bij de labo data als bij de surveillance studie een afkapwaarde van 10^3 CFU/ml gebruikt.

Als zwakte kan genoteerd worden dat niet alle parameters van de labo data gekend zijn. Zo kan het bv. ook gaan over gecontamineerde stalen. Aan de hand van de filter wordt er echter getracht de patiëntenpopulatie van de observationele studie te evenaren.

In de toekomst dient er nog extra aandacht besteed te worden aan het optimaliseren van de filter die toegepast wordt op de ruwe labo data. Het is namelijk de bedoeling dat er van 1 staal slechts 1 dominantie kiem overgehouden wordt zodat eenzelfde staal niet dubbel meegeteld wordt (bv. wanneer er meerdere kiemen gevonden worden). Na het verkrijgen van de gefilterde labo data werd bij deze studie namelijk opgemerkt dat er toch nog dubbele stalen aanwezig waren in de dataset. Deze werden echter handmatig verwijderd alvorens de verdere statistiek verricht werd. Bij een verdere stap naar het in gebruik brengen van deze studie moet dit aldus in acht genomen worden. Ook moet er aandacht besteed worden dat de laboratoria de resistentiecijfers voor alle gewenste antibiotica aanleveren. Bij deze studie ontbreken de cijfers voor amoxicilline/ampicilline namelijk bij 2 labo's. Om het gebruik van de filter te optimaliseren is het van uiterst belang om nauw samen te werken met microbiologen, gezien zij steeds op de hoogte zijn van de meest recente informatie. Na het optimaliseren van de filter zou er een handleiding met basisvoorwaarden opgesteld moeten worden zodat elk regionaal labo hier beroep op kan doen om de filter volledig correct toe te kunnen passen. Deze handleiding zou jaarlijks of tweejaarlijks bijgeschaafd kunnen worden door een werkgroep die bestaat uit o.a. huisartsen en microbiologen.

3 Relevantie van gefilterde laboratorium data

Opvallend is dat de hoeveelheid stalen na het toepassen van de filter enorm kan verschillen. Zo zien we bijvoorbeeld bij de ruwe labo data van ASZ 20684 stalen. Na het toepassen van de filter blijven er slechts 2547 stalen over. Bij AML leveren deze data sets respectievelijk 19472 en 7915 stalen op. Dit kan mogelijks verklaard worden door het feit dat het ASZ labo een ziekenhuislabo is en het aandeel gecompliceerde stalen uit een ziekhuissetting hoger ligt dan bij de regionale laboratoria (die niet aan een ziekenhuis verbonden zijn). Veel stalen (van gynaecologie/ urologie/ etc.) zijn aldus niet representatief voor onze studie binnen de eerste lijn, waardoor er veel gefilterd moet worden. Dit toont aan dat filtering van de labo data wel degelijk van belang is om een representatief beeld te krijgen.

De gefilterde labo data kunnen aldus effectief gebruikt worden als surveillance voor de resistentie aan antibiotica voor ongecompliceerde urineweginfecties in de eerste lijn. In de toekomst zou men dus jaarlijks of tweejaarlijks beroep moeten kunnen doen op de gefilterde labo data van regionale labo's om een relevante inschatting te kunnen maken van de resistentiecijfers op dat moment. Zoals eerder gezegd zou het ook nuttig kunnen zijn om telkens de filter te herzien vooraleer die toegepast wordt, gezien de constant evoluerende richtlijnen. De kosten hiervoor zijn eerder beperkt en zouden financieel ondersteund moeten worden door de overheid. Dit zou er namelijk voor zorgen dat er veel minder geld en tijd gespendeerd wordt aan het uitvoeren van grote observationele studies. Daarnaast zorgen inadequaat gebruik van antibiotica, toenemende resistentiecijfers en extra gezondheidsproblemen voor kosten die op deze manier vermeden kunnen worden. Het zou hier dus gaan om een kosteneffectieve interventie.

VI CONCLUSIE

Men kan besluiten dat de gefilterde regionale laboratoria data gebruikt kunnen worden als surveillance voor de antibioticagevoeligheid van het meest voorkomende uropathogeen, *E. coli*, bij vrouwen met urineweginfecties in de eerste lijn.
De resistentiecijfers voor *E. coli* van de observationele studie en de gefilterde labo data waren namelijk vergelijkbaar bij de courantst gebruikte antibiotica (nitrofurantoïne en fosfomycine). Door een filter protocol toe te passen op de data van enkele regionale laboratoria werden dus urinestalen verkregen die representatief zijn voor vrouwen met ongecompliceerde urineweginfectie in de eerste lijn.
Wat betreft de distributie van uropathogenen kon bij vergelijking tussen de observationele studie en de gefilterde labo data tevens geen significant verschil worden aangetoond voor *E. coli*, de meest voorkomende kiem.

Bijkomend werd nagegaan of het wel nodig is om dergelijke filter toe te passen op de data van de laboratoria. Gezien er zowel bij de distributie van uropathogenen als bij de resistentieprofielen van *E. coli* een significant verschil werd aangetoond tussen de ruwe data en de gefilterde data, werd het belang van de filter aangetoond. Bovendien liggen de p-waardes bij vergelijking tussen de observationele studie en de ruwe data lager dan bij vergelijking tussen de observationele studie en de gefilterde data. Hierdoor kunnen we aannemen dat de ruwe labo data minder goed overeenstemmen met de observationele studie dan de gefilterde.

