Surveillance van de antibioticaresistentie van ongecompliceerde urineweginfecties in de eerste lijn

Charlotte Windels, Universiteit Gent

Promotor: Stefan Heytens, Universteit Gent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2021 – 2022]

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Inhoudsopgave

Voorwoord

Lijst van afkortingen

Lijst van tabellen

Lijst van figuren

Abstract

1 Inleiding **1**

1.1 Overview . . . 1
1.2 Surveillance van antibioticaresistentie . . . 1
1.3 Onderzoekspopulatie . . . 2
1.3.1 Ongecompliceerde versus gecompliceerde urineweginfecties . . . 2
1.3.2 *Community-acquired* versus *hospital-acquired* infecties . . . 3
1.4 Probleemstelling . . . 3
1.5 Statistisch model . . . 5
1.5.1 Definitie van het statistisch model . . . 5
1.5.2 Toepassen van het statistisch model op de onderzoeksvraag . . . 6
1.6 Literatuuronderzoek . . . 8
1.6.1 Bestaande literatuur . . . 8
1.6.2 Masterproef van *Thys et al.* . . . 8
1.7 Doelstellingen . . . 9

2 Methodologie **10**

2.1 Data validatie versus filter validatie . . . 10
2.2 Het aantonen van representativiteit . . . 11
2.2.1 Hiërarchie van de onderzoekspopulatie . . . 11
2.2.2 Statistische tests: algemeen . . . 13
2.3 Toepassingen van de statistische tests binnen de masterproef . . . 14
2.4 Schematische voorstelling . . . 16

2.4.1 Statistisch relevant verschil . . . 16
2.4.2 Equivalentie . . . 16
2.4.3 Statische indirecte filter validatie . . . 16
2.4.4 Dynamische indirecte filter validatie . . . 17
2.4.5 stAUC . . . 17

3 Resultaten **19**
3.1 Kritische evaluatie van de masterproef van *Thys et al.* . . . 19
3.2 Theoretische benadering . . . 20
3.3 Beschrijvende statistiek . . . 22
3.3.1 Populatiegevens en frequentie oorzakelijke kiem . . . 22
3.3.2 Antibioticaresistentie . . . 23
3.4 Praktische benadering . . . 24
3.4.1 Grafische voorstelling . . . 24
3.4.2 Data validatie . . . 26
3.4.3 Filter validatie . . . 28

4 Discussie **32**
4.1 Primaire conclusies . . . 32
4.2 Afgeleide conclusies . . . 33
4.3 Advies voor verder onderzoek . . . 34
4.4 Sterktes en limitaties . . . 34

5 Conclusie **35**

Referenties

Bijlagen

Masterproef *Thys et al.*

Voorwoord

Voor u ligt de masterproef 'Surveillance van antibioticaresistentie van ongecompliceerde urineweginfecties in de eerste lijn'. Deze is geschreven in het kader van het behalen van mijn diploma Huisartsengeneeskunde aan de Universiteit van Gent.

Het schrijven van deze masterproef was een intensieve en leerrijke uitdaging. Het was fascinerend om op te merken hoe een abstract concept vorm krijgt. Een evolutief proces, startend vanuit een doelstelling die gaandeweg systematisch wordt opgebouwd. Meetresultaten op het scherm die naderhand resulteren in opbouwende conclusies en aanbevelingen naar de literatuur. Met als resultaat een grondig onderzoek, deels door eigen inzet, maar ook door de input en brede visie van anderen.

Graag wil ik daarvoor mijn promotor dr. Stefan Heytens bedanken. Hij stond steeds klaar met constructieve feedback, maar liet ook ruimte vrij voor eigen inbreng en aanvullend onderzoek. Hindernissen op ons pad werden in teamverband en probleemoplossend benaderd, en potentiële valkuilen getransformeerd naar belangrijke troeven in dit onderzoek.

Verder wil ik statisticus Ineke van Grembeke bedanken. Haar input was essentieel om een brug te slaan tussen de onzekerheden in beide thesissen en zo de fundamenten te vormen van onze conclusies.
Het blijft belangrijk om onderzoek te kunnen plaatsen binnen een onderbouwd en wetenschappelijk kader. Daarom dank ik Prof. dr. Thierry Christiaens met zijn brede ervaring in het onderwerp, als lezer van mijn masterproef.

Het is als clinicus namelijk verrijkend om eens als wetenschapper aan de slag te gaan, en je daarbij gesteund te voelen door de medewerking en het advies van anderen die met hun kennis hiaten kunnen opvullen en de link leggen met andere domeinen. Met mijn gezonde interesse in wiskundig modelleren en simuleren trachtte ik ook een steentje bij te dragen aan dit synergistisch geheel.

Zonder relevante patiëntengegevens, is er geen basis voor deze masterproef. Studenten Camille, Eline en Lieselot voerde de experimentele fase van het onderzoek uit en gaven de aanzet tot het correct formuleren van een antwoord op de onderzoeksvraag. Tenslotte wil ik ook de deelnemende patiënten en de laboratoria bedanken voor hun vertrouwen en bijdrage aan dit onderzoek.

Alvast bedankt voor uw interesse in deze masterproef.

Charlotte Windels

Lijst van afkortingen

AB	antibiotica
ABR	antibioticaresistentie
CAUTI	*community-acquired* infectie
CUWI	gecompliceerde urineweginfectie
FIL#	gefilterde data labo#
FILa	gefilterde data alle labo's
ELAB	eerstelijn antibiotica
freq	frequentie oorzakelijke kiem
HAUTI	*hospital-acquired* infectie
LBS	laboratorium-gebaseerde surveillance
LUWI	lagere urineweginfectie
OBS	observationele data PBS
OUWI	ongecompliceerde urineweginfectie
PBS	populatie-gebaseerde urineweginfecties
RAW#	ruwe data labo#
RAWa	ruwe data alle labo's

amoxi	amoxicilline
amoxiclav	amoxicilline-clavulaanzuur
amp	ampicilline
cefa	cefalexine
cefta	ceftazidime
ceftria	ceftriaxone
cipro	ciprofloxacine
cotrimox	cotrimoxazole
fosfo	fosfomycine
meci	mecillinam
mero	meropenem
nitro	nitrofuradantine
norflox	norfloxadine
oflox	ofloxacilline
piptazo	piperacilline-tazobactam

EC	Escherischia coli
EF	Enterobacter faecalis
KP	Klebsiella pneumoniae
SS	Staphylococcus saprophyticus

Lijst van tabellen

Tabel 1 Gegevens van de artikels uit literatuuronderzoek

Tabel 2 Beschrijvende statistiek

Tabel 3 Antibioticaresistentie *E.coli*

Tabel 4 Verwerpen H_0 voor ABR

Tabel 5 Verwerpen H_0 voor freq

Tabel 6 Equivalentiegraad voor freq

Tabel 7 Overzicht van de analyses

Tabel 8 Verschil in voorkomen oorzakelijke kiem: PBS versus LBS

Tabel 9 Verschil in antibioticaresistentie: PBS versus LBS

Lijst van figuren

Figuur 1 Voorbeeld statistisch model

Figuur 2 Schematische weergave van literatuuronderzoek

Figuur 3 Hiërarchie van de klassen in de onderzoekspopulatie

Figuur 4 Statistisch significant verschil versus klinisch relevant verschil

Figuur 5 Algemene informatie equivalentie en statistische significantie

Figuur 6 Schematische voorstelling equivalentie en statistisch relevante verschil

Figuur 7 Schematische voorstelling voor de berekening van stAUC

Figuur 8 Schematische voorstelling van de distributie op microbieel niveau

Figuur 9 Deelverzameling van OUWI op microbieel niveau

Figuur 10 Betrouwbaarheidintervallen voor het verschil PBS-LBS itv ABR

Figuur 11 Betrouwbaarheidintervallen voor het verschil PBS-LBS itv frequentie

Figuur 12 Datavalidatie ifv variabele delta itv frequentie

Figuur 13 Datavalidatie ifv variabele delta itv ABR

Abstract

Inleiding en doelstellingen

Ongecompliceerde urineweginfecties in de eerste lijn worden meestal empirisch behandeld, zonder exacte voorafkennis betreffende het oorzakelijke uropathogeen en de antibioticaresistentiegraad. Om adequate behandeling mogelijk te maken en empirisch handelen te richten is er nood aan surveillance systemen die de antibioticaresistentie profielen in de populatie analyseren en bewaken.

Tot op heden maakt men gebruik van laboratorium-gebaseerde surveillance om antibioticaresistentie profielen op te stellen, aan de hand van retrospectieve informatie verzameld uit de database van het laboratorium. Deze methode is gevoelig voor bias aangezien de database voornamelijk beschikt over informatie van urinestalen buíten de onderzoekpopulatie (urinestalen van gecompliceerde urineweginfecties en *hospital-acquired* infecties). De analyses resulteren in een overschatting van de antibioticaresistentiegraad. Bovendien kunnen de resultaten *gebiast* zijn in termen van het oorzakelijke uropathogeen aangezien gecompliceerde urineweginfecties geassocieerd zijn met een breder scala aan oorzakelijke kiemen en een lagere incidentie *E. coli* dan ongecompliceerde urineweginfecties. Een dergelijke overschatting zou kunnen leiden tot een incorrecte overstap naar een tweedelijns empirische antibioticabehandeling, wat vaak duurder is en kan verantwoordelijk zijn voor het vroegtijdig ontstaan van resistentie tegen deze tweedelijnsbehandelingen.

Andere methoden zijn aangewezen om een onvertekende schatting van de antibioticaresistentiegraad te verkrijgen die zowel duurzaam toegepast kunnen worden als representatief zijn voor ongecompliceerde urineweginfecties. De masterproef van *Thys et al.* maakt gebruik van een filter op de data van de laboratoriumgebaseerde surveillance teneinde dit doel te bereiken. De masterproef is veelbelovend, maar de conclusies en aanbevelingen worden gelimiteerd door statistische fouten en belangrijke hiaten in het studiedesign. Deze opeenvolgende masterproef tracht hierop een kritische blik te werpen en geeft een eerste aanzet tot het correct behalen van de doelstellingen.

Methodologie

Voor de populatie-gebaseerde surveillance werd aan verschillende huisartsen verspreid over Vlaanderen gevraagd, gedurende een periode van 19 maanden, dipslides op te sturen van vrouwen ouder dan 18 jaar, die zich aanmelden met klachten passend bij een ongecompliceerde urineweginfectie. Daarnaast werd informatie verzameld voor laboratorium-gebaseerde surveillance. Drie regionale laboratoria werden aangesproken om twee datasets af te leveren. Enerzijds alle beschikbare urinestalen in de databank die werden geanalyseerd in hetzelfde tijdsinterval als de populatie-gebaseerde studie (ruwe data). Anderzijds het resultaat van deze dataselectie nadat ze onderworpen werd aan een filterprotocol ter exclusie van patiëntengroepen met risico op complicaties of antibioticaresistentie (gefilterde data). Enkel stalen afkomstig vanuit de huisartspraktijk werden geïncludeeerd. Als exclusiecriteria werden gebruikt: mannelijk geslacht, leeftijd minder dan 18 jaar,

afwezigheid van pyurie (cutoff 10^3 CFU/ml) en *hospital-acquired* infecties. Er werd maximaal één urinestaal per patiënt per jaar opgevraagd.

Resultaten

De vraagstelling wordt benaderd door verschillende analyses uit te voeren in termen van *data validatie* en *indirecte filter validatie*. Een nieuwe testvariabele stAUC werd ontwikkeld teneinde het effect van de filter onderling te kunnen vergelijken.

Conclusie

Er zijn voldoende argumenten om aan te nemen dat het nuttig lijkt een filter toe te passen op de laboratoriumgebaseerde surveillance data teneinde de aanwezigheid van bias te reduceren. Het effect van de filter in toepassingen met eerstelijn antibiotica lijkt eerder beperkt. Anderzijds is de data nà gebruik van filtratie significant beter in staat de frequentie van *E.coli* adequaat te schatten. *Directe* filtervalidatie – inclusief sensitiviteitsanalyse – in combinatie met een nieuwe observationele studie gekenmerkt door een hoge statistische power, lijkt ons een logische volgende stap.

Inleiding

1.1 Overview

In onderstaande paragraaf geven we kernachtig de context weer waarin de onderzoeksvraag zich situeert, waaronder alle onderdelen meer uitgebreid worden toegelicht.

Onderwerp
Surveillance van uropathogenen - LBS en PBS
Onderzoekspopulatie
OUWI in de eerste lijn
Probleemstelling
Het gebruik van LBS voor surveillance van de onderzoekspopulatie wordt gekenmerkt door bias die gerelateerd is aan de aanwezigheid van voornamelijk stalen van CUWI in plaats van OUWI. Hierdoor ontstaat een shift naar andere causale uropathogenen en een ongunstiger ABR profiel. Data verkregen uit LBS zou niet voldoende representatief zijn voor de surveillance van OUWI in de eerste lijn
Onderzoeksvraag
Is het nuttig een filter toe te passen op *LBS* teneinde de data meer representatief te maken voor de surveillance van OUWI?
Nut onderzoeksvraag en harde eindpunten

- Hoge prevalentie, ziektelast en financiële impact van OUWI
- Valkuil bij inadequate surveillance
- Geen voorgaand onderzoek die de surveillance van OUWI vergelijkt

Masterproef *Thys et al.*
Aanwezigheid van statistische fouten en hiaten in studiedesign
Doelstellingen

- Kritische evaluatie van masterproef *Thys et al.*
- Eerste aanzet tot correct behalen van doelstellingen

1.2 Surveillance van antibioticaresistentie

Surveillance van antibioticaresistentie (ABR) maakt het mogelijk om de resistentieprofielen in kaart te brengen en het vormt een belangrijk instrument die ingezet kan worden in de strijd tegen antibioticaresistentie wereldwijd. Surveillance van antibioticaresistentie is nodig om beleidsmakers en artsen te ondersteunen in het opstellen van aanbevelingen en richtlijnen, en op deze manier mortaliteit een morbiditeit die gelinkt is aan antibioticaresistentie te verminderen.

Binnen de WHO wordt surveillance beschreven als één van haar vijf actiepijlers [1]. Hierbinnen wordt **laborarium-gebaseerde surveillance** (LBS) van antibioticaresistentie gezien als een prioriteit voor de ontwikkeling van strategieën om antibioticaresistentie in te perken en de impact van interventies te beoordelen. Laboratorium-gebaseerde surveillance in combinatie met patiënten-informatie wordt beschouwd als de meest efficiënte en haalbare benadering omdat de gegevens gegenereerd worden door laboratoria die routinematig de antibioticagevoeligheid van bacteriën uit de stalen bepalen.

