Aanvraag van technisch onderzoek en antibioticavoorschrijfgedrag bij ongecompliceerde urineweginfecties: Een praktijkverbeterproject in de huisartsenpraktijk

Michiel Vercruysse, Ugent

Lore De Malsche, Ugent

Promotor: De Sutter An, Ugent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2022 – 2023]

Abstract

Context: Een urineweginfectie is een vaak voorkomend probleem met een prevalentie van 30 tot 50 per 1000 volwassen vrouwen in de huisartsenpraktijk. Uit onderzoek is gebleken dat de aanvraag van technisch onderzoek vaak niet conform de laatste richtlijnen gebeurt. Dit veroorzaakt onnodige kosten voor de medische sector. Uit onderzoek in België is ook vastgesteld dat er in slechts 69% een correct antibioticum werd voorgeschreven bij een urineweginfectie. Dit zorgt voor steeds meer multiresistente bacteriën die op lange termijn een gevaar kunnen vormen voor de volksgezondheid.

Onderzoeksvraag: Is het mogelijk om via onze interventie (opleidingsmoment, stroomdiagram technische onderzoeken en stroomdiagram behandeling) de aanvraag van technische onderzoeken en het beleid bij urineweginfecties te optimaliseren conform de laatste richtlijnen. Een tweede onderzoeksvraag is: Wat is de huidige plaats van pivmecillinam bij de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties.

Methode: Onze interventie werd opgesteld via een oriënterend literatuuronderzoek op basis van de huidige richtlijnen van de BAPCOC-gids, Domus Medica en de NHG-richtlijnen. Via deze richtlijnen werd het optimale beleid bepaald voor technische onderzoeken en behandeling van urineweginfecties. Er werd ook een systematisch literatuuronderzoek via pubmed uitgevoerd om het optimale beleid voor technische onderzoeken en behandeling van urineweginfecties te bepalen, hierbij werden 18 artikels gevonden om de aanbevelingen te optimaliseren. Er werd ook literatuuronderzoek verricht i.v.m. welke interventies er effectief zijn, om het antibiotica voorschrijfgedrag te beïnvloeden. Via de zoekopdracht in pubmed werden er 5 artikels geïncludeerd in deze studie. Er werd ook nog systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd via pubmed en web of science i.v.m. de plaats van pivmecillinam bij de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties. Hierbij werden 24 onderzoeken geïncludeerd.

Er wordt zowel een actieve als een passieve interventie toegepast. Als actieve interventie werd er een bijscholing aan de hand van een PowerPointpresentatie gegeven. Als passieve interventie werd elke consultatieruimte voorzien van geplastificeerde flowcharts. Er werd een voormeting uitgevoerd over een periode van 6 maanden en deze werd vergeleken met een gelijkwaardige periode van 6 maanden na de interventie. Hierbij werd het aantal foute/overbodige aanvragen van technisch onderzoek en het aantal verkeerde antibiotica voorschriften onderzocht in 2 huisartspraktijken.

Resultaten: Tijdens de voormeting werd in 67% het technisch onderzoek niet correct aangevraagd. Na de interventie daalde dit percentage naar 54.8%. Na opsplitsing van de technische onderzoeken, werd vastgesteld dat er een daling was van foutieve dipsticks van 61% naar 48.8%. Voor urinecultuur was er een daling van 43% naar 21.4 %. Voor urinesediment werd er een daling vastgesteld van 3% naar 1.2%.

Voor het antibioticavoorschrijfgedrag, werd er een daling vastgesteld van 14% foutieve antibiotica voorschriften naar 5%.

Conclusie: De interventie zorgde voor een duidelijke daling in het foutief aanvragen van urinecultuur en urinesediment, voor de dipstick was de daling minder uitgesproken. De dipstick overbodig uitvoeren heeft echter weinig tot geen nadelige invloed op de patiënt zelf. Dit heeft ook een veel minder grote impact financieel op de medische sector.