In de toekomst zou men dus jaarlijks of tweejaarlijks (afhankelijk van de verandering in resistentie) beroep kunnen doen op het bestaande filter protocol voor regionale labo's om een relevante inschatting te kunnen maken van de resistentiecijfers op dat moment. Op die efficiënte manier kan het beleid in de eerste lijn aangepast worden zonder aan actieve surveillance te moeten doen. Om dit te kunnen realiseren dient er nog extra aandacht besteed te worden aan het optimaliseren van de filter die toegepast wordt op de ruwe labo data. Ten slotte is het van uiterst belang om nauw samen te werken met microbiologen, gezien zij steeds op de hoogte zijn van de meest recente richtlijnen en veranderingen.

VII DANKBETUIGING

Wij wensen onze promotor Dr. Heytens Stefan en copromotor Dr. Touré Fatou te bedanken voor de ondersteuning en aangename samenwerking. Dankzij hen hebben wij dit onderzoek met succes kunnen afronden.

Daarnaast zijn wij de regionale laboratoria, nl. AML, Labo Nuytinck, ASZ labo en labo Medina enorm dankbaar voor hun participatie aan deze studie.

VIII PERSOONLIJKE REFLECTIE

1 Camille Thys

Ik zal eerst een korte samenvatting van de thesis weergeven, zodat de verdere reflectie beter begrepen kan worden. Bij een ongecompliceerde urineweginfectie in de eerste lijn mag men volgens de richtlijnen empirisch een antibiotische behandeling starten. Dit houdt echter in dat men op de hoogte moet zijn van het voorkomen van uropathogenen en hun resistentieprofiel. Om deze informatie te bekomen zou men regelmatig een observationele studie moeten doen, waarbij men urinestalen uit de eerste lijn verzamelt. Dit is echter zeer tijdsrovend en duur. Daarom willen wij met onze thesis proberen aantonen dat de data uit regionale laboratoria, nadat er een filter op toegepast wordt, representatief zijn voor de stalen uit de huisartspraktijken. Op die manier zou men in de toekomst relatief eenvoudig de distributie van de uropathogenen en hun resistentieprofielen kunnen opvolgen.

Het schrijven van deze masterproef werd begeleid door de promotor, dr. Stefan Heytens (samen met co-promotor dr. Fatou Touré). Onze studie was eigenlijk een vervolg op een onderzoek die hij reeds eerder uitvoerde. Dit zorgde ervoor dat hij ons enorm goed heeft begeleid, met het eerder onderzoek als leidraad. Er was dan ook op regelmatig tijdstip een vergadering ter bespreking van de stand van zaken en de verdere planning. Onze thesis bestaat eigenlijk uit twee luiken: één luik concentreert zich op de observationele studie die data verzamelt uit de huisartspraktijken, het andere luik gaat over de vergelijking met de gefilterde data van de laboratoria. Over elk luik werd uiteindelijk een thesis geschreven door drie HAIO's, ikzelf maakte deel uit van het tweede luik. De dataverzameling gebeurde echter door alle 6 de studenten samen, dit liep voornamelijk over het eerste anderhalf jaar. Door de COVID-pandemie gebeurden bijna alle meetings online. Dit verliep altijd vlot en elke student kon voldoende praktijken overtuigen om deel te nemen aan de veldstudie. Het verdere werk was individueel (pakketjes samenstellen en rondbrengen, het aantal overgebleven pakketten opvolgen, op regelmatig tijdstip de deelnemende huisartsen contacteren,…).

Voor het schrijven van de thesis zelf was ik blij dat we met een kleiner groepje waren. Op die manier is het toch eenvoudiger om het overzicht te bewaren en afspraken te maken. Ik werkte samen met Eline Thyssen en Lieselot Veekens. Voor mijn vorige masterthesis werkte ik al samen met Lieselot. Dit zorgde ervoor dat we reeds goed op elkaar afgestemd waren, maar ook met Eline verliep alles zeer vlot. Gedurende het hele proces ben ik ervan overtuigd dat elk van ons drie een gelijkaardig aandeel had. Bovendien was iedereen telkens enthousiast om taken op zich te nemen, zodat er geen discussies of ergernissen ontstonden. Samenwerken in groep heeft als groot voordeel dat je elkaar tijdig stimuleert om wat tijd aan de thesis te besteden. Er is slechts één definitief document, dus elk moest op zijn beurt een taak uitvoeren of een deeltje afwerken. Ik weet van mezelf dat ik soms dingen tot het laatste moment durf uitstellen, dus voor mij was dit een groot voordeel. Bovendien lees je elkaars delen na, ben je kritisch en kun je door overleg het werk tot een hoger niveau tillen. De statistische analyse vond ik niet evident (alhoewel het hier om eenvoudige statistiek ging), aangezien ik dit reeds enkele jaren niet meer toegepast had. Hiervoor zijn we samengekomen en met behulp van de nodige achtergrondliteratuur konden we de obstakels overkomen. Samenvattend kan ik dus zeggen dat het groepsproces zonder problemen verliep.