Daartegenover staat **populatie-gebaseerde surveillance** (PBS), die gebaseerd is op surveillance van individuen in een voorafbepaalde populatie met tekenen en symptomen die voldoen aan de criteria voor de gevalsdefinitie van een ziekte. Deze methode levert nauwkeurige en representatieve gegevens op over antibioticaresistentie binnen deze onderzoekspopulatie. Populatie-gebaseerde surveillance is echter vaak arbeidsintensief en kan middelen of capaciteit vragen die niet beschikbaar is [2].

Hoewel laboratorium-gebaseerde surveillance kan gebruikt worden om informatie te verschaffen over de lokale antibioticaresistentie, kunnen deze resultaten vertekend zijn omdat ze niet geselecteerd zijn op basis van een onderzoekspopulatie en de input van klinische informatie ontbreekt.

1.3 Onderzoekspopulatie

In de volgende hoofdstukken worden verschillende groepen urineweginfecties onderling vergeleken. Ter verduidelijking worden de gebruikte classificaties en begrippen hieronder toegelicht.

1.3.1 Ongecompliceerde versus gecompliceerde urineweginfecties (OUWI vs CUWI)

"Een **ongecompliceerde urineweginfectie** of cystitis is een urineweginfectie bij een gezonde volwassen niet-zwangere vrouw, waarbij andere mogelijke diagnoses – zoals gynaecologische oorzaken – zijn uitgesloten. Er zijn geen antecedenten of klinische tekenen van een afwijking aan de urinewegen en het betreft geen herval op korte termijn (minder dan drie maanden). Bij een ongecompliceerde urineweginfectie is er geen andere pathologie of specifieke situatie die het risico op opstijgende infecties verhoogt [3]."

"Bij **gecompliceerde urineweginfecties** bij vrouwen is er sprake van een nierinfectie. Een acute pyelonefritis is een klinisch syndroom, gekenmerkt door koorts, rillingen, algemene malaise en flankpijn. Dit kan gepaard gaan met een episode van dysurie en frequent plassen. Een urineweginfectie bij een patiënt met risicofactoren wordt als gecompliceerd beschouwd tot het tegendeel is bewezen. Urineweginfecties bij mannen, kinderen, hoogbejaarden, bejaarden in het rusthuis, zwangere vrouwen, patiënten met een urinaire katheter en patiënten met verminderde weerstand worden eveneens beschouwd als gecompliceerd [3]."

1.3.2 *Community-acquired* versus *hospital-acquired* infecties (CAUTI vs HAUTI)

Een ***community-acquired* urinaire infectie** wordt gedefinieerd als een infectie die optreedt in de gemeenschap of minder dan 24 uur na ziekenhuisopname en waarbij er nog geen incubatie gaande was op moment van aankomst in het ziekenhuis [4]."

Een ***hospital-acquired* urinaire infectie** wordt gedefinieerd als een infectie die opgelopen is tijdens de ziekenhuisopname, die nog niet aanwezig was tot 24 uur na aankomst in het ziekenhuis". Daarnaast omvat het ook de urinaire infecties met de volgende criteria: patiënten die in de thuissetting intraveneuze therapie (waaronder chemo) of gespecialiseerde wondzorg krijgen; patiënten die in de voorbije drie maanden gedurende twee of meer dagen voor acute zorg opgenomen zijn in het ziekenhuis; patiënten van rusthuizen of zorginstellingen [5].

Algemeen wordt aangenomen dat de gevoeligheid van de oorzakelijke kiemen in OUWI hoger is in vergelijking met CUWI en dat *E. coli* het meest voorkomende uropathogeen is in beide groepen ondanks een breder microbiologisch spectrum in CUWI [6]. Ook voor het verschil tussen CAUTI en HAUTI gaat dezelfde stelling op [5].

Ongecompliceerde urineweginfecties zijn meestal monobacterieel en worden voornamelijk veroorzaakt door *E. coli*. In mindere mate vindt men ook andere verwekkers terug zoals *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* en *Klebsiella pneumoniae* [7-9]. *Heytens et al.* onderzocht de gevoeligheid van frequent voorkomende kiemen in ongecompliceerde urineweginfecties. Men kon concluderen dat *E.coli* een lage antibioticaresistentie heeft voor empirische gebruikte antibiotica nitrofuradantine en fosfomycine (beide nagenoeg 100%) en matig voor cotrimoxazole (76.3%) [8].

In deze masterproef richten wij ons op de populatie **ongecompliceerde** urineweginfecties in de **eerste lijn** (*community-acquired*).

1.4 Probleemstelling

Urineweginfecties adequaat behandelen middels antibiotica berust op twee belangrijke peilers. Enerzijds dient het antimicrobieel middel gericht te zijn op het causale uropathogeen en anderzijds dient men gebruik te maken van antibiotica met een gunstige ABR profiel. Beide factoren kunnen bepaald worden middels een urinekweek.

Het is echter niet aangewezen om bij elk vermoeden van een urineweginfectie een urinekweek af te nemen. Gezien (1) het frequent voorkomen van *E.coli* als oorzakelijke kiem, (2) de lage ABR graad voor empirische gebruikte middelen en (3) het laag risico op complicaties bij ongecompliceerde urineweginfecties kan bij afwezigheid van complicerende factoren een empirische behandeling worden gestart, zonder het uitvoeren van een kweek.

Om aanbevelingen te doen rond empirische therapie dient dus in grote lijnen de oorzakelijke verwekker en ABR graad gekend te zijn voor de populatie. Om dit te bereiken kan surveillance aangewend worden.

Op heden gebruikt men **laboratorium-gebaseerde surveillance**. Bij deze techniek worden retrospectief de resultaten van alle urinestalen opgevraagd in het laboratorium over een bepaalde periode met bijhorende oorzakelijke kiem en antibiogram.

Het voordeel van dergelijke techniek is dat de nodige informatie makkelijk voorhanden is gezien deze stalen (1) in grote getallen aanwezig zijn, (2) reeds werden geanalyseerd én gefinancierd in kader van voorgaand diagnostisch onderzoek, (3) in verscheidene regio's kunnen worden opgevraagd zodat de geografische verspreiding in beeld kan worden gebracht en (4) geen input vergen van de arts of de patiënt.

Daartegenover staat het nadeel dat de beschikbare stalen niet afkomstig zijn uit de onderzoekspopulatie OUWI. De gebruikte richtlijn [3] stelt dat enkel bij complicerende factoren of recidiverende infecties een urinekweek moet worden verricht. Per definitie beschikt het laboratorium dus niet over stalen van OUWI in eerste lijn. Per definitie zijn er enkel stalen van CUWI en/of *hospital-acquired* infecties. Hierdoor verwacht men een shift naar stalen met een minder hoog aandeel *E.coli* als oorzakelijke verwekker en een minder gunstig ABR profiel. In de praktijk verwacht men dat er wel eens stalen worden ingeleverd van patienten met OUWI of waarbij het onderscheid met CUWI niet geheel duidelijk is.

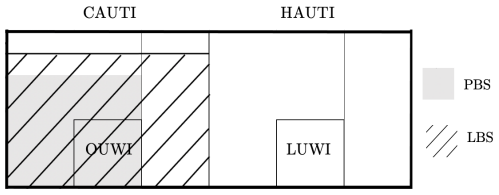
Een tweede mogelijkheid is **populatie-gebaseerde surveillance**. Hierbij worden de urinestalen prospectief toegevoegd. Urinestalen van patiënten in de eerste lijn met klachten passend bij OUWI worden verzameld en onderzocht. Dit levert een database die representatief is voor de onderzoekspopulatie, maar wordt ook gekenmerkt door belangrijke nadelen. Eerst en vooral moeten deze stalen nog geanalyseerd worden, wat een extra kost met zich meebrengt. Een kost die enkel gelinkt is aan de surveillance en geen diagnostisch doel heeft, gezien de urinestalen normaliter niet dienen gekweekt te worden.

Daarnaast moet de clinici gemotiveerd worden om tijd vrij te maken binnen zijn consultatie om de urinestalen te verzamelen en te verwerken. Hetgeen resulteert in een hogere arbeids- en administratiedruk. Niet elke clinici zal hiervoor (op lange termijn) van te overtuigen zijn, waardoor het moeilijker kan zijn om data op grote kwantitatieve als geografische schaal te verzamelen. Populatie-gebaseerde surveillance is dus geen haalbare techniek om op een systematische manier aan surveillance van OUWI te doen.

Tot op heden blijft laboratorium-gebaseerde surveillance, ondanks zijn bias, de voorkeurstechniek.

1.5 Statistisch model

De informatie van voorgaande paragrafen wordt gebundeld in een statistische model (cfr. Figuur 1).



Figuur 1: Voorbeeld statistisch model

1.5.1 Definitie van het statistisch model

***(i)* Onderzoeks- en selectiepopulatie**

OUWI: ongecompliceerde urineweginfecties (als onderdeel van CAUTI)
CUWI: gecompliceerde urineweginfecties (als onderdeel van CAUTI)
CAUTI: *community-acquired* infecties
HAUTI: *hospital-acquired* infecties

***(ii)* Surveillance methoden**

PBS: populatie-gebaseerde surveillance (grijs gebied)
= schatting van de antibioticaresistentie van de onderzoekspopulatie (prospectief)
LBS: laboratorium-gebaseerde surveillance (gearceerd gebied)
= dataset van routinematig geanalyseerde urinestalen uit het labo (retrospectief)

***(iii)* Filtering**

Voor de selectie van data voor PBS als LBS kunnen patiëntengroepen worden geëxcludeerd of geïncludeerd naargelang de onderzoekspopulatie.

Bijvoorbeeld Figuur 1
PBS selectie: alle vrouwen > 18 jaar met CAUTI
= CAUTI met filtering voor leeftijd en geslacht
= OUWI volledig + CUWI met filtering voor leefitjd en geslacht
LBS selectie: alle patiënten > 18 jaar met CAUTI
= CAUTI met filtering voor leeftijd = CUWI met filtering voor leeftijd (OUWI per definitie niet aanwezig)

Noot: merk op dat afhankelijk van de selectie van PBS dan de onderzoekspopulatie wel of niet kan overlappen met LBS

- onderzoekspopulatie = OUWI → onderzoekspopulatie is geen onderdeel van LBS
- onderzoekspopulatie = CAUTI → (een deel van de onderzoekspopulatie) is een onderdeel van LBS
- OUWI is per definitie **nooit** een onderdeel van LBS
- OUWI is meestal een onderdeel van PBS maar kan uitgeselecteerd worden

1.5.2 Toepassen van het statistisch model op de onderzoeksvraag

We onderscheiden twee verschillende doelstellingen:

Data validatie
Kan de ABR in de onderzoekspopulatie adequaat geschat worden door middel van LBS?
Filter validatie
Kan LBS gefilterd worden opdat het in staat zou zijn om op een adequate wijze de ABR in de onderzoekspopulatie te schatten?

Adequaatheid kan geanalyseerd worden door de ABR van LBS te vergelijken met reeële ABR van de onderzoekspopulatie. Merk op dat we geen reeële ABR hebben van de onderzoekspopulatie *an sich*, maar enkel beschikken over een schatting van de ABR van de onderzoekspopulatie, namelijk PBS – die als referentie wordt gebruikt.

$H_0 : LBS = PBS$ → LBS is *wellicht* representatief voor de onderzoekspopulatie
$H_1 : LBS \neq PBS$ → LBS is niet representatief voor de onderzoekspopulatie, er is **bias**

Merk op dat men enkel gegronde conclusies kan geven indien de nulhypothese verworpen wordt!
De nulhypothese wordt verworpen bij:

1. significant verschil ($p<0.05$)

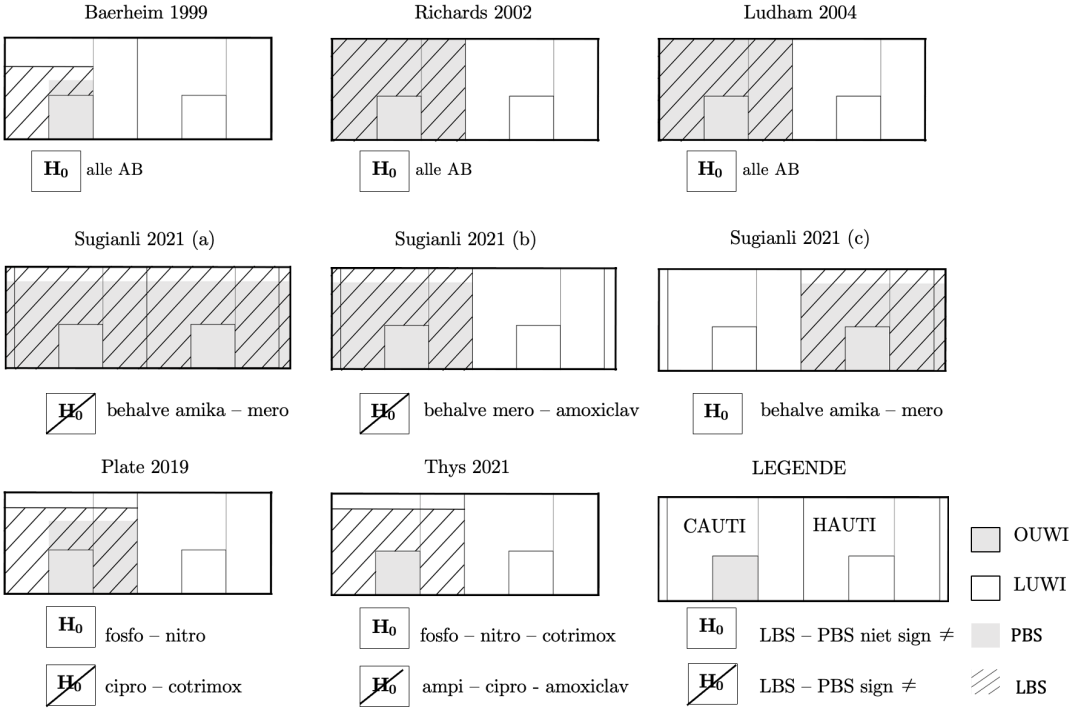
   én

2. substantieel verschil ($|\Delta ABR| > 0.05$)

Het verwerpen van de nulhypothese hangt dus ook af van de drempelwaarde waarboven we een verschil tussen ABR zien als verschil in onderliggende distributie. Deze drempelwaarde wordt bepaald door de onderzoeker.