Bij de behandeling werd er ook een duidelijke daling gezien van het aantal foutieve antibiotica voorschriften. Hierbij waren er geen fouten in het type antibiotica, maar waren er voornamelijk fouten in de duur van de furadantine behandeling.

Inhoud

1.1 Onderzoeksvragen 4

1.2 Keuze van het onderwerp 4

1.3 Relevantie in de huisartspraktijk 4

1.4 Doelstellingen 5

2. Methode 6

2.1 Literatuurstudie 6

2.2 Praktijkverbeterproject 10

3. Literatuurstudie 13

3.1 Begrippen 13

3.2 Epidemiologie 15

3.3 Etiologie/pathogenese 17

3.4 Technische onderzoeken 20

3.5 Behandeling 22

3.6 Pivmecillinam / Selexid 24

3. 7 Kwaliteitsverbeterende interventies m.b.t. antibiotica voorschrijfgedrag in de huisartspraktijk 32

4. Resultaten 33

4.1 Technisch onderzoek 33

4.2 Behandeling 37

5. Discussie 39

5.1 Samenvatting resultaten / bevindingen 39

5.2 Terugkoppeling met de literatuur 40

5.3 Sterktes en zwaktes 41

5.4 Verder onderzoek / suggesties voor volgende projecten 42

5.5 Pivmecillinam 42

6. Besluit 43

7. Referenties 44

8. Bijlagen 48

1. Inleiding

1.1 Onderzoeksvragen

1) Is het mogelijk om via onze interventie (opleidingsmoment, stroomdiagram technische onderzoeken en stroomdiagram behandeling) de aanvraag van technische onderzoeken en het beleid bij urineweginfecties te optimaliseren conform de laatste richtlijnen.
2) Is er een plaats voor pivmecillinam in de BAPCOC gids voor de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties?

1.2 Keuze van het onderwerp

We hebben voor deze onderzoeksvraag gekozen omdat een urineweginfectie een vaak voorkomend probleem is in de huisartsenpraktijk. Een acute ongecompliceerde urineweginfectie heeft een prevalentie van 30 tot 50 per 1000 volwassen vrouwen in de huisartsenpraktijk. Uit onderzoek is gebleken dat de aanvraag van technisch onderzoek vaak niet conform de laatste richtlijnen gebeurt wat zorgt voor onnodige kosten voor de medische sector of extra co-morbiditeit voor de patiënten wegens foute behandeling wegens resistentie. Uit onderzoek is ook gebleken dat er nog te vaak een breed spectrum antibioticum wordt voorgeschreven voor urineweginfectie, dit zorgt voor steeds meer multiresistente bacteriën die op lange termijn een gevaar kunnen vormen voor de volksgezondheid.

1.3 Relevantie in de huisartspraktijk

Urineweginfecties zijn één van de meest voorkomende bacteriële infecties in de huisartsenpraktijk en treffen jaarlijks 150 miljoen mensen wereldwijd. [2,3]

Uit onderzoek op verschillende wachtposten in België is gebleken dat 91% van de patiënten met een urineweginfectie door zijn/haar arts een antibiotica voorgeschreven kreeg. Slechts 69% kreeg een correct antibioticum voorgeschreven volgens de richtlijnen. 25% kreeg een quinolone voorgeschreven. Het voorschrijven van foutieve/ te breed spectrum antibiotica kan leiden tot toename van resistentie, meer medicatie gebonden neveneffecten, en verhoogde maatschappelijke gezondheidskosten. [4]

Volgens de ‘Antibiotic Prescribing Quality Indicators’ (APQI) van het European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC)-project is er sprake van kwalitatief correct antibioticagebruik indien er in 80% van de gevallen een correct antibiotica voorschrift wordt voorzien. Het maximaal aantal voorschriften voor chinolonen moet zich beperken tot 0-5 %. In België is er dus nog veel ruimte voor verbetering. [4]

1.4 Doelstellingen

Het doel van ons praktijk verbeterend project is om ervoor te zorgen dat de richtlijnen beter worden toegepast in onze huisartsenpraktijk, wat ervoor zal zorgen dat er minder onterecht technisch onderzoek wordt aangevraagd en minder foutief of onterecht antibiotica wordt voorgeschreven. Dit onderzoek zal verricht worden op basis van de PDCA cyclus.