Ik zal mijn persoonlijk aandeel nog wat verduidelijken. Ik heb zes huisartspraktijken kunnen includeren om deel te nemen aan de observationele studie. Allemaal hebben ze een mooi aantal stalen opgestuurd. Ik bracht tevens een laboratorium aan voor het verzamelen van de

labo data. Wat de thesis zelf betreft werd er voor de inleiding eerst een literatuurstudie uitgeschreven door Eline, Lieselot en ik samen. Voor de resultaten beschikten we over data van drie laboratoria. Elk nam één labo voor zijn rekening: samenvoegen van alle data in een Excel bestand, controleren op en verwijderen van dubbele stalen, overzetten naar SPSS, uitvoeren van beschrijvende statistiek en enkele statistische analyses. Het uitschrijven van de methode, resultaten, discussie en conclusie werd opnieuw verdeeld. Verder was ik op alle vergaderingen (met uitzondering van 1 omwille van verlof) aanwezig.

Ik ben zeer tevreden met het gekozen onderwerp en het uiteindelijke resultaat. Het is een uiterst relevant onderwerp voor de huisartsgeneeskunde, gezien een urineweginfectie een vaak voorkomende pathologie is. De studie is een aanzet voor een correct en up-to-date beleid van ongecompliceerde urineweginfecties in de eerste lijn. Bovendien zal het onderzoek ook een blijvende meerwaarde hebben in de toekomst, gezien het filter protocol telkens opnieuw toegepast kan worden op de recentste labo data. Onder leiding van de promotor, dr. Stefan Heytens, zal tijdens de komende maanden het onderzoek nog verder uitgebreid en gepubliceerd worden. Zo kan men mogelijks ook meer informatie bekomen over onder andere gecompliceerde urineweginfecties en de invloed van de menopauze.

2 Eline Thyssen

Als ik nu terugkijk naar het traject dat Lieselot, Camille en ik hebben afgelegd om deze thesis te schrijven, ben ik best tevreden met hoe alles verlopen is. Initieel was ons een andere promotor aangewezen, maar zij had bij de eerste samenkomst met alle mede-HAIO's die haar als promotor hadden, ook Dr. Stefan Heytens uitgenodigd. Hij kwam het cystitis project voorstellen en zocht nog huisartsen in opleiding om mee te doen aan het onderzoek. Hij vertelde met zo'n enthousiasme over het onderzoek dat wij het direct zagen zitten om er mee in te stappen. Zo vormden we een groep van 6 HAIO'S, waarbij 3 andere HAIO's de focus op de observationele studie legden en wij met z'n drieën de focus op vergelijking tussen de observationele studie en de laboratoria data. Op die manier konden we met 6 HAIO's samenwerken om stalen voor de veldstudie te verzamelen en laboratoria te rekruteren voor onze beide thesissen. Dit zorgde er voor dat de regio waarin onze studie liep, uitgebreider was én dat we meer huisartsenpraktijken konden rekruteren, wat de beide thesissen alleen maar ten goede kwam.

Tijdens de eerste fase lag de focus van de samenkomsten voornamelijk op hoe huisartsenpraktijken aanwerven om deel te nemen, hoe we ervoor gingen zorgen dat we voldoende stalen zouden halen én de opvolging van de stalen die binnenkwamen. Na verloop van tijd kwam ook het aanschrijven van de regionale laboratoria meer in beeld. Eens de laboratoria gerekruteerd waren, legde elke groep meer de focus op het eigen deelonderwerp en gingen we de aan de slag met het analyseren van de data en het schrijven van de eigenlijke thesis.

De samenwerking met mijn mede-HAIO's, Lieselot en Camille, verliep ook zeer fijn. Het feit dat we naast mede-HAIO's ook vriendinnen zijn, zorgde ervoor dat we steeds zeer open met elkaar konden communiceren en gemakkelijk feedback aan elkaar konden geven. Doordat we elkaar vooraf al goed kenden, wisten we ook wat we aan elkaar hadden. Qua werkverdeling liep ook alles vlot, naar mijn gevoel. Zo waren er datasets van 3 labo's die verwerkt en geanalyseerd moesten worden en hebben we elk de datasets van 1 laboratorium voor onze rekening genomen. Ook het effectieve schrijfwerk hebben we zo eerlijk mogelijk proberen

verdelen. Waar Lieselot en Camille een groter deel van de inleiding schreven, zorgde ik dan weer meer voor de methodologie. Ook het schrijfwerk aan de resultaten, discussie, conclusie en abstract probeerden we zo fair mogelijk te verdelen. Zo nam ik het schrijven van de abstract en de beschrijvende statistiek voor mijn rekening, schreef Lieselot de kapstok van de vergelijkende statistiek en de discussie. Camille werkte dan weer de vergelijkende statistiek af en zorgde voor de conclusie. Net zoals elke andere thesis kenden ook ons thesis parcours enkele obstakels, zoals het probleem van de dubbele stalen door de manier waarop de data aangeleverd werd door de laboratoria. Dit zorgde even voor de nodig stress, maar we zijn niet bij de pakken blijven zitten en hebben direct naar mogelijke oplossingen gezocht. Het opnieuw aanleveren van de data door de klinische laboratoria was door de deadline van onze thesis niet mogelijk, maar dan hebben we, door handmatig alle datasets af te gaan en alle dubbele stalen te verwijderen, het probleem gelukkig tijdig kunnen oplossen. Zulke situaties tonen nog maar eens hoe fijn het dan is om met een goed team samen te werken en goed ondersteund te worden door onze (co-)promotor. Ik had deze thesis met niemand anders dan Camille en Lieselot willen schrijven!