Tabel 1: Details van de artikels uit literatuuronderzoek

auteur jaar land	MO	AB populatie n	PSB populatie n	LSB	# H_0 verworpen
Baernheim et al. 1999 Zwitserland	EC, SS GN staaf Enterococ	amoxi cotrimox meci nitro sulfa	CAUTI (LUWI, vrouw) 101	CAUTI (>18j, excl. zwangerschap) 220	geen
Lundham et al. 2004 UK	GN bacil	amoxiclav ampi cefurox cotrimox genta norflox	CAUTI 269	CAUTI 449	geen
Richard et al. 2002 UK	nA	amoxiclav ampi cefra cefurox cotrimox cipro genta	CAUTI 588	CAUTI 9382	geen
Sugianli et al. 2019 Indonesië	EC KP	amoxiclav amika cefta ceftria levo mero piptazo	(a) CAUTI+HAUTI (b) HAUTI (c) CAUTI	474/508 217/247	alle - excl amika en mero geen - excl mero piptazo alle - excl amika en mero
Thys et al. 2021 België	EC	ampi amoxiclav cefurox cotrimox cotrimox fosfo nitro	OUWI > 18j 159	gCAUTI > 18j, vrouw 17854	H_0: nitro, fosfo, cotrimox H_0: cipro (amoxiclav en cefurox)



Figuur 2: Schematische weergave van literatuuronderzoek

1.6 Literatuuronderzoek

1.6.1 Bestaande literatuur

Publicaties over de surveillance van *community-acquired* infecties zijn schaars. Literatuuronderzoek levert ons vijf artikelen op die laboratorium-gebaseerde surveillance van *community-acquired* infecties vergelijken met populatie-gebaseerde surveillance. Figuur 2 en tabel 1 geven een overzicht van de selectie van PBS en LBS

We kunnen concluderen dat (1) elke onderzoek tracht de nulhypothese $H_0 : LBS = PBS$ te weerleggen (2) geen enkel artikel louter OUWI gebruikt als onderzoekspopulatie, maar dat OUWI steeds een onderdeel is van de onderzoekspopulatie CAUTI en (3) LBS en PBS geselecteerd wordt uit (delen van) CAUTI en/of HAUTI.

Meer gedateerde onderzoeken van *Baerheim et al., Richards et al.* en *Ludham et al* [10-12] kunnen de nulhypothese niet weerleggen. Voor geen enkel onderzocht antibioticum is de antibioticaresistentie in LBS substantieel en significant verschillend van PBS. Men kon enkel concluderen dat er geen aanwijzingen zijn dat gegevens betreffende antibioticaresistentie uit urinestalen die routinematig afgeleverd worden aan de laboratoria, onvoldoende betrouwbare informatie kunnen bieden voor het opstellen van empirische richtlijnen in de eerste lijn.

Recente onderzoeken van *Sugianli et al.* en *Plate et al.* [1,6] daarentegen zijn wel in staat om bias voor LBS aan te tonen. Zowel *Sugianli et al.* als *Plate et al.* konden de nulhypothese $H_0 : LBS = PBS$ verwerpen, tenzij voor de antibiotica die reeds een zeer hoge gevoeligheid hebben in beide groepen (*amika - mero* resp. *fosfo – nitro*). *Sugianli et al.* kon ook aantonen dat alle beschikbare data samen (LBS van CAUTI en HAUTI) niet representatief is voor de onderzoekspopulatie CAUTI+HAUTI maar dat het verschil te wijten is aan de bias voor CAUTI en niet voor HAUTI gezien voor HAUTI apart geen significant verschil kon worden aangetoond.

Dit onderzoek sterkt ons in de veronderstelling dat er een bias bestaat in de schatting van de antibioticaresistentie door middel van laboratorium-gebaseerde surveillance voor urineweginfecties.

1.6.2 Masterproef van *Thys et al.*

In de masterproef van *Thys et al.* worden ook de laboratorium-gebaseerde surveillance en populatie-gebaseerde surveillance onderling vergeleken. Volgens onze kennis is dit het eerste onderzoek die de vergelijking maakt van de surveillancetechnieken voor ongecompliceerde urineweginfecties in de eerste lijn. Het onderzoek wordt éénmaal uitgevoerd met een selectie LBS bestaande uit de volledige beschikbare dataset en wordt nadien herhaald nadat de data een filterprotocol doorlopen heeft. Men wil nagaan of deze filter op LBS van statistische waarde is om de bias aanwezig in LBS te minimaliseren en zo een meer representatieve schatting te formuleren van de ABR bij ongecompliceerde urineweginfecties in eerste lijn.

Deze eerdere masterproef kent zeer veel troeven en sterktes, desalniettemin is hij gelimiteerd door statistische fouten en belangrijke hiaten in het studiedesign. De volledige uiteenzetting volgt (cfr Resultaten).

1.7 Doelstellingen

De laboratorium-gebaseerde surveillance voor ongecompliceerde urineweginfecties is *gebiast* in termen van antibioticaresistentie en oorzakelijke kiem. Andere methoden zijn aangewezen om een overtekende schatting van antibioticaresistentiegraad te verkrijgen, die zowel duurzaam toegepast kan worden als representatief zijn voor ongecompliceerde urineweginfecties. De masterproef van Thys et al maakt gebruik van een filter op de data van de laboratorium-gebaseerde surveillance teneinde dit doel te bereiken. De masterproef is veelbelovend, maar de conclusies en aanbevelingen worden gelimiteerd door statistische fouten en belangrijke hiaten in het studiedesign. Deze opeenvolgende masterproef tracht hierop een kritische blik te werpen en geeft een eerste aanzet tot het correct behalen van de doelstellingen.

Methodologie

Voor de methodologie van de studie, wordt verwezen naar de masterproef van *Thys et al.*

We beschrijven hieronder de methodologie en statistiek die gebruikt wordt in de extra analyses die verricht zijn binnen deze masterproef. De uiteenzetting is uitgebreid, maar komt de studie ten goede. De vraagstelling in deze masterproef is namelijk veel complexer dan doet vermoeden. Er is dan ook nood aan een gestructureerde onderbouwing. Zo niet, dreigt men het gevaar te lopen dat de vraagstelling niet meer binnen zijn context kan worden gezien en foute veronderstellingen gemaakt worden die doorheen de volledige studie worden meegesleept. We trachten daarom de vraagstelling duidelijk te definiëren en proberen de gebruikte statistische analyses aan de lezer bij te brengen.

2.1 Data validatie versus filter validatie

Data validatie wordt zoals de term beschrijft gebruikt om data te beschrijven en te beoordelen op validiteit ten opzichte van andere data. De criteria waaruit de data of onderzoekspopulatie bestaan, worden op voorhand vastgelegd. Zo wordt de data beschreven aan de hand van al dan niet geëxcludeerde groepen (filter vs geen filter op de ruwe data). Nadien gaat men na of de data adequaat is om een schatting te maken van de onderzoekspopulatie.

Bijvoorbeeld: “Als we een verschil tussen twee groepen antibioticaresistentie aanduiden als 5% (delta=0.05), dan is de ruwe data niet representatief voor de onderzoekspopulatie ongecompliceerde urineweginfecties”.

Data validatie is statisch, in termen dat ze enkel in staat is de validiteit van de data te onderzoeken bij een vooraf bepaalde set aan condities – gefilterd/ruw én bij één waarde voor delta. Ze maakt de vergelijking mogelijk van de surveillance data t.o.v. de onderzoekspopulatie (RAW vs OBS), maar een onderlinge vergelijking is niet mogelijk (RAW vs FIL). Vergelijking tussen twee groepen surveillance data kan enkel op een indirecte manier (zie verder).

Filter validatie doet het omgekeerde als data validatie. Men legt op voorhand een variabele vast die moet maximaal (of minimaal zijn) opdat de surveillance data de onderzoekspopulatie zo adequaat mogelijk kan schatten. Daarvoor laat men de begincondities variëren die de groepen bepalen. In deze thesis zou dit dan de exclusie- en inclusiecriteria van surveillance data zijn. Het al dan niet bepalen van de graad van representativiteit is dan een maat voor de validiteit van de filter. In deze masterproef beschikken we niet over alle informatie van exclusiecriteria (vb. informatie over aanvrager (huisarts-specialist-ziekenhuis))

waardoor filtervalidatie buiten de scope van deze masterproef valt. We trachten wel op een indirecte manier de vergelijking tussen de surveillance groepen alsook de validiteit van de filter te analyseren.

Op een indirecte manier kunnen we wel de surveillance data onderling vergelijken als de data validatie voor beide groepen verschillend is. Zo lijkt het aannemelijk dat FIL meer representatief is voor de onderzoekpopulatie als hij adequaat OBS te schatten, maar RAW daar niet toe in staat is. Dit onderzoek kan zowel statisch als dynamisch zijn. Bij statische analyse wordt nagegaan of één van de twee surveillance data meer representatief is om de onderzoekspopulatie te schatten bij één delta. Deze manier geeft eerder informatie over de verhouding tussen de data onderling en kan gezien worden als een indirecte data validatie. Bij een *dynamische analyse* doet men hetzelfde, maar voor de volledige range aan data, zonder het verschil te definiëren aan de hand van een drempelwaarde waarvoor dit verschil bestaat (delta). Dit komt neer op statische analyse uit te voeren waarbij men delta laat variëren over zijn volledige range.

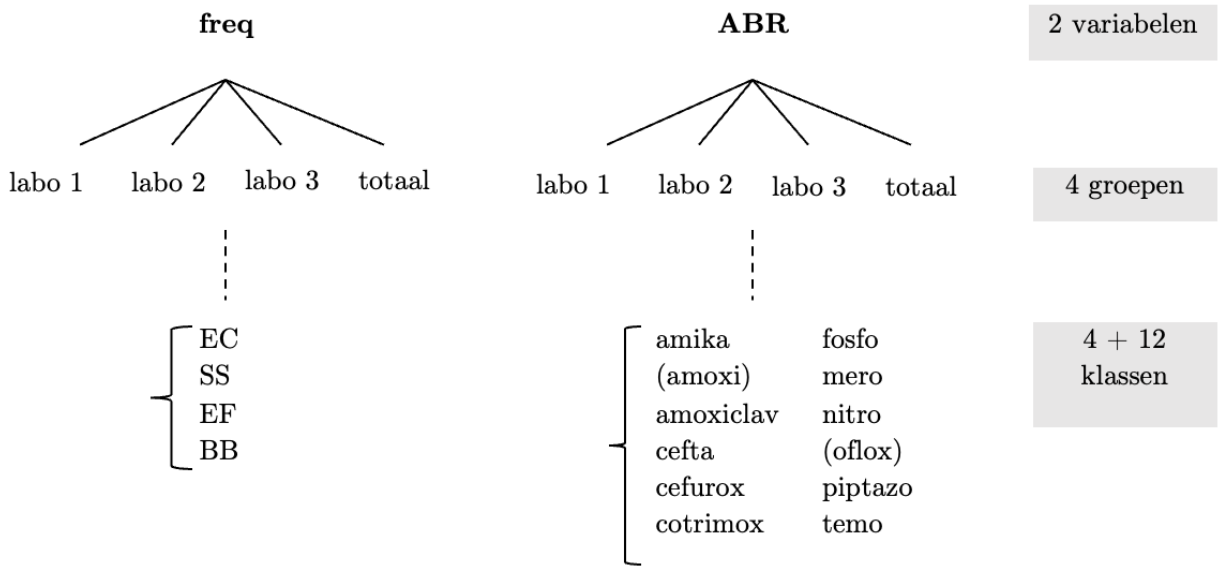
2.2 Het aantonen van representativiteit

Het aantonen van representativiteit lijkt soms eenvoudig uitgesproken, maar het antwoord is niet steeds eenduidig. Representativiteit van een groep is een sommatie van de representativiteit van de onderliggende klassen en subgroepen die deze groep vormt. Verder dient men ook te beschikken over eens correcte statistische test die in staat is om representativiteit in één klasse aan te tonen.

2.2.1 Hiërarchie van de onderzoekspopulatie

In deze masterproef bespreken we de representativiteit van enkele populaties (cfr. Figuur 3). Enerzijds heb je data van de laboratorium-gebaseerde surveillance data (RAW en FIL). Kortweg *surveillance data* genoemd. Dit is onze schatter, die we willen gebruiken om de onderzoekspopulatie te schatten. De *onderzoekspopulatie* zijn de variabelen binnen de ongecompliceerde urineweginfecties in de eerste lijn. Merk op dat we niet beschikken over deze data, maar enkel over observationele data van een deel van die groep. Namelijk de 213 stalen uit de populatie-gebaseerde studie (PBS – in deze studie beschreven als OBS). Deze data is dus zelf dus al een schatting van de onderzoekspopulatie. OBS wordt gebruikt als standaard-referentie voor de onderzoekspopulatie.

De variabelen die we willen schatten zijn enerzijds het *voorkomen van oorzakelijk kiem* (FREQ) en de *antibioticaresistentie* (ABR). Beide variabelen zijn verder in te verdelen in groepen volgens de laboratoria waarvan de stalen afkomstig zijn. Een extra groep wordt toegevoegd door de data van alle laboratoria te clusteren tot één groep. Elke groep is dan weer verder onder te verdelen in klassen. Voor FREQ zijn dat de kiemen *Escherischia coli, Staphylococcus saprophyticus, Enterobacter faecalis* en *Klebsiella pneumonia*, als de meest frequent voorkomende oorzakelijke kiemen van OUWI. Voor ABR kozen we voor een overkoepelende verzameling van antibiotica die onderzocht werden in zowel RAW/FIL als OBS. Merk op dat *amoxi* niet werd bepaald voor labo 2 en 3 en *oflox* niet werd bepaald voor labo 1 en 2.



Figuur 3: Hiërarchie van de klassen in de onderzoekspopulatie

De maat van representativiteit van één groep (RAW/FIL/OBS) kan weergegeven worden als het aantal klassen die voldoende adequaat zijn (cfr. Figuur 3). Merk op dat er in totaal zeer veel klassen bestaan. Als we ons enkel beperken tot de vier micro-organismen en de twaalf antibiotica om de antibioticaresistentie te beschrijven voor elk van die micro-organismen, dan zijn er 4x12=48 klassen voor één labo, of een combinatie van 3x48=144 klassen voor de volledige dataset. Men kan dit aantal reduceren door groepen te clusteren en/of te kijken naar de ABR van één micro-organisme en/of de ABR van maar één antibiotica te bestuderen. Een andere manier is om zich enkel te richten to*t classes of interest.* Voor onze onderzoekspopulatie OUWI in de eerste lijn is dat voornamelijk de ABR van *E.coli* als de dominante verwekker en de eerstelijnsantibiotica *nitro*, *fosfo* en *cotrimox*.

Vergeet ook niet dat we drie datasets hebben waarin alle klassen mogelijk zijn (RAW/FIL/OBS). We reduceren dat door ons te richten op het verschil van de ABR of FREQ binnen de groepen onderling (RAW-OBS en FIL-OBS).