We zullen eerst een voormeting uitvoeren van de aanvraag van technische onderzoeken en het beleid bij urineweginfectie via de statistiek functie in het epd programma. We begrenzen deze zoekfunctie over een periode van 6 maanden. Hierna voeren we de interventie uit. Als interventie zal er een uitgebreide powerpoint presentatie gegeven worden over de laatste richtlijnen bij urineweginfecties. Hierbij worden ook stroomdiagrammen voorzien voor zowel de aanvraag van technisch onderzoek, als het beleid bij urineweginfecties. Deze stroomdiagrammen blijven beschikbaar in de verschillende consultatieruimtes. De resultaten van de voormeting worden hierna vergeleken met de resultaten van de interventie.

2. Methode

2.1 Literatuurstudie

Eerst werd er een kort overzicht gemaakt van de epidemiologie, etiologie, technische onderzoeken en behandeling van urineweginfecties. Dit op basis van de huidige richtlijnen van de BAPCOC-gids, Domus Medica alsook extra literatuur bekomen via systematisch literatuuronderzoek via pubmed en Web of Science. Via deze literatuurstudie werd een antwoord gezocht op de volgende 3 vragen:

1. Wat is de huidige evidence based behandeling en technisch onderzoek bij ongecompliceerde urineweginfecties?

2. Welke kwaliteitsbevorderende interventies met betrekking tot antibioticagebruik in de huisartsenpraktijk zijn efficiënt in de eerstelijnsgezondheidszorg?

3. Wat is de plaats van Pivmecillinam bij de behandeling van niet-gecompliceerde urineweginfecties?

Technisch onderzoek en behandeling

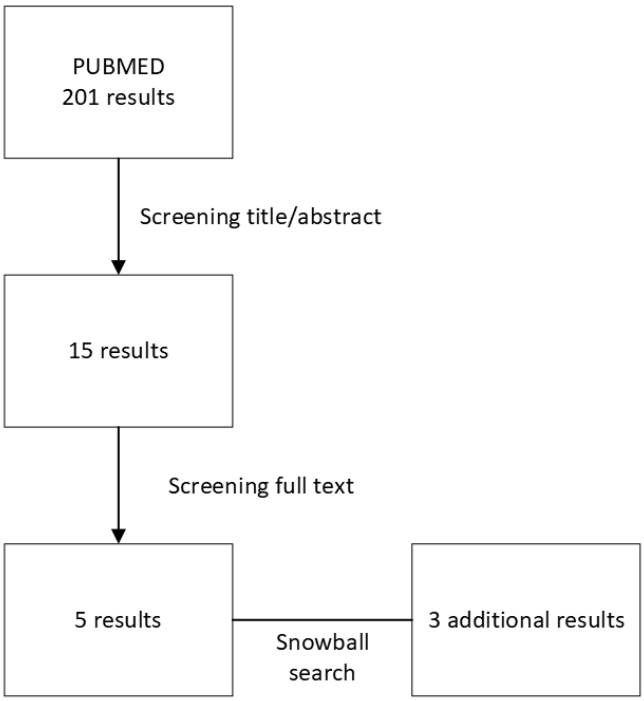
Eerst werd er een literatuuronderzoek verricht op basis van de huidige richtlijnen van België omtrent urineweginfecties, hierbij werden domus medica, de BAPCOC-gids, en de NHG-richtlijnen gescreend.