Ook de samenwerking met onze promotor, Dr Stefan Heytens, en onze co-promotor, Dr. Fatou Touré, was zeer aangenaam. Zij stonden steeds paraat voor advies, tips en bijsturing waar nodig. Als ik hoor hoe andere HAIO's soms weken moeten wachten op reactie van hun (co-)promotor, besef ik nog maar eens hoe fijn het is om een (co-)promotor te hebben die zelf zo enthousiast is over het onderzoek dat hij ook echt tijd maakt voor onze begeleiding en steeds zo snel mogelijk reageert op onze vragen. Ik denk dat we ons geen betere begeleiding hadden kunnen wensen.

Wat ik van in het begin zo interessant vond aan ons thesisonderwerp was dat het een onderzoek is dat effectief een invloed kan hebben op het werkveld. Uiteraard is nog verdere optimalisatie van de filter nodig, maar daarna zou het filter procol bijvoorbeeld jaarlijks of tweejaarlijks op de data van de regionale klinische laboratoria toegepast kunnen worden, waardoor er op een kostenbesparende en minder arbeidsintensieve manier aan surveillance kan geworden gedaan voor uropathogenen in de 1ste lijn. Doordat het filter protocol minder tijdrovend en minder kostenintensief is dan het op poten zetten van een observationele surveillance studie, kan er meer frequent nagegaan worden wat de resistentie profielen voor de meeste courant gebruikte antibiotica in de eerste lijn zijn. Hierdoor zouden de richtlijnen voor een empirische én effectieve behandeling van een ongecompliceerde urineweginfectie in de 1ste lijn ook frequenter bijgestuurd kunnen worden. Op die manier heeft het ontwikkelen en toepassen van het filter protocol zijn invloed op het dagdagelijkse werk in de huisartsenpraktijk. Het is dan ook een zeer fijn idee dat wij met onze thesis daaraan hebben kunnen bijdragen.

3 Lieselot Veekens

Werken in groep vind ik een groot voordeel omwille van verschillende redenen. Een eerste reden is de grotere inbreng in een groep. Doordat iedereen verschillende ideeën heeft creëer je veel meer input. Je leest ook telkens het werk van je collega's na, waardoor je elkaar continu in vraag kan stellen. Zo komen er meer fouten of werkpunten aan het licht waardoor je de studie naar een hoger niveau tilt.
Een tweede reden is dat je in groep gebruik kan maken van de sterktes van elke persoon, waardoor het werk efficiënter gebeurt en de productiviteit stijgt. Ook op sociaal vlak waren de

bijeenkomsten en online meetings een leuke manier om elkaar nog eens te zien tijdens de corona pandemie.
Als laatste is de emotionele ondersteuning voor mij ook zeker een reden. Op momenten van drukte en veel werk kunnen taken verdeeld worden, waardoor je je gesteund en minder alleen voelt. Vele handen maken namelijk licht werk.

Al deze voordelen hebben er voor gezorgd dat dit voor mij een aangename ervaring geweest is. We hebben ook steeds een goed contact gehad met de copromotor en promotor bij vragen of moeilijkheden. Voornamelijk in de laatste maanden was het contact intenser waarbij we steeds op korte termijn feedback kregen en zo zelf ook kort op de bal konden spelen.

We hebben bij elke fase van deze studie allen ons steentje bijgedragen en de taken werden steeds goed verdeeld. Bij de opstart van de studie dienden er huisartsenpraktijken geïncludeerd te worden voor het observationele gedeelte. In onze eigen regio gingen we op zoek naar praktijken die bereid waren deel te nemen. Dit deden we door ze per e-mail en telefonisch te contacteren en later ook op gesprek te gaan om meer informatie te geven over de opstart. Tijdens de start van de corona periode was dit niet eenvoudig, maar toch zijn we er elk in geslaagd om 5-7 huisartsenpraktijken te includeren.

In de tweede fase van het onderzoek heb ik de huisartsenpraktijken ondersteund door ze updates te geven over de reeds verkregen resultaten van de studie en ze zo ook te stimuleren om blijvend stalen op de sturen. Bij de start van het literatuuronderzoek zijn wij allen op zoek gegaan naar nuttige artikels en reviews. Hierbij heb ik mij voornamelijk gefocust op de beperkte literatuur die voorhanden is betreffende lokaal resistentie-onderzoek en de moeilijkheden die hiermee gepaard gaan. Mijn collega's hebben zich meer toegelegd op de epidemiologie en het reeds bestaande beleid omtrent UWI in de eerste lijn.

Daarna was het tijd om te starten met het contacteren van regionale laboratoria met de vraag naar deelname. Ieder van ons nam 1 labo voor haar rekening, waarbij dit voor mij AML was. Samen met de promotor zijn we met hen in gesprek gegaan om het filter protocol te optimaliseren en afspraken te maken rond timing van het afleveren van de gegevens. Dit verliep doorgaans vlot.