Concreet toegepast op onze masterproef: we onderzoeken twee variabelen – ABR en FREQ - waarvoor we representativiteit willen aantonen. FREQ d.m.v. vier groepen en ABR d.m.v. 12 groepen zoals op de figuur aangegeven. We zullen enkel de ABR bepalen van *E.coli* als dominantie kiem binnen OUWI, teneinde het aantal klassen te reduceren (4+12 klassen). Voor aanbevelingen naar de praktijk wordt voornamelijk gekeken naar de ABR van *E.coli* van de eerstelijnsantibiotica (3 klassen).

2.2.2 Statistische tests: algemeen

***(i)* Statistisch significant/relevant verschil**

De independent sample t-test voor proporties vergelijkt de gemiddelden van twee onafhankelijk groepen om te bepalen of de bijhorende populatiegemiddelden significant verschillen. De nulhypothese (H_0) en de alternatieve hypothese (H_1) wordt uitgedrukt als volgt:

$$H_0 : \mu_1 - \mu_2 = 0$$

$$H_1 :\neq \mu_1 - \mu_2 = 0$$

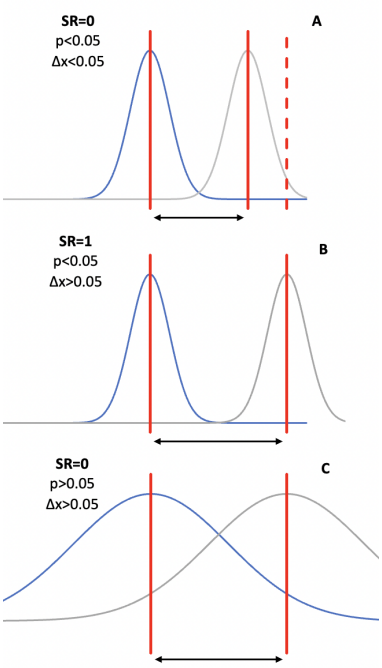
met μ_0 en μ_1 de populatieverschillen.

Merk op dat een statistische test steeds bedoeld is om te weerleggen, dus het aantonen van de alternatieve hypothese. **Het niet kunnen weerleggen van de nulhypothese is niet hetzelfde als het aantonen van de nulhypothese.** Met andere woorden, als men niet kan weerleggen dat het verschil van de gemiddelden gelijk zijn aan nul, wil dit nog geen gelijkheid aantonen.
Ik leg hier veel nadruk op, omdat dit één van de kernfouten zijn die gemaakt werden in de masterproef van Thys et al.

De bedoeling van deze test binnen de masterproef is enkel om aan te tonen binnen de data validatie dat de surveillance data *niet* in staat is om de onderzoekspopulatie adequaat te schatten. Het heeft niet de mogelijkheid om aan te tonen dat er gelijkheid is tussen de data. Met andere woorden, de independent t-test gebruiken we voor het aantonen van **afwezigheid van representativiteit.**

Een extra obstakel in deze masterproef is dat we moeten nagaan wat in de praktijk een *klinisch relevant verschil* betekent. Twee gemiddelden kunnen wel statistisch van elkaar verschillend zijn, hun onderlinge verschil kan te klein zijn om in werkelijkheid een meerwaarde te hebben. Hypothetisch voorbeeld: ABR van *E.coli* voor *amoxi* is 99% in de ruwe data, en bedraagt 98,5% in de observationele data. Ook wanneer dit verschil statistisch **significant** zou zijn, spreken we van een niet statistisch **relevant** verschil omdat het verschil tussen de twee gemiddelden (=delta) niet groot genoeg is.

In figuur 4 is er statistische significant verschil waarbij de Gauss-curven (en dus de betrouwbaarheidsintervallen) elkaar niet of minimaal overlappen (bij een significatieniveau van 5%). Maar het verschil is niet voldoende groot voor een klinisch relevant verschil te hebben(delta<0.05). Daardoor is er geen significant verschil (SR=0). In figuur B is het verschil groter en is er dus wel een statistisch relevant verschil. Hoewel het verschil tussen de twee gemiddelden in figuur 4 groter is dan de drempelwaarde (delta > 0.05), overlappen de gauss-curven te veel, waardoor men er niet van uit kan gaan dat de twee populaties verschillend zijn en is er geen statistisch significant verschil. Dit is niet gelijk als aantonen van gelijkheid.



Figuur 4: Statistisch significant verschil versus klinisch relevant verschil

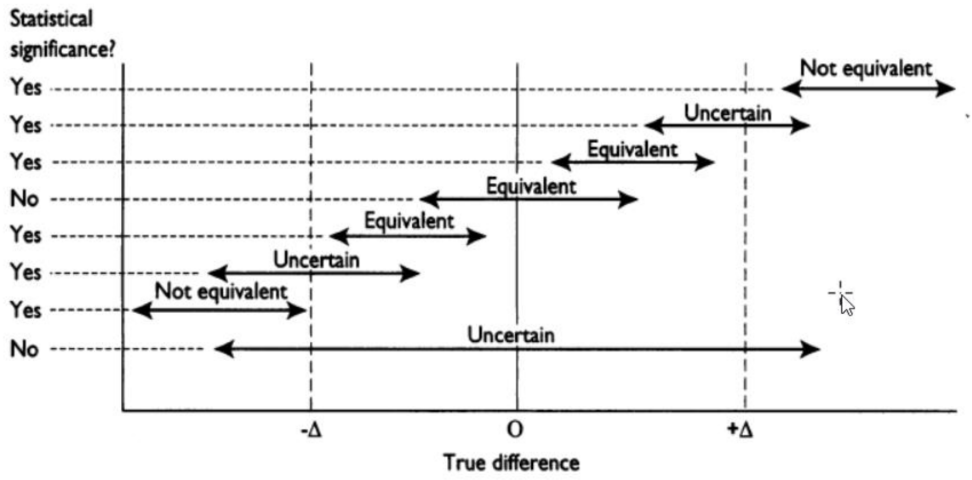
Concreet kunnen we in onze masterproef de nulhypothese dat het verschil van de gemiddelde van de testvariabele weerleggen bij een significantieniveau van 0.05 en drempelwaarde 0.05 als er een **statistisch significant verschil** is (p<0.05) en een **klinisch relevant verschil** is (delta>0.05). Dan spreken we over een statistisch relevant verschil.

(ii) Equivalentie

Een manier om **wel** gelijkheid aan te tonen is door middel van equivalentie (zie Figuur 5). Een testvariabele is equivalent aan de referentievariabele als het betrouwbaarheidsinterval van het verschil tussen beide variabelen binnen het equivalentie-interval ligt. Het equivalentie-interval wordt volledig bepaald door de drempelwaarde voor een klinisch relevant verschil (=0.05), die gekozen werd door de onderzoeker.

2.3 Toepassingen van de statistische tests binnen de masterproef

In deze masterproef willen we antwoord geven op de onderzoeksvraag door vier subvragen te onderzoeken.



Figuur 5: Algemene informatie equivalentie en statistische significantie

***(i)* Data Validatie**

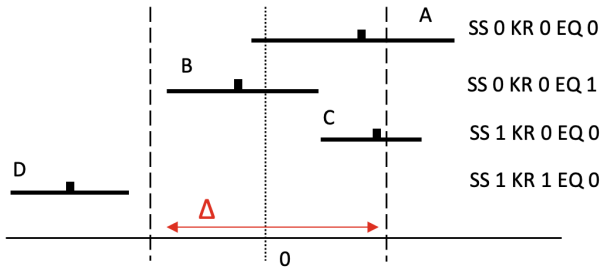
1. Is de gefilterde data geschikt om de onderzoekspopulatie adequaat te schatten? Is ter vergelijking de ruwe data geschikt om de onderzoekspopulatie adequaat te schatten?
   - Test: statistisch relevant verschil (data-validatie)
   - Enkel mogelijkheid om **afwezigheid van representativiteit** aan te tonen
   - Enkel te concluderen bij één delta (delta=0.05)
2. Is de gefilterde data equivalent aan de onderzoekspopulatie? Is ter vergelijking de ruwe data equivalent aan de onderzoekspopulatie?
   - Test: equivalentie
   - Aan te tonen van **representativiteit**
   - Enkel te concluderen bij één delta (delta=0.05)

***(ii)* Filter validatie (indirect !)**

1. Statisch: Is de gefilterde data bij één gegeven delta=0.05 **meer representatief** voor de onderzoekspopulatie dan de ruwe data.
   - Test: equivalentie – via equivalentiegraad en statistisch relevant verschil (zie verder)
   - Statisch = bij één delta
2. Dynamisch: Is de data met de filter over de volledige range van delta **meer representatief** voor de onderzoekspopulatie dan de data zonder filter?
   - Test: equivalentie, statistisch relevant verschil en stAUC (zie verder)
   - Dynamisch = volledige range van delta

2.4 Schematische voorstelling

We plotten alle betrouwbaarheidsintervallen voor het verschil tussen de testvariabele (RAW/FIL) en OBS. Dit doen we voor alle variabelen (ABR of FREQ).



Figuur 6: Schematische voorstelling statistisch relevant verschil en equivalentie

2.4.1 Statistisch relevant verschil

Er is een statistisch relevant verschil indien (1) er een statistisch significant verschil is. Dit kunnen we schematisch analyseren door na te gaan of het betrouwbaarheidsinterval voor het verschil de nulwaarde niet omvat (in voorbeeld C en D). Verder kijken we naar (2) klinische relevantie door te onderzoeken of het verschil (vierkantje) binnen het equivalentie-interval* gelegen is (voorbeeld D). Is aan beide voorwaarden voldaan (voorbeeld D), dan is er een statistisch relevant verschil en hebben we genoeg argumenten om aan te tonen dat de testvariabele (A/B/C/D) **niet** representatief is voor de onderzoekspopulatie.

2.4.2 Equivalentie

Equivalentie kunnen we grafisch onderzoeken door te kijken of het betrouwbaarheidsinterval voor het verschil binnen het equivalentie-interval* gelegen is (voorbeeld B).
(*) Drempelwaarde voor klinische relevantie, te bepalen door de onderzoeker. Wij beschouwen delta=0.05.

2.4.3 Statische indirecte filter validatie

Deze test bepaalt meer representativiteit ofwel meer equivalentie, terwijl equivalentie binair is (0 of 1). Om dit te omzeilen introduceren we een nieuwe term equivalentiegraad. De equivalentiegraad is het aandeel van het betrouwbaarheidsinterval die binnen het equivalentie-interval gelegen is. Is de equivalentie 0 of 1 dan is ook de equivalentiegraad 0 resp. 1. In alle gevallen daartussen is de equivalentiegraad gelijk aan :

$$\frac{\text{lengte BI binnen equivalentie-interval}}{\text{lengte BI totaal}}$$

Deze equivalentiegraad wordt bepaald bij één delta.

Is de equivalentiegraad bij de testvariabele van de gefilterde data groter dan de equivalentiegraad van de ruwe data, dan kunnen we aannemen dat de gefilterde data (voor die variabele) meer representatief is dan de ruwe data.

2.4.4 Dynamische indirecte filter validatie

Wanneer we nu het equivalentie-interval laten variëren van 0 tot 1 en we plotten de equivalentiegraad t.o.v. delta bekomen we een cumulatieve curve. De curve wordt gestandaardiseerd door de som van de equivalentiegraden van de verschillende klassen te delen door het aantal klassen.

De gefilterde data is 'beter' dan de ruwe data bij één delta-waarde als het snijpunt van zijn respectievelijke curve hoger ligt dan de curve van de ruwe data *(statische validatie).*

De filter is 'goed' als de volledige curve voor de gefilterde data boven de curve van de ruwe data gelegen is. Merk op dat we hierbij de volledige range van delta onderzoeken *(dynamische validatie).*

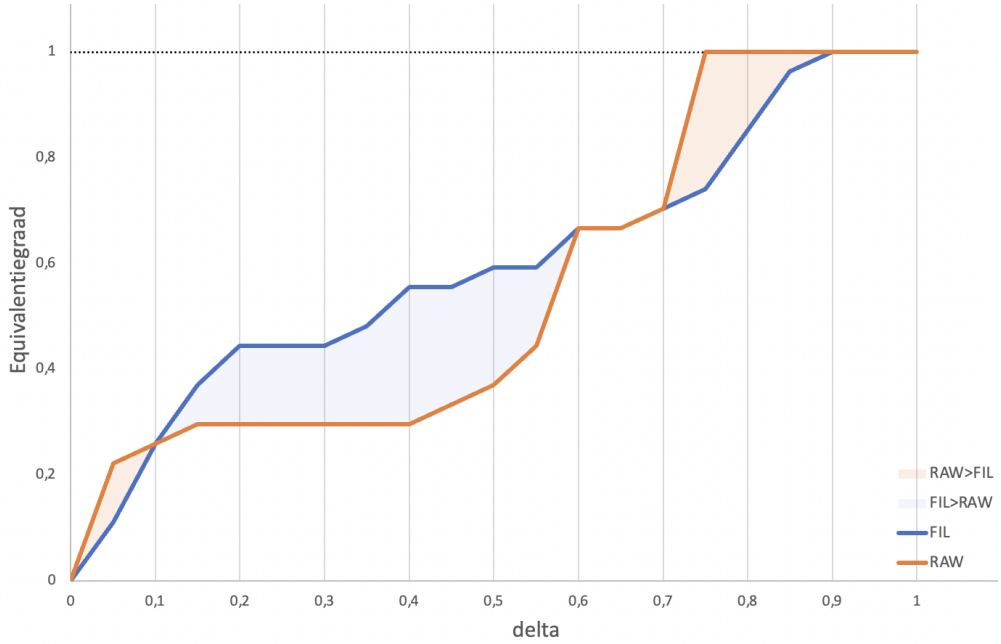
2.4.5 stAUC

In de meeste gevallen zal er maar een deel van de curve van de gefilterde dat groter zijn dan de curve van de ruwe data. Om in dergelijk geval de effectiviteit van de filter te berekenen, introduceren we een nieuwe term *stAUC* (Standardised Area Under the Curve). Deze term geeft aan in hoeveel procent van het oppervlakte tussen de curve van FIL en RAW de curve voor FIL groter is (cfr. Figuur 7).

$$stAUC = \frac{opp(FIL > RAW)}{opp(FIL > RAW) + opp(RAW > FIL)}$$

Door gebruik te maken van het oppervlakte tussen de curves combineren we enerzijds de kwantitatieve maat (Δdelta) als de kwalitatieve maat(Δ(RAW–FIL)).

stAUC kan ook gebruikt worden om de effectiviteit van de filter te vergelijken tussen twee klassen. Daarom zien we het als een vorm van filter validatie. stAUC kan later ook gebruikt worden voor directe filter validatie door de term te maximaliseren (of 1-stAUC te minimaliseren) door stapsgewijs patiëntengroepen te excluderen of includeren. Maar dit is buiten de scope van deze masterproef. Het wordt wel geadviseerd voor verder onderzoek.