Er werd ook een systematisch literatuuronderzoek verricht in pubmed om meer info te krijgen omtrent de laatste onderzoeken i.v.m. urineweginfecties. Hierbij werden eerst de MESH termen Urinary tract infections, diagnoses en systematic review als selectiecriteria gebruikt. Via deze zoekopdracht werden er 201 resultaten bekomen. Na screening van relevantie en kwaliteit via abstract, werden er 5 onderzoeken weerhouden. Via de sneeuwbalmethode werden er nog eens 3 onderzoeken weerhouden (zie figuur 1).

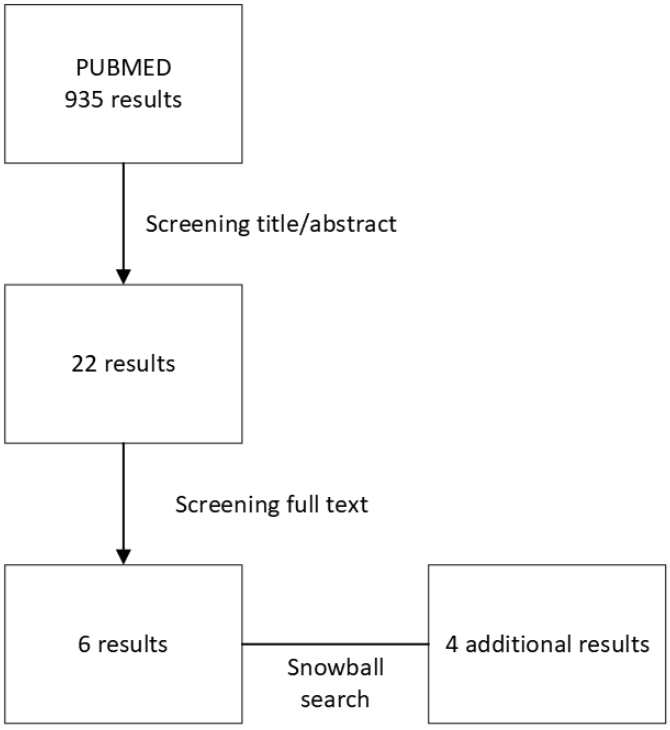
Er werd ook gebruikgemaakt van de MESH termen: Urinary tract infections, treatment en systematic review als selectiecriteria, hierbij werden 935 resultaten gevonden. Na screening van relevantie en kwaliteit via abstract, werden er 6 onderzoeken weerhouden. Via de sneeuwbalmethode werden er nog eens 4 onderzoeken weerhouden. (zie figuur 2)

Kwaliteitsbevorderende interventies

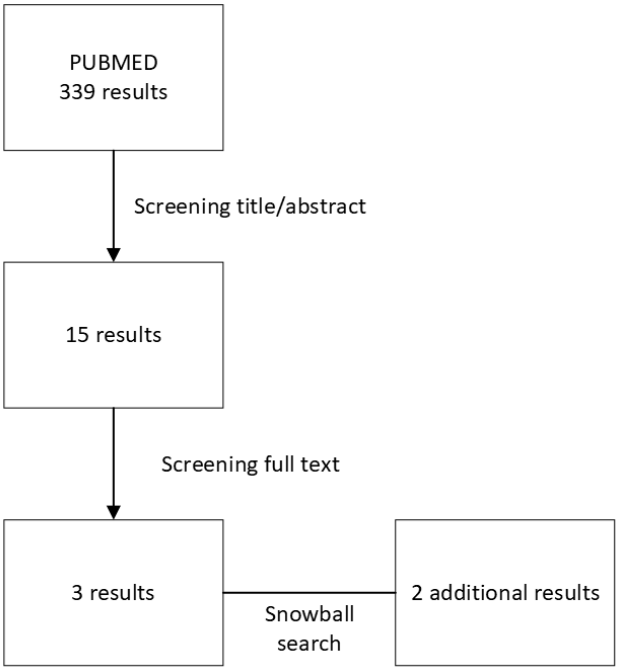
Er werd ook literatuuronderzoek verricht i.v.m. welke interventies er effectief zijn, om het antibiotica voorschrijfgedrag te beïnvloeden. Hierbij werd er gezocht via de volgende termen in pubmed: Antibiotic prescribing en behavorial intervention. Hierbij werden er 339 resultaten gevonden. Na screening op relevantie, werden er 3 resultaten weerhouden, na het toepassen van de sneeuwbalmethode en verdere screening via web of science via dezelfde zoektermen, werden nog 2 onderzoeken weerhouden. (zie figuur 3)