Na het verkrijgen van de laboratoria data zijn wij aan de slag gegaan met het analyseren van de gegevens. Hierbij heb ik voor AML de data cleaning en het uitvoeren van de statische testen gedaan. Voor het verdere uitschrijven van de masterproef hebben mijn collega's zich gefocust op de resultaten, waarbij ik de eerste versie van de discussie geschreven heb. Nadien hebben wij steeds elkaars werk gecontroleerd en aangepast.

Deze masterproef studie is mijns inziens zeker relevant voor onze maatschappij. Ongecompliceerde urineweginfecties behoren namelijk tot de meest frequente aandoeningen in de huisartsenpraktijk. Het is ook een aandoening waarvoor we in de huisartsenpraktijk zeer vaak een empirische behandeling opstarten. Gezien de alom gekende stijging in resistentie is het van uiterst belang dat er spaarzaam en zinvol omgegaan wordt met antibiotica. Maatschappelijk gezien is het ook van belang om kosten goed te verdelen en niet onnodig grote observationele studies te doen waarbij veel mankracht, arbeid en geld nodig is. Door deze studie wordt er een efficiënte en kosten sparende manier geïntroduceerd om de resistentie van uropathogenen in de eerste lijn zo goed mogelijk in kaart te brengen. Het beleid kan zo ook frequent en correct aangepast worden.

In 2015 werd een gelijkaardig onderzoek uitgevoerd, echter waren er bij dit onderzoek enkele beperkingen, waardoor er geen duidelijke conclusies konden getrokken worden. Bij deze nieuwe studie werden deze beperkingen aangepakt. Zo werkten bijvoorbeeld alle labo's met EUCAST-breekpunten waardoor vergelijking veel makkelijker was. Ook werd het nut van de filter aangetoond door te vergelijken met de ruwe labo data, iets wat in het verleden nooit eerder gedaan werd. Dit onderzoek is aldus zeker en vast wetenschappelijk relevant.

Als huisarts in opleiding was dit een leerrijke ervaring gezien we zelf zo vaak in aanraking komen met het onderwerp in de eigen praktijk. Ik heb onder andere geleerd meer stil te staan bij het gebruik van antibiotica. Het was ook een goede opfrissing betreffende besliskunde en statistiek. Ik ben zeer tevreden dat we met dit onderzoek echt iets kunnen bijdragen tot de wetenschap en eerstelijns richtlijnen in België.

IX REFERENTIELIJST

1. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in woman: a 2010 update by the Infectious Disease Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis 2010, 52: e103-120.
2. Schmiemanss G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk M, Hummers-Pradier E. The Diagnosis of Urinary Tract Infection: A Systematic Review. Dtsch Arztebl Int 2010, 107(21): 361-367.
3. Little P, Moore MV, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. BMJ 2010, 340:c199.
4. Heytens S, Delvaux N, Christiaens T, De Sutter A. Richtlijn Cystitis bij de vrouw, herziening 2016. Domus Medica.
5. Colgan R, Williams M. Diagnosis and Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis. Am Fam Physician 2011, 84(7):771-776.
6. Michels TC, Sands JE. Dysuria: Evaluation and Differential Diagnosis in Adults. Am Fam Physician 2015, 92(9):778-788.
7. Markowitz M, Wood L, Raz S, Miller L, Haake D, Kim JH. Lack of uniformity among United States recommendations for diagnosis and management of actue, uncomplicated cystitis. Review Int Urogynecol J 2019, 30(7):1187-1194.
8. Heytens S, Boelens J , Claeys G, De Sutter 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 2017, 36: 105–113.
9. Kresken M, Körber-Irrgang B, Biedenbach DJ, Batista N, Besard V, Canton R et al. Comparative in vitro activity of oral antimicrobial agents against Enterobacteriaceae from patients with community-acquired urinary tract infections in three European countries. Clin Microbiol Infect. 2016, 22 (1):63.e1-63.e5.
10. Malros K, Huttner B D, McNulty C, Rodrigeuz-Bañoc J, Pulcinic C, Tängdén T et al. Comparison of antibiotic treatment guidelines for urinary tract infections in 15 European countries: Results of an online survey. International Journal of Antimicrobial Agents 2019, 54:478-486.
11. Kornfält Isberg H., Melander E., Hedin K., Mölstad S., Beckman A. Uncomplicated urinary tract infections in Swedish primary care; etiology, resistance and treatment. BMC Infect Dis 2019, 19 (1):155.
12. Chin T L, McNulty C, Beck C, MacGowan A. Antimicrobial resistance surveillance in urinary tract infections in primary care. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2016, 71 (10): 2723–2728.
13. Plate A, Kronenberg A, Risch M, Mueller Y, Di Gangi S, Rosemann T et al. Active surveillance of antibiotic resistance patterns in urinary tract infections in primary care in Switzerland. Infection 2019, 47:1027-1035.
14. Kronenberg A., Koenig S., Droz S., Mühlemann K. Active surveillance of antibiotic resistance prevalence in urinary tract and skin infections in the outpatient setting. Clinical Microbiology and Infection, 2011, 17 (12):1845-1851.