Figuur 7: Schematische voorstelling van de berekening van stAUC

Resultaten

3.1 Kritische evaluatie van de masterproef van *Thys et al.*

Als we de redenering in het hoofdstuk *Methodologie* aanhouden, kunnen we zes belangrijke fouten of hiaten aanwijzen in het onderzoek van *Thys et al.*

***(i)* Verwarring data validatie - filter validatie**

Men tracht aan te tonen dat de filter zijn meerwaarde kent (*indirecte filter validatie - statisch*) door aan te tonen dat de surveillance data gelijkaardig was aan de onderzoekspopulatie (*data validatie*).

$$FIL = OBS \rightarrow FIL > RAW$$

(ii) Incorrecte conclusie independent t-test

Men tracht gelijkheid aan te tonen tussen de surveillance data en de onderzoekspopulatie door middel van de independent t-test. De stelling wordt aangenomen, gezien men de nulhypothese ($H_0 : \mu_1 - \mu_2 = 0$) niet kan verwerpen. Zoals aangegeven in vorig hoofdstuk is het niet verwerpen van de nulhypothese niet gelijk als het aantonen van de nulhypothese.

$$H_0 : \mu_1 - \mu_2 = 0 \rightarrow FIL = OBS$$

(iii) Foute driehoeksvergelijking

Men tracht onrechtstreeks aan te tonen dat FIL meer representatief is dan RAW voor de onderzoekspopulatie door eerst te stellen dat FIL=OBS en ten tweede FIL≠RAW.

$$FIL = OBS$$

$$FIL \neq RAW \rightarrow RAW \neq OBS$$

(iv) Geen data over probleemdefinitie

Men begint met de veronderstelling dat RAW≠OBS. Dit is nooit echt aangetoond met de data analyse.

$$RAW \neq OBS(?)$$

(v) Geen vergelijkende studie

Men gaat ervan uit dat RAW≠OBS (zie punt 4) en men stelt dat als dan FIL=OBS dan ook FIL>OBS. Maar om een 'beter' resultaat te hebben, heeft men ook een waarde nodig waartegen men kan vergelijken.

$$RAW \neq OBS(?)$$

$$FIL = OBS \rightarrow FIL > OBS$$

(vi) Incorrect extrapolatie

Men geeft aanbevelingen voor toekomstig gebruik van de filter. Terwijl men enkel iets kan argumenteren over de validiteit van de gefilterde data t.o.v. de onderzoekspopulatie en niet over de validiteit van de filter *an sich* (data validatie vs filter validatie cfr. punt 1)

3.2 Theoretische benadering

Vóór het uitgebreid rekenwerk, geef ik een theoretische benadering van de onderzoeksvraag. Ik probeer door middel van de context van de vraagstelling een antwoord te geven of het in theorie een meerwaarde zou zijn om een filter toe te passen op de laboratorium-gebaseerde data teneinde urinestalen te selecteren die meer representatief zijn voor de onderzoekspopulatie OUWI.

De kracht van empirisch handelen bij het vermoeden van urineweginfecties is het selecteren van een groep patiënten bij wie men blind een eerstelijnsantibiotica kan opstarten. Dus zònder het afnemen van een urinekweek. Zònder specifieke voorkennis van de oorzakelijke kiem of zijn antibioticaresistentie. De voorwaarden om deze benadering te kunnen toepassen zijn enerzijds effectiviteit en anderzijds veiligheid.

De voorwaarde van *veiligheid* wordt voldaan door te excluderen voor patiëntengroepn met een groter risico op complicaties of een manifeste infectie. De voorwaarde voor *effectiviteit* is minder eenvoudig te handhaven. Idealiter behandelt men empirisch een groep die gekenmerkt wordt door een dominantie kiem en een lage antibioticaresistentie (cfr. Figuur 8).

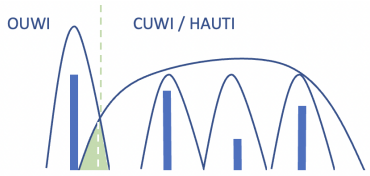


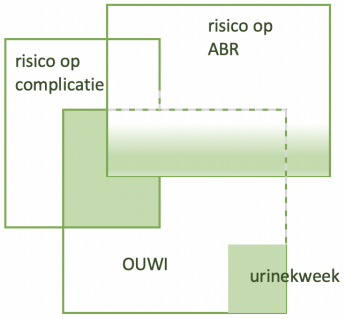
Fig 8: Schematische voorstelling van de distributie op microbieel niveau

We trachten aan de voorwaarden te voldoen, zonder een urinekweek te verrichten van de patiënt, gezien net dit de kracht is van het empirisch handelen. In de literatuur werden risicofactoren bepaald voor antibioticaresistentie of het voorkomen van een andere verwekker dan *E. coli* als de dominante kiem in OUWI.

Patiënten die gekenmerkt worden door deze risicofactoren werden alsook geëxcludeerd. Het zou gunstig zijn als de risicofactoren in termen van patiëntenkenmerken ook een duidelijke grens zouden trekken in de onderliggende distributies op microbieel niveau. In de praktijk zien we enkel een shift van *E.coli* met een lage ABR naar een spectrum met een hoger aandeel *non-E.coli* en/of een hogere antibioticaresistentie.(cfr. Figuur 8) Zo kunnen er vals positieve stalen aanwezig zijn, die op patiëntenkenmerken worden gelabeld als CUWI of HAUTI, maar op microbieel niveau representatief zijn voor OUWI.

Om aan de voorwaarde van effectiviteit te blijven voldoen, is er nood aan surveillance. Dit brengt ons bij de **dubbele paradox van de surveillance**. Gebruikt men enerzijds LBS dan wordt OUWI geschat aan de hand van stalen die net werden geëxcludeerd omdat ze niet zouden voldoen aan de voorwaarden voor empirisch handelen. Gebruikt men echter PBS, dan gaat men urinestalen van OUWI gaan onderzoeken om de voorwaarde van empirisch handelen na te gaan, die op zijn beurt de doelstelling geeft om bij OUWI geen urineonderzoek te doen.

Hier zou een filter een meerwaarde kunnen zijn. Het vormt een brug tussen LBS en PBS omdat het in staat zou moeten zijn om de stalen terug te vinden die onderzocht werden omdat ze op patiëntenkenmerken werden gelabeld als CUWI/HAUTI, maar op microbieel niveau representatief zijn voor OUWI. Enerzijds de vals positieven binnen het spectrum van patiënten met een risico op antibioticaresistentie. Ook de groep met een risico op complicaties kan een deelverzameling zijn van de groep met risico op verhoogde ABR. Als laatste hebben we een groep binnen OUWI, die toch geanalyseerd door de huisarts, tegen het advies van de richtlijn in (cfr. Figuur 9).



Figuur9: Deelverzameling van OUWI op microbieel niveau

Concreet zijn we geïnteresseerd in 3 groepen uit de deelverzameling van OUWI op microbieel niveau, waarvan stalen aanwezig zijn in de laboratoria:

- Vals positieve risicogevallen voor ABR (spectrum)
- Urinestalen van patiënten met risico op complicaties maar zonder risico op antibioticaresistentie
- Urinestalen van OUWI die ook geanalyseerd werden door de huisarts

De analyses van de factoren bepalend om in één van die groepen te vallen, is buiten de scope van de masterproef, maar wordt geadviseerd voor verder onderzoek.

3.3 Beschrijvende statistiek

Tabel 2: Beschrijvende statistiek

	labo 1	**labo 2**	**labo 3**	**totaal**	OBS
RAW	**14608**	**20684**	**19472**	**54764**	**198**
tot%	**27%**	**38%**	**36**	**75%**	**1%**
EC	68%	55%	67%	63%	80%
KP	7%	8%	7%	8%	4%
EF	4%	9%	7%	7%	3%
SS	2%	2%	1%	1%	7%
%female	77%	75%	79%	77%	100%
%premeno	29%	24%	34%	29%	70%
FIL	**7392**	**2826**	**8220**	**18438**	
%tot	**40%**	**15%**	**45%**	**25%**	
EC	76%	70%	74%	74%	
KP	6%	7%	6%	6%	
EF	3%	4%	5%	4%	
SS	3%	7%	2%	3%	
%female	100%	100%	100%	100%	
%premeno	32%	37%	37%	35%	

3.3.1 Populatiegevens en frequentie oorzakelijke kiem

In de laboratorium-gebaseerde studie ontvangen we in totaal 54764 van de drie laboratoria samen (resp. 14608 20684 19472)(cfr. Tabel 2). Na filtering blijft hier ongeveer een derde van de stalen over. Data van labo 2 heeft het grootste aandeel in de ruwe data (38%) maar verlies veel van zijn omvang na filtratie (15%). De gender distributie binnen als tussen de laboratoria is gelijkmatig verdeeld (<5% verschil) en bevat 77% vrouwen. Negenentwintig procent daarvan zijn op premenopauzale leeftijd. Na filtratie daalt de relatieve leeftijd in elke groep naar gemiddeld 35% premenopauzaal. De distributie van de oorzakelijke verwekkers binnen elke groep lijkt weinig verschillend. Steeds is er een overmatig aandeel *Escherischia coli* aanwezig (gemiddeld 63%), gevolgd door in minder mate *Klebsiella pneumoniae, Enterobacter faecalis* en *Staphylococcus saprophyticus*. Na filtratie lijkt dezelfde distributie binnen de groepen te blijven bestaan. Na filtering stijgt het aandeel *E.coli* binnen elke groep (tot gemiddeld 74%).

Binnen de populatie-gebaseerde studie ontvingen we 213 stalen uit de huisartspraktijk. Na exclusie voor dubbele waarden, afwezigheid van groei en groei van commensalen, beschikte we over 198 bruikbare stalen. We merken een veel jongere patientenpopulatie op (70% premenstrueel) in vergelijking met LBS. Per definitie van OUWI zijn alle stalen afkomstig van vrouwen (100%). De distributie binnen de groep betreffende de belangrijkste verwekkers lijkt gelijklopend aan LBS. We merken een hoger aandeel *E.coli* op (80%), zowel in vergelijking met de ruwe als de gefilterde data.

Tabel 3: Antibioticaresistentie *E.coli*

	RAW	**FIL**	**OBS**
amika	99.2%	99.4%	100%
amoxi	54.08%	58.69%	54.43%
amoxiclav	73.45%	79.47%	93.04%
cefta	94.11%	96.18%	98.10%
cefurox	76.5%	74.73%	96.84%
cotrimox	78.08%	81.75%	84.18%
fosfo	97.54%	98.30%	98.73%
mero	99.91%	99.92%	100%
nitro	97.59%	98.54%	100%
oflox	88.89%	90.63%	97.47
piptazo	95.64%	96.40%	81.25%
temo	92.5%	93.44%	100%

3.3.2 Antibioticaresistentie

De ABR van *E. coli* wordt weergegeven voor het totaal van de laboratoria (cfr. Tabel 3). Voor een meer gedetailleerd overzicht verwijzen we naar tabel 3. We zien een nagenoeg maximale gevoeligheid voor *amika* en *mero* en een hoge gevoeligheid voor eerstelijnsantibiotica *nitro* en *fosfo* alsook voor *cefta, oflox, piptazo* en *temo*. De grens van 20% resistentie wordt overschreden voor *amoxi* (+++), *amoxiclav*, cefurox (++) en *cotrimox* (+). Na filtratie lijken dezelfde patronen te blijven bestaan. Er zijn wel duidelijke verschillen tussen de laboratoria onderling (cfr. Tabel 3).

Tussen PBS en LBS zijn in de tabel wel duidelijke verschillen merkbaar in termen van ABR. Zo zijn *amoxiclav* en *cefurox* in OBS wel hoog sensitief en zijn ook de gevoeligheden voor *oflox* en *piptazo* duidelijk verschillend in vergelijking met LBS.

Niet elk labo maakt gebruik van hetzelfde panel antibiotica voor het antibiogram. We hebben getracht een selectie aan antibiotica te beschrijven die overkoepelend aanwezig zijn in alle groepen. Met uitzondering zijn *amoxi* en *oflox* niet aanwezig in labo 2 en 3 resp. labo 1 en 2. OBS beschikt over alle beschreven antibiotica in zijn panel, maar merk op dat er voor piptazo en mero maar een klein aantal stalen beschikbaar zijn (n=16). Ook voor labo 1 zijn er relatief weinig gegevens over c*efta, mero* en *piptazo* (vòòr filtratie (n=43,43,44 resp.) als na filtratie (n=18,17,18 resp.)).

3.4 Praktische benadering

De onderzoekspopulatie bevat een groot aantal klassen. Het is niet efficiënt elke klasse te onderzoeken en te beschrijven. Binnen deze masterproef richten we ons enerzijds op het beschrijven van de analyses van de vier meest frequente kiemen (cfr. sectie *Beschrijvende statistiek*) met name *E.coli, Staphylococcus saprophyticus, Enterobacter faecalis* en *Klebsiella pneumoniae*. Anderzijds gaan we de antibioticaresistentie na van *E.coli* als dominante kiem in het verwekken van ongecompliceerde urineweginfecties. De antibioticaresistentie wordt onderzocht tegen een panel antibiotica waarvoor het antibiogram in elke dataset (RAW/FIL en OBS) aanwezig was. Om overzicht te behouden bij het rapporteren van de resultaten worden enkel de analyses besproken van de geclusterde dataset van de drie laboratoria. De afzonderlijke details kan men terugvinden in de uitgebreide tabellen.