Figuur 1: Prisma Chart Technisch OZ



Figuur 2: Prisma Chart Behandeling



Figuur 3: Prisma Chart interventie

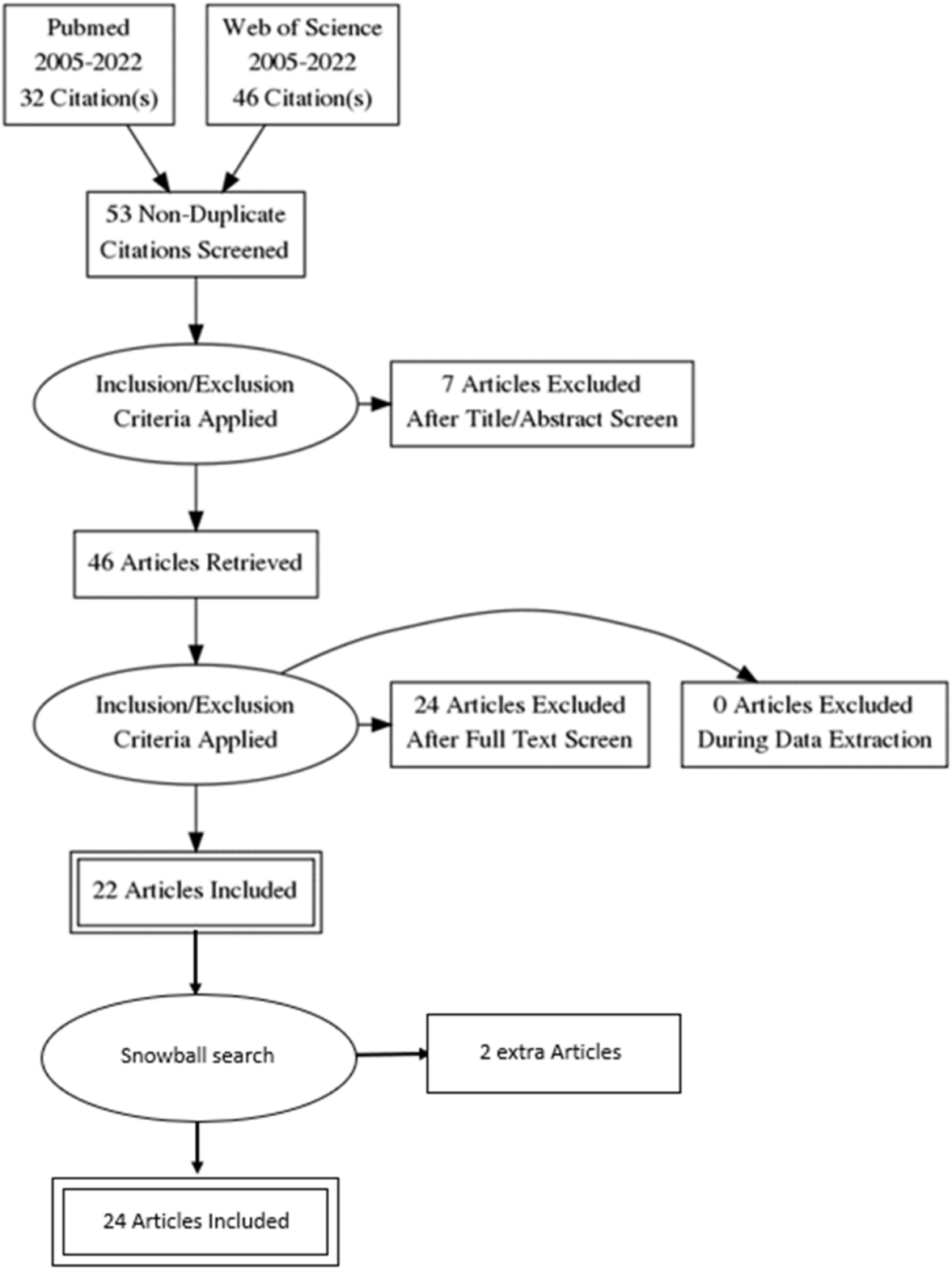
PIVMECILLINAM

Voor het literatuuronderzoek met betrekking tot Pivmecillinam werd er gezocht in twee databanken: Pubmed en Web of Science. De gebruikte MESH termen waren: Urinary tract infections, Pivmecillinam, Quality Improvement Project, Antibiotics, Antibiotic Policy. Als er in Pubmed volgende termen werden ingegeven: ("urinary tract infection"[Title/Abstract]) AND ("pivmecillinam"[Title/Abstract]), werden er 86 resultaten weergegeven. Na toepassing van de filter “full tekst” en data van “2005-2022”, werden er 32 resultaten weerhouden. Op Web of Science werden na het geven van volgende termen (AB=(Urinary tract infection)) AND AB=(pivmecillinam) 91 resultaten weerhouden. Hiervan bleven er 46 over waarvan de volledige tekst beschikbaar was en het onderzoek niet ouder dan 2005.

Als we de duplicaten schrapten bleven er 53 artikels over. Op basis van titel en abstract werden er nog 7 artikels geëxcludeerd. Deze artikels gingen over mannen, ouderen, kinderen of vonden plaats in ziekenhuissetting. Op basis van full tekst werden nog eens 24 artikels geëxcludeerd, waardoor er uiteindelijk 22 overbleven. [Figuur 4]