15. Grignon O, Montassier E, Corvec S, Lepelletier D, Hardouin JB, Caillon J, Batard E; EDBAC Study Group.
Escherichia coli antibiotic resistance in emergency departments. Do
local resistance rates matter? Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Mar;34(3):571-7.
16. Hines MC, Al-Salamah T, Heil EL, Mallemat H, Witting MD, Johnson JK, Winters ME, Hayes
BD.Resistance Patterns of Escherichia coli in Women with Uncomplicated Urinary Tr act Infection Do Not Correlate with Emergency Department Antibiogram. J Emerg Med. 2015 Dec;49(6):998-1003.
17. Christiaens TH, Heytens S, Verschraegen G, De Meyere M, De Maeseneer J (1998) 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 53:184–188
18. Clark AE, Kaleta EJ, Arora A, Wolk DM (2013) Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry: a fundamental shift in the routine practice of clinical microbiology. Clin Microbiol Rev 26:547–603
19. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Clinical breakpoints. Available online at: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/

X Appendices

1. Appendix 1: Goedkeuring Ethisch Comité
2. Appendix 2: Protocol Ethisch Comité
3. Appendix 3: Protocol voor regionale labo's
4. Appendix 4: Brief aan de huisarts

1 Appendix 1: Goedkeuring 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	NVT	12/06/2020	1/2

Betreft : Advies voor monocentrische studie met als titel:

"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"
B.U.N.: B6702020000347
Fase (Phase): NVT

* Begeleidende brief dd. 2/3/2020
* Adviesaanvraagformulier dd. 14/2/2020 (volledig ontvangen dd. 10/03/2020) + aanpassingen ontvangen dd. 8/06/2020
* Inlichtingenblad voor de arts cystitis studie 2020-2021
* Document: Inclusiecriteria voor de arts
* Gegevensblad in te vullen door de arts
* Protocol: uit te voeren handelingen
* Instructieblad
* Antwoord onderzoeker ontvangen op 8/06/2020 in antwoord op opmerkingen EC dd. 6/04/2020
* Begeleidende brief dd. 5/6/2020 Met het antwoord op de opmerkingen
* (Patiënten)informatie- en toestemmingsformulier versie 3 dd. 5/6/2020 NL

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 06 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.*

ALGEMENE DIRECTIE
Commissie voor Medische Ethiek

VOORZITTER
Prof.dr. P. Doran

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 01
Marieke De Meyer
T +32(09) 332 05 06
Charlotte De Wolf
T +32(09) 332 22 66
Sandra De Pauw
T +32(09) 332 26 88
Ann Haenebalcke
T +32(09) 332 22 86

INGANG 75
ROUTE 7522

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

- *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.*
- *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

2 *Appendix 2: Protocol studie*

1)TIJDSLIJN

TIJDSLIJN	ITEM	WIE	-/OK
28/2	EC ingediend Lijst artsen lijst labo's Budget Microbiologie UZ Gent, bestelt dipslides	Stefan Stefan Stefan Stefan Stefan	- - ok ok ok
Maart 2020	Informeren huisartsen **(mail)** + vraag deelname **(tel)** Informeren labo **(mail)** + vraag deelname **(tel)** Post intern UZ contacteren Contract Bpost "maxirespons" Logistiek • Enveloppes: nog bijbestellen (als post fiat geeft) • Gekleurd papier: aankoop • Etiketten: 3 soorten: aankoop • Dozen: aankoop Samenstellen pakketten: 200 • Etiketten afdrukken • Afdrukken documenten (13 pp) • Etiketten op dipslide en enveloppe • Informatieblad p 11: coderen (stempel • Papieren en dipslide in enveloppe	HAIO HAIO Stefan Stefan Stefan Stefan Stefan Stefan Stefan Stefan HAIO HAIO HAIO	- - ok - - - - - - - - - -
April- mei 2020	Rekrutering huisartsen: • investigator meeting / practice visit* Rekrutering laboratoria • bezoek aan labo's met uitleg • afspraken met wanneer leveren data o data 1/7/2019-30-6-2020 o belangrijk: ruwe data en gefilterde	 HAIO HAIO HAIO	
Juni 2020	rond brengen pakketten huisartsen (als nog nodig want al pakketten meegegeven bij *) 1 doos van 5 pakketten per arts; groepspraktijk max 3 dozen	HAIO	
1/7/2020	**START: FPI**	HA	
Jul-aug 2020	Labo analyse jaar 1/7/2019 - 30-6-2020 • ruwe data vs gefilterde data • analyse o proces data extractie o werking/problemen filter	HAIO HAIO HAIO	
1/7/2020 – 30/6/2021	Wekelijks controle op microbiologie UZ binnen gekomen stalen. Als 3de staal van 1 arts binnen is: nieuwe doos brengen	Stefan Stefan 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 Database labo resultaten volledig	HAIO/S HAIO/S	
Sept-nov 2021	Analyse data cystitis studie (resistentieprofielen) Analyse labo data: ruwe vs gefilterde	HAIO/S 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) • Maxirespons flex • Easy respons: 2.47 => dan 988 euro	400	1.86	744
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.

3 Appendix 3: Protocol voor regionale labo's

Geachte collega

Vooreerst hartelijk dank voor uw deelname aan deze studie. Het betreft een onderzoek naar de representativiteit van data uit de regionale laboratoria voor het resistentieprofiel van uropathogenen bij vrouwen met een ongecompliceerde urineweginfectie in de eerste lijn.