3.4.1 Grafische voorstelling

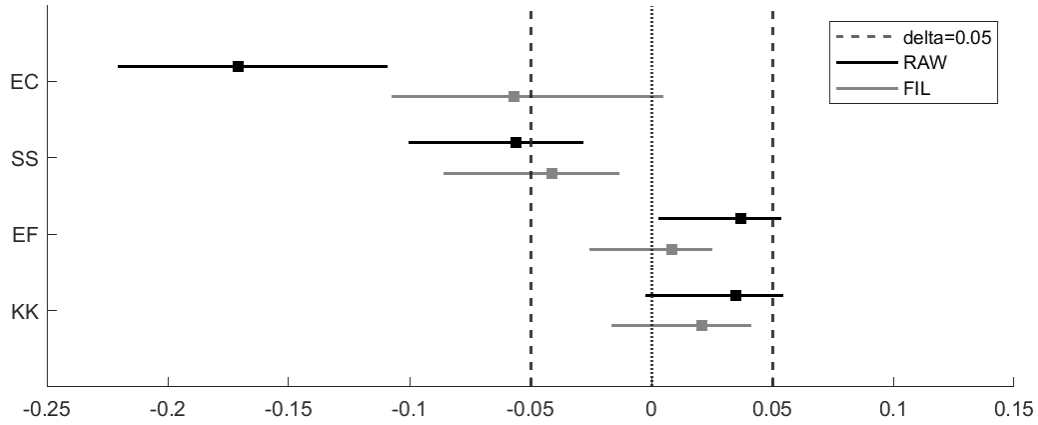


Fig 10: Betrouwbaarheidsintervallen voor het verschil LBS-PBS i.t.v. **frequentie**

Figuren 10 en 11 zijn vermoedelijk het meest relevante figuren voor deze masterproef. Ze beschrijven grafisch maar kernachtig termen zoals statistische relevant verschil, equivalentie en equivalentiegraad. De verhouding tussen de verschillende klassen wordt gevisualiseerd. Filtervalidatie kan bestudeerd worden door in gedachten het interval Δdelta te verschuiven over zijn as.

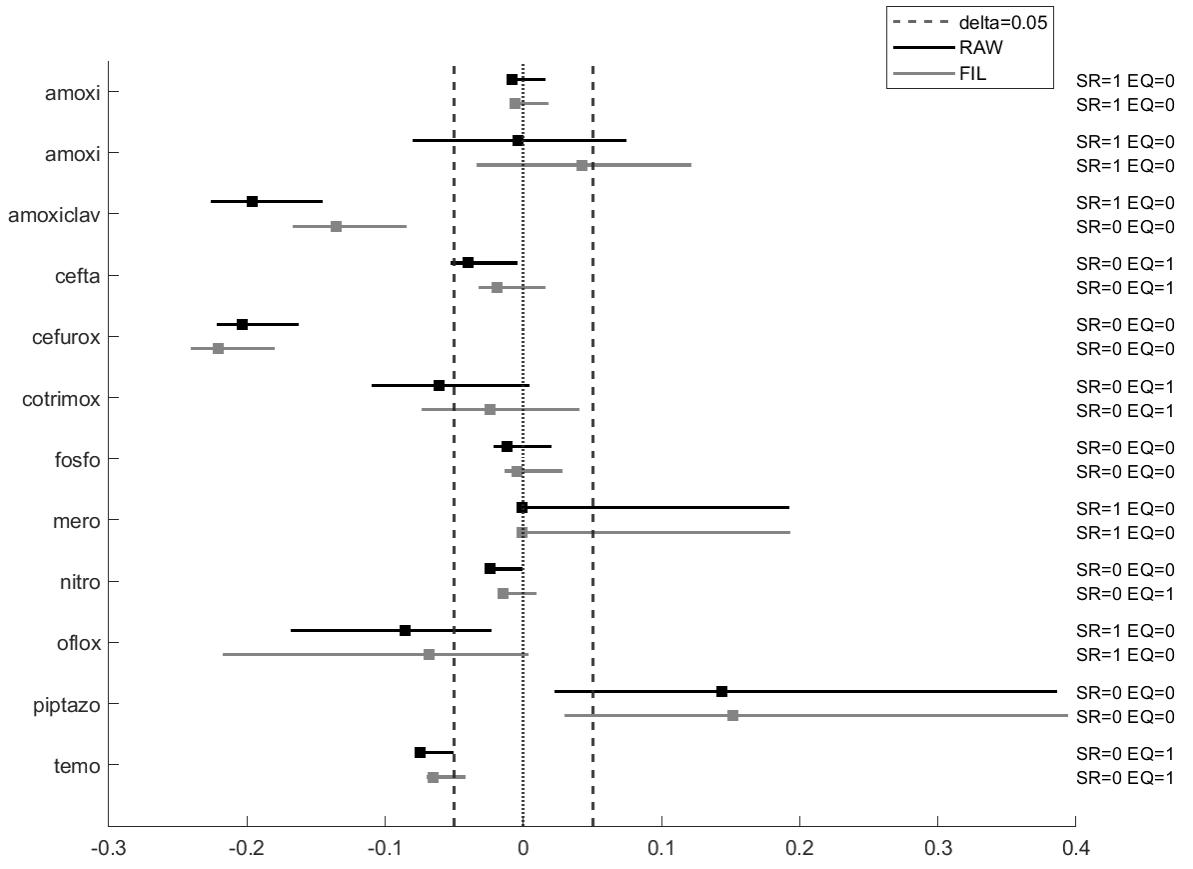


Fig 11: Betrouwbaarheidsintervallen voor het verschil LBS-PBS i.t.v. **antibioticaresistentie**

Grafische voorstelling - ter herhaling voor de lezer cfr. *Methodologie*

- **Data validatie**
  - Statistisch relevant verschil
    - ∗ Test: Het betrouwbaarheidsinterval voor het verschil omvat niet de nulwaarde én het gemiddeld verschil ligt buiten het equivalentie-interval Δdelta
    - ∗ Besluit: De surveillance data is **niet representatief** voor de onderzoekspopulatie bij delta=0.05
  - Equivalentie
    - ∗ Test: Het volledige betrouwbaarheidsinterval voor het verschil ligt binnen het equivalentie-interval Δdelta
    - ∗ Besluit: De surveillance data is **representatief** voor de onderzoekspopulatie bij delta=0.05
  - Equivalentiegraad
    - ∗ = aandeel van het betrouwbaarheidsinterval voor het verschil dat binnen het equivalentie-interval gelegen is

- **Indirecte filtervalidatie**
  - Statisch
    - ∗ Test: de equivalentiegraad van de gefilterde data is groter dan de equivalentiegraad van de ruwe data op snijpunt delta=0.05
    - ∗ Besluit: de gefilterde data is **meer representatief** voor de onderzoekspopulatie dan de ruwe data bij delta=0.05
  - Dynamisch
    - ∗ Test:
      - *Binair*: de equivalentiegraad van de gefilterde data is groter dan de equivalentiegraad van de ruwe data voor de volledige range van delta
      - *Continu*: de verhouding tussen (1) de oppervlakte onder de curve van het verschil in equivalentiegraad van de gefilterde data versus de ruwe data en (2) de totale oppervlakte onder de curve (=stAUC) is groter dan 50%
    - ∗ Besluit: indirecte manier om **het effect en de validiteit van de filter** weer te geven

3.4.2 Data validatie

(i) Statistisch relevant verschil

Tabel 4 en tabel 5 geven een overzicht van de frequentie van oorzakelijke kiem resp. antibioticaresistentie van *E.coli.* De cellen die voldoen aan de voorwaarden voor een statistisch relevant verschil zijn gearceerd. Voor RAW en FIL vind men in totaal 8+2 resp. 2+0 klassen terug waarvoor de combinatie van p<0.05 en delta>0.05 opgaat. Voor deze klassen kunnen we dus argumenteren dat de ruwe resp. gefilterde data **niet** in staat is om adequaat de onderzoekspopulatie te schatten. Tabel 4 en tabel 5 geven een beknopt overzicht van de klassen waarvoor representativiteit voor de onderzoekspopulatie niet opgaat.

Tabel 4: Verwerpen H_0 voor frequentie

Δ	RAW				FIL			
0.05	1	2	3	Σ	1	2	3	Σ
EC	•	•	•	•		•		
EF	•							
KP								
SS	•	•	•	•			•	
	→	→	**8**	2	→	→	**2**	0

Tabel 5: Verwerpen H_0 voor ABR

Δ	RAW				FIL			
0.05	1	2	3	Σ	1	2	3	Σ
amika								
amoxi								
amoxiclav		•	•	•		•	•	•
cefta	•				•			
cefurox	•	•	•	•	•		•	•
cotrimox		•						
fosfo								
mero								
nitro								
oflox			•	•				
piptazo		•	•	•		•	•	•
temo	•	•	•	•	•		•	•
	→	→	**13**	5	→	→	**9**	4

Eerst en vooral zien we een groot verschil in RAW in termen van voorkomen van *E.coli* t.o.v. de onderzoekspopulatie. Ook *Stapfylococcus saprophyticus* heeft een klinisch relevant verschil, maar het verschil is niet zo uitgesproken als bij *E.coli*. Na filtratie kan voor beiden geen significant verschil aangeduid worden. Op figuur 10 is te zien dat hoewel er voor *E.coli* binnen FIL geen statistisch relevant verschil is, is er wel een klinisch relevant verschil. De data tussen FIL-OBS verschilt dus nog gemiddeld meer dan 5% en kan bij een verbeterde analyse met een smaller betrouwbaarheidsinterval niet meer representatief worden geacht. Voor *E.coli* als dominante kiem is er dus zeker verbetering na filtratie, maar blijft zijn adequaatheid om de frequentie van *E.coli* in de onderzoekspopulatie te schatten dubieus.

Voor de eerstelijn antibiotica is er zowel in de ruwe als in de gefilterde data geen statistisch relevant verschil aan te tonen. We hebben dus geen argumenten om aan te nemen dat noch de ruwe noch de gefilterde data niet adequaat zouden zijn tot het schatten van de antibioticaresistentie van *E.coli* als dominante verwekker van ongecompliceerde urineweginfecties in de eerste lijn.

(ii)) Equivalentie

Tabel 6: Equivalentiegraad voor frequentie

Δ	RAW				FIL			
0.05	1	2	3	Σ	1	2	3	Σ
EC	∘	∘	∘	∘	0.6	0.2	0.5	0.5
EF	•	0.5	0.9	0.9	•	•	•	•
KP	0.9	0.8	0.9	0.9	•	•	•	•
SS	0.4	0.3	0.2	0.3	0.5	•	0.3	0.5
	→	→	**1**	0	→	→	**7**	2
	→	→	**0.51**	0.54	→	→	**0.76**	0.75

Tabel 7: Equivalentiegraad voor ABR

Δ	RAW				FIL			
0.05	1	2	3	Σ	1	2	3	Σ
amika	•	•	•	•	•	•	•	•
amoxi	0.6			0.6	0.5			0.5
amoxiclav	0.7	∘	∘	∘	0.9	∘	∘	∘
cefta	∘	0.8	•	0.9	∘	•	•	•
cefurox	∘	0.4	∘	∘	∘	•	0.4	∘
cotrimox	0.5	0.3	0.6	0.5	0.8	0.7	0.9	0.8
fosfo	•	•	•	•	•	•	•	•
mero	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
nitro	•	•	•	•	•	•	•	•
oflox			0.2	0.2			0.2	0.2
piptazo	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1
temo	0.3	0.3	∘	∘	0.5	0.9	∘	0.3
	→	→	**10**	3	→	→	**12**	4
	→	→	**0.55**	0.51	→	→	**0.66**	0.56

Tabel 6 en 7 geven de equivalentiegraden weer voor respectievelijk ABR en FREQ. Er zijn 10+3 klassen voor de ruwe data en 12+4 klassen equivalent bevonden voor de gefilterde data bij delta=0.05. De ABR voor eerstelijns antibiotica *fosfo* en *mero* zijn in beide datasets equivalent. Voor *cotrimox* bedragen de equivalentiegraden resp. 0.5 en 0.8.

Gelijklopend met het statistische relevant verschil vinden we geen equivalentie terug voor *E.coli*, in de ruwe data noch de gefilterde data.

3.4.3 Filter validatie

(i) Statisch

Om de statische indirecte filtervalidatie te analyseren, wordt verwezen naar tabel 4 - tabel 7.

Frequentie oorzakelijke kiem

Er kon een statistisch relevant verschil aangetoond worden in 8+2 versus 2+0 klassen voor de ruwe versus de gefilterde data. Met andere woorden zijn er voor de gefilterde data bij delta=0.05 **minder** klassen die **niet representatief** zijn voor de onderzoekspopulatie

Anderzijds zijn er 1+0 versus 7+2 klassen waarbij er equivalentie kon worden aangetoond met gemiddelde equivalentiegraad 0.51+0.54 versus 0.76+0.75. Met andere woorden zijn er meer klassen voor de gefilterde data bij delta=0.05 die **representatief** zijn voor de onderzoekspopulatie

Voor zowel het statistisch relevant verschil als voor equivalentie is de gefilterde data in vergelijking met de ruwe data meer gemiddeld adequaat in het schatten van de frequentie van de oorzakelijke kiem van de onderzoekspopulatie bij delta=0.05.

Antibioticaresistentie

Er kon een statistisch relevant verschil aangetoond worden in 13+5 versus 9+4 klassen voor de ruwe versus de gefilterde data. Met andere woorden zijn er voor de gefilterde data bij delta=0.05 **minder** klassen die **niet representatief** zijn voor de onderzoekspopulatie.

Anderzijds zijn er 10+3 versus 12+4 klassen waarbij er equivalentie kon worden aangetoond met een gemiddelde equivalentiegraad van 0.56+0.55 versus 0.66+0.55. Met andere woorden zijn er meer klassen voor de gefilterde data bij delta=0.05 die **representatief** zijn voor de onderzoekspopulatie

Voor zowel het statistisch relevant verschil als voor equivalentie is de gefilterde data in vergelijking met de ruwe data gemiddeld meer adequaat in het schatten van de antibioticaresistentie van de onderzoekspopulatie bij delta=0.05.

Voor de eerstelijns antibiotica *fosfo* en *nitro* kon geen relatieve equivalentie worden opgesteld, gezien bij delta=0.05 er reeds equivalentie was. De nulhypothese wordt voor beide antibiotica voor zowel vòòr en na de filtratie niet verworpen. De schatting voor *cotrimox* is beter na filtratie in termen van equivalentie met een equivalentiegraad van 0.5 vs 0.8. Vòòr noch nà filtratie kon voor deze klasse een statistische relevant verschil worden aangetoond.

(i) Dynamisch

De resultaten voor de dynamische filter validatie worden enerzijds grafisch in figuur 12 weergegeven en anderzijds beschreven via de variabele stAUC (cfr. Hoofdstuk Methodologie).

Statistisch relevant verschil

De filter voor de frequentie in termen van statistisch relevant verschil is zeer goed. Voor zowel het gemiddelde als voor elke klasse apart wordt over de volledige range een adequatere schatting gemaakt door middel van de gefilterde data.

Voor de antibioticaresistentie is het antwoord niet eenduidig. De specifieke klassen dienen apart geanalyseerd te worden. Enkel voor de antibiotica *amoxiclav* en *cefurox* was de filter minder goed. Er kan geen uniform antwoord worden geformuleerd voor de volledige groep.