De 22 overgebleven studies bestonden uit 3 reviews, 8 observationele studies, 2 retrospectieve studies, 1 prospectieve studie, 1 case report, 1 meta-analyse, 5 clinical trials en 1 studieprotocol voor een RCT.

Achteraf werden nog 2 observationele studies toegevoegd die teruggevonden werden in de bronnen van de meta-analyse. (snowball search)



Figuur 4: Prisma Chart Pivmecillinam

2.2 Praktijkverbeterproject

Het praktijk verbeterproject werd uitgevoerd aan de hand van de PDCA cyclus. PDCA is een afkorting voor Plan Do Check en Act. Je kunt deze stappen als hulpmiddel inzetten om processen te verbeteren en de kwaliteit ervan te verhogen. Met de toevoeging van het woord “cyclus” wordt bedoeld dat het werk nooit af is. Na het doorlopen van de Act fase, maak je nieuwe plannen om het proces nog verder te perfectioneren

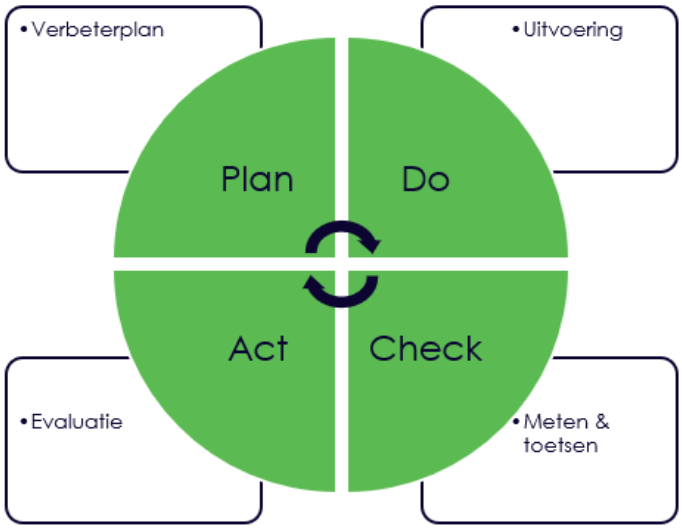
2.2.1 PDCA

Plan: Voorschrijfgedrag van technische onderzoeken en antibiotica voor urineweginfecties in de huisartsenpraktijk verbeteren.