Background:

Het is bekend dat de antibiotica-gevoeligheidsgegevens van uropathogenen uit de regionale labo's hogere resistentiecijfers laten zien dan de cijfers uit observationele studies in de eerste lijn.
Een voor de hand liggende verklaring is dat in de regionale labo's een groot aantal van de stalen afkomstig zijn van vrouwen met gecompliceerde urineweginfecties of van vrouwen met belangrijke risicofactoren. Het empirisch antibiotica beleid bij ongecompliceerde urineweginfecties in de eerste lijn kunnen we dus niet zomaar afstemmen op deze gegevens.

Doelstellingen:

Door middel van een "filter" willen we uit de "ruwe" data van de regionale labo's die stalen selecteren die wel afkomstig zijn van vrouwen met een ongecompliceerde urineweginfectie.
We willen deze "gefilterde" resultaten vergelijken met die uit de observationele studie in de eerste lijn. Als de antibiotica gevoeligheidsresultaten overeenkomen, kunnen de gefilterde data uit de regionale labo's gebruikt worden als een instrument dat adequaat kan waarschuwen voor mogelijke stijgende resistentiecijfers bij ongecompliceerde urineweginfecties in de eerste lijn.
Op die manier vermijden we het telkens opnieuw uitvoeren van een tijdrovende en dure observationele veldstudie en kunnen huisartsen op veel kortere termijn beschikken over recente relevante antibiotica-gevoeligheidscijfers.

Het is ook belangrijk te beschikken over de "ruwe data" en deze te vergelijken met de "gefilterde data". Op die manier kunnen we mogelijks aantonen dat de gefilterde data wel degelijk voor surveillance van antibiotica resistentie kunnen gebruikt worden, terwijl dit niet mogelijk is voor de "ruwe data".

We willen dus 3 soorten data vergelijken

1. de resultaten uit de observationele studie van 1/8/2020 -- 31/12/2021
2. de gefilterde data uit de laboratoria van 1/8/2020 – 31/12/2021
3. de ruwe data uit de laboratoria van 1/8/2020 – 31/12/2021

Methode

Wat hebben we nodig?

1. **De ruwe data**
   Dit betreft de resultaten van de kweek en het antibiogram van alle urinestalen bij volwassen patiënten.
   1. een excel tabel met resultaten van kweek en resistentiecijfers per antibioticum voor gram negatieve kiemen.
   2. een excel tabel met resultaten van kweek en resistentiecijfers per antibioticum voor gram positieve kiemen.

2. **De filter toepassen op deze ruwe data**
   Kunt u de geëxtraheerde gegevens over urinestalen verder "filteren" aan de hand van volgende criteria:

   - Vrouw
   - Niet meer dan 1 staal per jaar per patiënt
   - Selecteren op rizivnr van huisartsen (004 en 006)*
   - Niet afkomstig van het rusthuis**

- Geïnstitutionaliseerde patiënten***
- Geen stalen verkregen door sondage (als dit bekend is in de database)
- Opdeling in leeftijdscategorieën: 18-54 jaar; 55-74 jaar; >74 jaar
- Pyurie en 1 dominante soort
    - pyurie: volgens afkapwaarde van het labo
    - cutoff bacterial count: Ab-gram uitgevoerd vanaf 10^3 CFU/mL als het een reincultuur betreft en er geen argumenten zijn voor contaminatie

* op die manier worden automatisch stalen van specialisten of ziekenhuizen geëxcludeerd
**excluderen obv adres? of andere parameters zoals een oplijsting onder aparte naam?
***als dit mogelijk is obv een eenvoudige parameter

We vragen ook voor de gefilterde data twee excel tabellen

1. een excel tabel met gefilterde data voor gram negatieve kiemen
2. een excel tabel met gefilterde data voor gram positieve kiemen

Bijkomende aandachtspunten

Kan u ook vermelden welke criteria uw labo gebruikt om het breakpoint te bepalen (EUCAST, CLSI)

We zouden de classificatie van gevoeligheid “R” en “I” samen nemen onder de noemer “R” De classificatie “S” blijft dan “S”

In bijlage kan u ook templates van de excel lijsten voor gram negatieve en gram positieve bacteriën vinden. Op die manier willen we de data zo uniform mogelijk verzamelen. U hoeft niet door plak en knip werk de juiste kollommen in de templates te plaatsen.
Procedure:

- extractie van de ruwe gegevens
- extractie van de gefilterde gegevens door toepassen van de bovenstaande filter
- verwijderen van de persoonsgegevens in beide lijsten
- Het kan zijn dat in uw labo niet alle opgelijste antibiotica getest worden.
- U hoeft de excel lijsten niet via knip en plakwerk aan te passen aan de templates
- kan u er wel voor zorgen dat de lijsten correct benoemd worden? Er zijn 4 lijsten:
    - “ruwe data gram negatieven”
    - “ruwe data gram positieven”
    - “gefilterde data gram negatieven”
    - “gefilterde data gram positieven”
- De excel lijsten mag u doorsturen via mail of WeTransfer naar de huisarts in opleiding die u heeft gecontacteerd, met collega Fatou Touré en mezelf in cc (fatou.toure@UGent.be en stefan.heytens@ugent.be)

Contactgegevens

Indien u vragen hebt kan u altijd contact nemen met Stefan Heytens (huisarts) op het nr. 0475/39.58.43 of per mail stefan.heytens@ugent.be of met Jerina Boelens (microbiologie) op het nr. 09/332.91.69 of per mail jerina.boelens@ugent.be

Met vriendelijke groeten
Stefan Heytens, Fatou Touré, Jerina Boelens

4 Appendix 4: Brief aan de huisarts

Geachte collega
Samen met de dienst microbiologie van het UZ Gent en een aantal regionale laboratoria willen wij met de hulp van ondergetekende HAIO's een studie uitvoeren om na te gaan of geselecteerde labo data gebruikt kunnen worden als surveillance voor de antibiotica gevoeligheid van uropathogenen bij vrouwen in de eerste lijn.