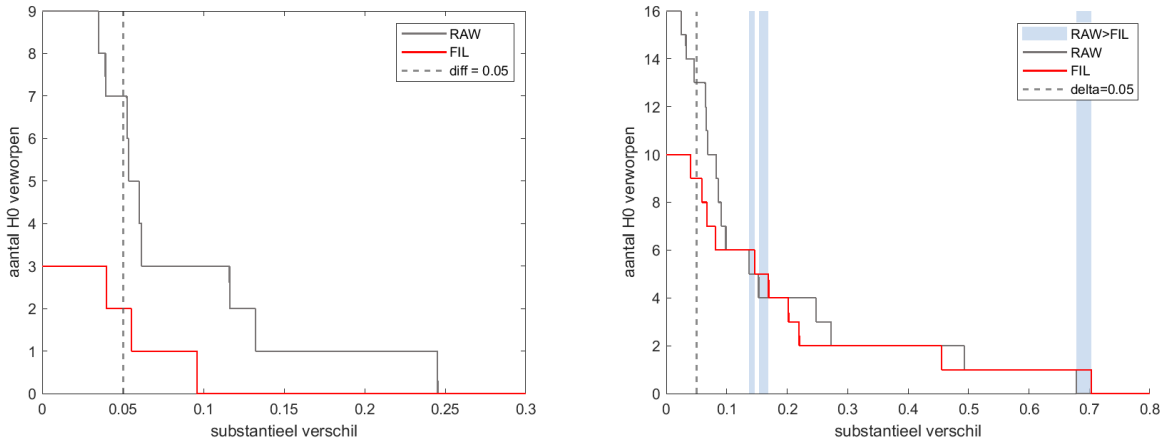


Fig 12: Aantal verworpen klassen in RAW en FIL uitgezet t.o.v delta voor (1) frequentie van de oorzakelijke kiem en (2) de antibioticaresistentie

Equivalentie

In het verlengde van de voorgaande paragraaf is de filter voor frequentie ook in termen van equivalentie erg goed. Ment bereikt een stAUC van 100% (gemiddeld en elke klasse apart) wat ook grafisch kan herleid worden door op te merken dat de curve van FIL groter is dan RAW over de volledig range (cfr Figuur 13).

Zoals aangegeven is de filter validatie in termen van de antibioticaresistentie niet eenduidig. Voor zes van de twaalf klassen is de filter goed met stAUC = 100%. De filter voor *mero* was behoorlijk gezien stAUC=73%. Voor andere vijf klassen was de filter niet effectief.

Kijken we enkel naar de eerstelijnsantibiotica kunnen we concluderen dat (1) voor *nitro* de gefilterde data idem in staat was de onderzoekspopulatie te schatten bij delta = 0.05 en de filter als effectief kon gezien worden aangezien een stAUC van 100%. Voor *fosfo* en *cotrimox* was dit respectievelijk (2) *idem – niet effectief* en (3) *beter – effectief*. In de statische filter validatie voor *E.coli* doet de gefilterde data het *beter* bij delta=0.05 en is de filter *effectief* (stAUC=100%).

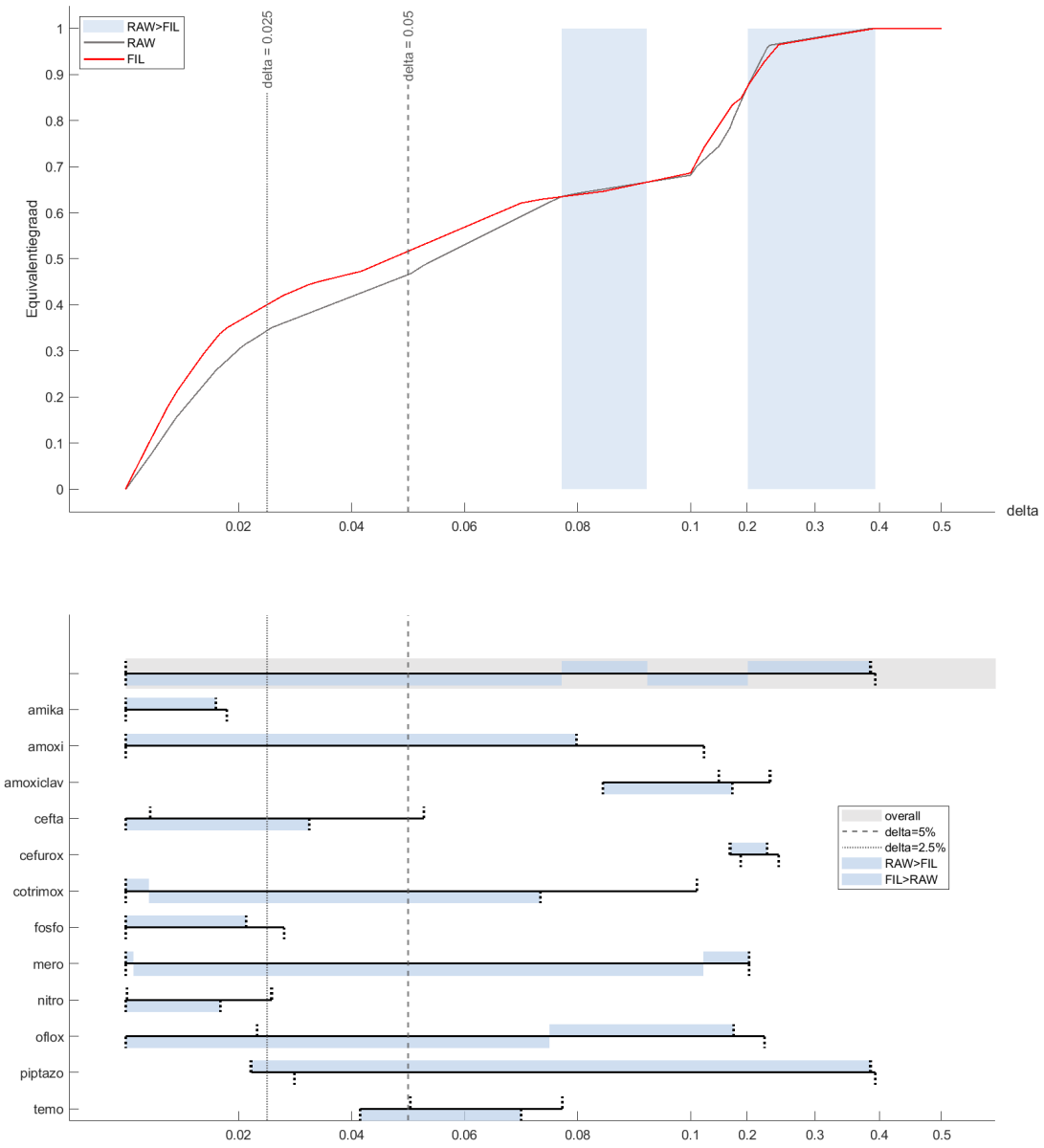


Fig 13: (1) Equivalentiegraad uitgezet t.o.v. (halve semi-log!) delta voor de alle antibiotica samen en (2) het aandeel van elk antibiotica apart, uitgezet volgens validiteit van de filter

Tabel 7: Overzicht van de analyses

Δ=0.05	**Data validatie**				**Filter validatie**		
Doelstelling	**niet-representatief**		**representatief**		**FIL > RAW**		**effectiviteit filter**
	RAW≠OBS	FIL≠OBS	RAW=OBS	FIL=OBS	stat: FIL>RAW		dynamisch
AB ↓ test →	SR		EQ		SR	EQ	stAUC
amika			•	•	×	×	0%
amoxi			0.6	0.5	×	○	0%
amoxiclav	•	•	○	○	×	×	100%
cefta			0.9	•	×	•	100%
cefurox	•	•	○	○	×	×	0%
cotrimox			0.5	0.8	×	•	99.9%
fosfo			•	•	×	×	0%
mero			0.3	0.3	×	•	73%
nitro			•	•	×	×	100%
oflox	•		0.2	0.2	•	•	23%
piptazo	•	•	0.1	0.1	×	○	0%
temo	•	•	○	0.3	×	•	100%
Σ	**5**	**4**	**3**	**4**	**1**	**0.71**	**50%**
	0.42	**0.33**	**0.25**	**0.33**			
EC	•		○	0.5	•	•	100%
EF			0.9	•	×	•	100%
KP			0.9	•	×	•	100%
SS	•		0.3	0.5	•	•	100%
Σ	**2**	**0**	**0**	**2**	**1**	**1**	**100%**

•: aanwezig ○: afwezig ×: vergelijking niet mogelijk eerstelijnsantibiotica en *E.coli*

Discussie

4.1 Primaire conclusies

De conclusies worden gerelateerd aan de doelstellingen (cfr. Methodologie) en de analyses worden weergegeven in tabel 7.

Data validatie

"Is de gefilterde data geschikt om de onderzoekspopulatie adequaat te schatten? Is ter vergelijking de ruwe data geschikt om de onderzoekspopulatie adequaat te schatten?"

Overall: Eén derde respectievelijk 40% van de AB klassen zijn **niet representatief** in de gefilterde data resp. ruwe data. Of men daarmee kan aantonen dat de data niet geschikt is voor de schatting van de antibioticaresistentie in OUWI hangt af van de AB klassen die we relevant achten in de praktijk.
ELAB: Het verschil van de ABR voor *nitro*, *fosfo* en *cotrimox* t.o.v. OBS is onvoldoende om aan te tonen dat hun onderliggende distributies significant verschillen. Ook voor *E. coli* als dominante kiem gaat deze stelling op voor de gefilterde data. De ruwe data daarentegen is wel statistisch significant verschillend en dus niet representatief voor OUWI.

"Is de gefilterde data equivalent aan de onderzoekspopulatie? Is ter vergelijking de ruwe data equivalent aan de onderzoekspopulatie?"

Overall: Eén derde resp. een vierde van de AB klassen is **equivalent** in de gefilterde data resp. ruwe data.
ELAB: Het aandeel is veel groter voor de eerstelijnsAB. Zowel *nitro* als *fosfo* zijn beiden representatief bij delta=0.05. Voor *cotrimox* bedraagt de equivalentiegraad 80%.

Filter validatie

"Statisch: Is de gefilterde data bij één gegeven delta=0.05 meer representatief voor de onderzoekspopulatie dan de ruwe data ?"

Overall: In vijf van de zeven beschikbare klassen is de gefilterde data meer representatief dan de ruwe data. In de overige 12-7=5 AB klassen is geen vergelijking mogelijk, gezien er bij delta=0.05 nul of volledige equivalentie was.

ELAB: De gefilterde data is meer representatief voor *cotrimox* en *E.coli*. Voor *nitro* en *fosfo* is ook een statistische vergelijking bij delta=0.05 niet mogelijk (zie verder).

"Dynamisch: Is de data met de filter over de volledige range van delta meer representatief voor de onderzoekspopulatie dan de data zonder filter?"

Overall: de effectiviteit van de filter is maar matig i.t.v. ABR. De stAUC is groter dan 50% in minder de helft van de AB klassen. In termen van frequentie daarentegen doet de filter het prima en is hij effectief voor alle FREQ klassen over de hele lijn (stAUC=100%).
ELAB: Voor AB *nitro* en *fosfo* en FREQ *E.coli* is de filter nagenoeg 100% effectief. De filter werkt niet voor *fosfo*!

4.2 Afgeleide conclusies

Data validatie vs filter validatie

De laatste paragraaf duidt op een belangrijk punt. Merk op dat *fosfo* in de gefilterde data wel equivalent was maar de filter effectiviteit 0% bedraagt. Dit komt omdat ook de ruwe data equivalent was voor OBS bij delta=0.5. Het onderzoek toont zelfs dat de ruwe data geschikter is om OUWI adequaat te schatten. Deze casus toont het belang om steeds de equivalentie van de gefilterde data relatief te bekijken t.o.v. de ruwe data en geen extrapolatie te verrichten over de effectiviteit van de filter op basis van data validatie.

Statische vs dynamische validatie

De resultaten van *oflox* tonen aan dat de statische filter validatie slechts een momentopname kan zijn. Op delta=0.05 is de gefilterde data meer representatief dan de ruwe data, maar voor de volledige range is de filter voor *oflox* niet effectief (stAUC=23%).

Belang van de drempelwaarde

Zijn beide datasets equivalent bij delta=0.05 dan is het niet mogelijk om een vergelijkende evaluatie op te stellen. Bijvoorbeeld casus *nitro*: omwille van zijn smal BI is de overlap met het equivalentie-interval nihil bij delta=0.05. Verlagen we nu onze drempelwaarde naar 2.5% (cfr. Figuur 13) dan is het wel mogelijk om een statische filter validatie uit te voeren.

Effectiviteit vs klinisch nut

De effectiviteit van de filter voor nitro mag dan wel 100% zijn, de klinische meerwaarde is beperkt door een klein verschil LBS-OBS met een smal BI. Ook in de ruwe data zien we hetzelfde fenomeen. Er is dus weinig verschil voor *nitro* en *fosfo* tussen de gefilterde en de ruwe data ondanks een hoge effectiviteit. Anderzijds blijft een adequate filter van belang o.w.v. de *gatekeeper* functie. Die stelt de data in staat op moment dat zijn antibioticaresistentie stijgt, een verandering te detecteren.

Meerwaarde voor gebruik het gebruik van de filter bij LBS van UWI in eerste lijn

De meerwaarde van de filter is op heden beperkt in termen van ABR (stAUC 100% maar FIL-OBS is klein). Maar de filterfunctie blijk zeer waardevol om een accurate weergave te geven van de frequentie van *E. coli* t.o.v. de ruwe data (stAUC 100% en FIL-OBS is groot).

4.3 Advies voor verder onderzoek

Capaciteit voor het detecteren van een verschil

Analyse van de betrouwbaarheidsintervallen voor ABR (cfr. Figuur 14) leert ons dat de distributies tussen twee datasets meer verschillen dan men zou vermoeden op basis van de BI van het verschil. Het BI van OBS is zeer breed – zeker bij een klassen met een klein aantal stalen- en omvat het BI van FIL en RAW. Daardoor blijft de capaciteit voor het detecteren van verschil tussen RAW-OBS en FIL-OBS beperkt. We adviseren nieuwe observationele studies met een grotere steekproefpopulatie en een grote power.

Directe filter validatie

Gezien de indirecte meerwaarde van de filter is het aangewezen een *directe* filter validatie uit te voeren. Hierbij dient in eerste instantie gezocht te worden naar factoren o.b.v. patiëntenkenmerken die een invloed hebben op de onderliggende microbiële distributies (vb. risicofactoren voor ABR). In tweede tijd kan men de factoren gebruiken in stapsgewijze multipele regressie en sensitiviteitsanalyse.

4.4 Sterktes en limitaties

De sterktes en limitaties zijn reeds beschreven in *Thys et al.*, maar we willen nogmaals duidelijk het belang van een correcte steekproefgrootte onderstrepen. De relatief kleine studiepopulatie van de observationele studie (n=198) verlaagd namelijk de statistische power in deze masterproef.

Tenslotte heb ik zelf getracht een meerwaarde te creëren door middel van *uitgebreidheid*. Enerzijds in termen van een **grondige analyse van de probleemstelling** door hem in zijn bredere context te exploreren. Daardoor komen denkfouten aan de oppervlakte en biedt de context aangrijpingspunten voor verder onderzoek. Anderzijds in termen van **multipele berekeningen**. De meerwaarde van de statische en de dynamische filter validatie is aanzienlijk. Ook het ontwikkelen van de testvariabele stAUC legt de basis voor gegronde resultaten en creëert troeven voor verder wetenschappelijk onderzoek.

Conclusie

Er zijn voldoende theoretische en praktische argumenten voorgelegd om aan te nemen dat het nuttig kan zijn een filter te gebruiken op laboratorium-gebaseerde surveillance data teneinde de aanwezigheid van bias te reduceren. De meerwaarde van de filter is echter niet eenduidig en is afhankelijk van de klassen die men onderzoekt.

We juichen het gebruik van een filterprotocol toe, al is zijn meerwaarde in toepassingen met eerstelijns antibiotica eerder beperkt. Anderzijds is de data na gebruik van filtratie veel beter in staat de frequentie van *E.coli* adequaat te schatten.

De observationele data en de filter criteria zijn niet zonder fout. Verder aanvullend onderzoek moet zich richten op *directe* filtervalidatie – inclusief sensitiviteitsanalyse – met incorporatie van risicofactoren voor antibioticaresistentie. Daarnaast adviseren we om opnieuw de observationele studie uit te voeren met een grotere steekproefgrootte teneinde de power te optimaliseren.

Referenties

1. Sugianli AK, Ginting F, Kusumawati RL, Parwati I, de Jong MD, van Leth F, et al. **Laboratory-based versus population-based surveillance of antimicrobial resistance to inform empirical treatment for suspected urinary tract infection in Indonesia.** *PLOS ONE.* 2020;15(3).
2. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System [Internet]. [cited 2022Dec13]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/188783/9789241549400_eng.pdf?sequence=9789241549401
3. Heytens S, Delvaux N, Christiaens T, De Sutter A. **Richtlijn Cystitis bij de vrouw, herziening 2016**. Domus Medica.
4. Moyo SJ, Aboud S, Kasubi M, Lyamuya EF, Maselle SY. **Antimicrobial resistance among producers and non-producers of extended spectrum beta-lactamases in urinary isolates at a tertiary hospital in Tanzania.** *BMC Research Notes.* 2010;3(1).
5. Medina-Polo J, Naber KG, Bjerklund Johansen TE. **Healthcare-associated urinary tract infections in urology.** *GMS Infect Dis.* 2021 Aug 30;9:Doc05. doi: 10.3205/id000074. PMID: 34540531; PMCID: PMC8422970.
6. Wiedemann B, Heisig A, Heisig P. **Uncomplicated Urinary Tract Infections and Antibiotic Resistance-Epidemiological and Mechanistic Aspects**. *Antibiotics (Basel).* 2014 Jul 22;3(3):341-52. doi: 10.3390/antibiotics3030341. PMID: 27025749; PMCID: PMC4790371.
7. Plate A, Kronenberg A, Risch M, Mueller Y, Di Gangi S, Rosemann T, Senn O. **Active surveillance of antibiotic resistance patterns in urinary tract infections in primary care in Switzerland. Infection.** 2019 Dec;47(6):1027-1035. doi: 10.1007/s15010-019-01361-y. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31595436.
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. Baerheim A, Digranes A, Steinar H. **Are resistance patterns in uropathogens published by microbiology laboratories valid for general practice?** *APMIS* 1999;107:676–80.
11. Ludlam H, Sule O, Knapton M, Abubakar I. **Can routine laboratory data guide empirical prescribing?** *J Clin Pathol.* 2004 Jun;57(6):672. doi: 10.1136/jcp.2003.012971. PMID: 15166286; PMCID: PMC1770309.
12. Richards J. **Monitoring antibiotic resistance in urinary isolates from the community—a spotter practice model.** *Communicable Disease and Public Health* 2002;5:226–9.

Tabel 8: Voorkomen van oorzakelijke kiemen: *populatie-gebaseerde* versus *laboratorium-gebaseerde* surveillance

Kiem	**OBS**	**RAW1**		**RAW2**		**RAW3**		**RAWa**		**FIL1**		**FIL2**		**FIL3**		**FILa**	
	n / freq	n, p / freq, Δfreq								n, p / freq, Δfreq							
EC	158	9960	<0.0001	11431	<0.0001	12963	<0.0001	34354	<0.0001	5612	0.2072	1984	0.0041	6068	0.0582	13664	0.0688
%	80	68.18	11.62	55.26	24.53	66.57	13.23	62.73	17.07	75.92	3.88	70.21	9.59	73.82	5.98	74.11	5.69
EF	6	552	0.5828	1869	0.0033	1270	0.0472	3691	0.0375	214	0.9108	106	0.6037	398	0.2386	718	0.5315
%	3	3.78	-0.75	9.04	-6.01	6.52	-3.49	6.74	-3.71	2.90	0.14	3.75	-0.72	4.84	-1.81	3.89	-0.86
KP	8	1027	0.1012	1646	0.0422	1441	0.0717	4114	0.0641	446	0.2432	184	0.1681	503	0.2261	1133	0.2192
%	4	7.03	-2.99	7.96	-3.92	7.40	-3.36	7.51	-3.47	6.03	-1.99	6.51	-2.47	6.12	-2.08	6.14	-2.10
SS	14	266	<0.0001	356	<0.0001	177	<0.0001	799	<0.0001	229	0.0017	187	0.8044	127	<0.000	543	<0.000
%	7	1.82	5.25	1.72	5.35	0.91	6.16	1.46	5.61	3.10	3.97	6.62	0.45	1.55	5.53	2.95	4.13

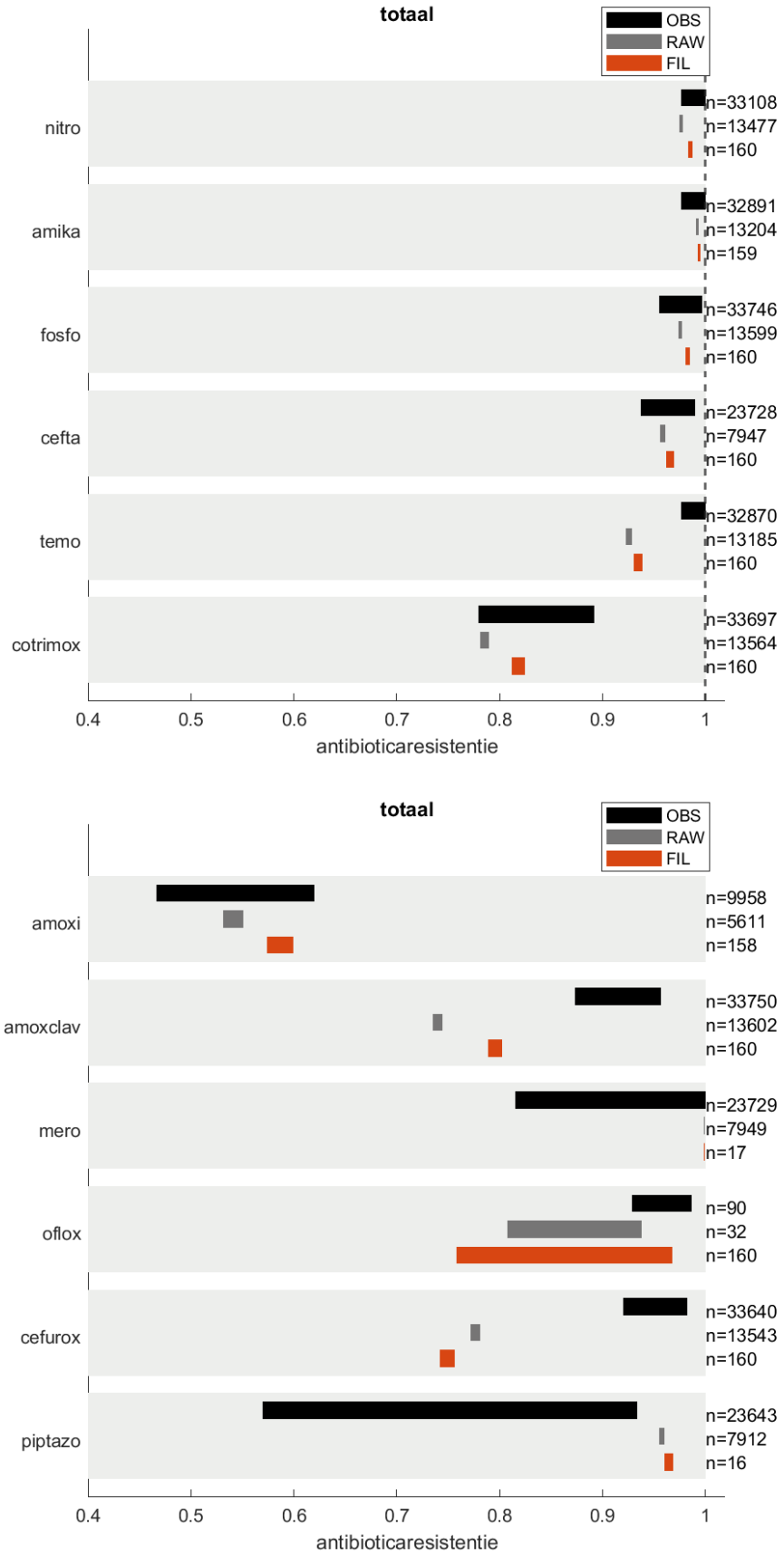
n: aantal stalen binnen de groep; p: p-waarde; freq: frequentie in voorkomen uropathogeen(%) Δfreq: verschil in frequentie tussen PBS en LBS

significant én substantieel verschillend → H_0 verworpen

Tabel 9: Antibioticaresistentie: *populatie-gebaseerde* versus *laboratorium-gebaseerde* surveillance

Kiem	**OBS**	**RAW1**		**RAW2**		**RAW3**		**RAWa**		**FIL1**		**FIL2**		**FIL3**		**FILa**	
	n / ABR	n, p / ABR, ΔABR								n, p / ABR, ΔABR							
amika	157	9878	0.3194	11422	0.4936	12098	0.1359	33398	0.2625	5556	0.3559	1982	0.7783	5706	0.2485	13244	0.3318
%	100	99.37	-0.63	99.7	-0.3	98.6	-1.4	99.21	-0.79	99.46	-0.54	99.95	-0.05	99.16	-0.84	99.4	-0.6
amoxi	158	9958	0.9296					9958	0.9296	5611	0.2839					5611	0.2839
%	54.43	54.08	-0.35					54.08	-0.35	58.69	4.26					58.69	4.26
amoxiclav	158	9959	0.1041	11420	<0.0001	12878	<0.0001	34257	<0.0001	5611	0.3576	1982	<0.0001	6049	<0.0001	13642	<0.0001
%	93.04	88.96	-4.07	65.8	-27.24	68.24	-24.8	73.45	-19.59	90.91	-2.13	72.81	-20.23	71.04	-22	79.47	-13.57
cefta	158	43	<0.0001	11431	0.0184	12761	0.0694	24235	0.0334	18	<0.0001	1984	0.3016	5985	0.2252	7987	0.2102
%	98.1	30.23	-67.87	93.45	-4.65	94.92	-3.18	94.11	-3.99	27.78	-70.32	96.57	-1.53	96.26	-1.84	96.18	-1.92
cefurox	158	9959	<¡0.0001	11420	0.0044	12768	0.0002	34147	<0.0001	5611	<0.0001	1983	0.1935	5989	0.0049	13583	<0.0001
%	96.84	47.52	-49.31	90.04	-6.8	86.98	-9.85	76.5	-20.34	51.33	-45.51	94.4	-2.43	90.13	-6.7	74.73	-22.11
cotrimox	158	9959	0.0732	11402	0.0159	12841	0.1769	34202	0.0644	5611	0.3774	1967	0.2626	6025	0.5742	13603	0.4314
%	84.18	78.26	-5.92	75.93	-8.24	79.85	-4.33	78.08	-6.1	81.41	-2.77	80.53	-3.65	82.46	-1.72	81.75	-2.43
fosfo	158	9959	0.3537	11415	0.1435	12879	0.6692	34253	0.3319	5611	0.4988	1982	0.3887	6046	0.9317	13639	0.6736
%	98.73	97.6	-1.13	96.63	-2.11	98.29	-0.44	97.54	-1.2	97.97	-0.77	97.68	-1.06	98.81	0.07	98.3	-0.44
mero	16	43		11428	0.8773	12765	0.9369	24236	0.904	17		1983	0.8573	5989	0.9417	7989	0.9127
%	100	100	0	99.85	-0.15	99.96	-0.04	99.91	-0.09	100	0	99.8	-0.2	99.97	-0.03	99.92	-0.08
nitro	158	9960	0.0212	10851	0.0459	12790	0.0971	33601	0.0482	5612	0.061	1886	0.1825	6018	0.2317	13516	0.1264
%	100	96.75	-3.25	97.54	-2.46	98.29	-1.71	97.59	-2.41	97.83	-2.17	98.89	-1.11	99.1	-0.9	98.54	-1.46
oflox	158					90	0.0049	90	0.0049					32	0.0609	32	0.0609
%	97.47					88.89	-8.58	88.89	-8.58					90.63	-6.84	90.63	-6.84
piptazo	16	44	0.403	11428	0.0009	12678	0.013	24150	0.0049	18	0.5356	1983	<0.0001	5951	0.0034	7952	0.0012
%	81.25	70.45	-10.8	96.53	15.28	94.92	13.67	95.64	14.39	72.22	-9.03	98.18	16.93	95.88	14.63	96.4	15.15
temo	158	9864	0.0009	11421	0.001	12092	0.0001	33377	0.0004	5543	0.0017	1980	0.01	5702	0.0002	13225	0.0009
%	100	93.44	-6.56	93.56	-6.44	90.9	-9.1	92.56	-7.44	94.14	-5.86	95.96	-4.04	91.88	-8.12	93.44	-6.56

n: aantal stalen binnen de groep; p: p-waarde; ΔABR: verschil ABR tussen PBS en LBS significant én substantieel verschillend → H_0 verworpen



Figuur 14: Betrouwbaarheidsintervallen van antibioticaresistentie