Wij zullen u binnen enkele dagen bellen om te horen of er in uw praktijk interesse is voor deelname aan de studie.
Een blaasontsteking bij vrouwen is een veel voorkomende infectie in de eerste lijn met een prevalentie tussen 30 en 50 per 1000 volwassen vrouwen per jaar. De diagnose wordt gesteld op basis van typische urinaire klachten (pijnlijke urinelozing, veelvuldig moeten plassen, continu een dringende aandrang voelen om te moeten plassen). Als een antibiotische therapie geïndiceerd is, wordt aangeraden empirisch te behandelen zonder eerst een kweek uit te voeren. Dergelijke aanpak vereist kennis van de verantwoordelijke uropathogenen en hun antibiotica gevoeligheid. Deze gegevens zijn doorgaans afkomstig van microbiologische laboratoria. Uit onderzoek blijkt dat deze data niet representatief zijn voor de specifieke situatie van ambulante vrouwen met een ongecompliceerde urineweginfectie in de eerste lijn. Een mogelijke verklaring is dat data van de laboratoria voor een deel afkomstig zijn van vrouwen met een gecompliceerde of recidiverende urineweginfectie of vrouwen met risicofactoren voor ernstiger infecties. In een pilootproject werd gevonden dat data van 2690 "geselecteerde" urinestalen uit 3 microbiologische laboratoria beter overeen kwamen met de gegevens uit een observationele studie in dezelfde tijdsperiode. (Heytens 2017).

Om dit verder te onderzoeken willen we de geselecteerde labo data vergelijken met de resultaten van een observationele studie.

De studie kan dus opgedeeld worden in 2 delen

1) <u>Het retrospectief deel van de studie:</u>

Aan microbiologische laboratoria wordt gevraagd alle resultaten van urinekweken te extraheren (ruwe data) en vervolgens door middel van strikte criteria een geselecteerde extractie te doen.
Deze geselecteerde resultaten kunnen vergeleken worden met de ruwe labo data en met de gegevens bekomen uit de observationele studie.
Er wordt ingeschat dat tussen 5 en 10 regionale laboratoria zullen deelnemen

2) <u>Het prospectief observationeel deel van de studie:</u>

In de observationele studie wordt aan vrouwen die zich bij de huisarts aanbieden met urinaire klachten gevraagd of zij willen deelnemen aan de studie. Er wordt mondeling uitgelegd dat er een aantal patiëntengegevens worden verzameld (cfr document patiëntenfiche) en dat er onderzoek zal worden gedaan op een urinestaal en dat deze gegevens volledig anoniem zullen worden verwerkt.
Indien de patiënt akkoord gaat wordt gevraagd een schriftelijke informed consent te tekenen en wordt een informatiebrief meegegeven waarin de patiënte de uitleg over de studie nogmaals kan nalezen.
Tijdens het consult dien je na te gaan of de patiënte voldoet aan de in- en exclusiecriteria. Indien de patiënte wordt geïncludeerd vraag je haar om tijdens het consult een midstream urinestaal te deponeren. Van het urinestaal neem je een dipslide (voedingsbodem) af die je dan opstuurt naar het microbiologische laboratorium voor verdere uitwerking wat de betreft de gevonden bacteriën en hun resistentieprofiel. De dipslide wordt samen met het gegevensdocument opgestuurd in een voorgefrankeerde omslag naar het microbiologisch laboratorium van het UZ Gent.
Alle gegevens en stalen die worden verzameld hebben een code. Op het document met patiëntengegevens wordt de naam van de patiënt niet vermeld om zo de anonimiteit van het onderzoek te garanderen.
Bij een ongecompliceerde urineweginfectie is een onderzoek op de urine (met name een kweek) dikwijls niet noodzakelijk. Je kan evenwel de code noteren in het dossier van de patiënt voor het geval dat je het nuttig acht om de resultaten te kennen. Je kan dan bellen naar Stefan Heytens (GSM zal vermeld worden onderaan het protocol voor de huisarts).
Indien het resultaat van een urineonderzoek (kweek) toch noodzakelijk is voor het beleid, bvb bij patiënten die koorts hebben, dien je het midstream urinestaal op te sturen voor verder onderzoek naar het labo waar je normaal mee samenwerkt. De resultaten van de studie zullen maar met vertraging beschikbaar zijn waardoor zij niet kunnen beschouwd worden als aanvullend onderzoek bij de momentane klinische praktijk.

Er zullen 400 patiënten geïncludeerd worden.

Van harte bedankt voor uw interesse voor onze studie

Namens de HAIO's UGent
Lieselot Veekens, Camille Thys, Eline Thyssen, Jasper Holvoet, Laura Vandevelde, Lien De Corte

Namens de onderzoekers UGent
Stefan Heytens, Jerina Boelens, An de Sutter, Bruno Verhasselt, Fatou Touré