Do: We voeren een interventie uit. Als actieve interventie geven we een bijscholing aan de hand van een PowerPointpresentatie. Als passieve interventie leggen we geplastificeerde flowcharts in elk kabinet, zodat snel de nodige informatie kan worden geraadpleegd.

Check: We vergelijken de resultaten van een bepaald tijdsbestek na de interventie met een even groot tijdsbestek exact een jaar ervoor.

Act: We evalueren of onze interventie werkt en sturen deze bij indien nodig. We blijven ze maandelijks herhalen en vragen feedback.



Figuur 5: PDCA-cyclus

2.2.2 Design en algemeen opzet

De algemene opzet van dit project was een praktijk verbeterproject waarbij de invloed van een interventie op het voorschrijfgedrag van de artsen geëvalueerd werd. Zowel het voorschrijfgedrag van technische onderzoeken als antibiotica werd onderzocht.

Het betreft dus een interventionele studie waarbij we evalueren of onze interventie een effect heeft op het voorschrijfgedrag.

2.2.3 Setting

Deze studie werd uitgevoerd in 2 verschillende huisartsenpraktijken: Huisartsenpraktijk Sint-Vincentius in Sint-Niklaas (2 artsen + 1 HAIO) en Wijkgezondheidscentrum Nieuw Gent in Gent (8 artsen en 2 HAIO's).

2.2.4 Inclusie- en exclusie criteria

De studie includeert vrouwen tussen 18 en 65 jaar met een ongecompliceerde urineweginfectie. Hiermee bedoelen we dat er nog geen tekenen van pyelonefritis zijn (koorts of flankpijn).

2.2.5 Interventie

De interventie zelf bestaat uit een presentatie/bijscholing van de artsen in de praktijk aan de hand van een powerpoint presentatie (zie bijlage 1). Hierbij worden ook stroomdiagrammen voorzien voor zowel de aanvraag van technisch onderzoek, als het beleid bij urineweginfecties. Deze stroomdiagrammen blijven beschikbaar in de verschillende consultatieruimtes (zie bijlage 2 en 3).

2.2.6 Data-extractie/gegevensverzameling

Elektronisch medisch dossier: Careconnect en Medispring

In Sint-Niklaas wordt gewerkt met Careconnect als elektronisch patiëntendossier. In de statistiek functie werd gezocht naar patiënten die een consultatie hebben gehad in de periode van 1 mei 2021 tot en met 31 oktober 2021 én die ooit bij evaluatie één van volgende termen hadden staan: 'cystitis', 'uwi', 'blaas', 'urine' of 'urineweginfectie. Hierbij werd een lijst van 11144 resultaten bekomen.

Uit de lijst werden eerst alle consultaties van voor 1 mei en na 31 oktober verwijderd en dan bleven 1162 resultaten over. Daarna werd manueel elke evaluatie bekeken en alles dat iets met het urinewegstelsel (urine, mictie, plassen, hematurie, pyurie, cystitis, uwi, blaas, ureter, pyelonefritis, nier, prostatitis) te maken heeft werd eruit gefilterd. Er bleven 100 resultaten over.

Verder werd er geëxcludeerd op basis van geslacht, leeftijd en ongecompliceerde/gecompliceerde infectie, welke uiteindelijk leidde tot 33 patiënten. Door middel van opvragen van alle urinestalen bij het labofatorium voor diezelfde periode, werden nog 5 extra patiënten gevonden. Zo werden in totaal 38 patiënten weerhouden voor de voormeting in Sint-Niklaas.

De nameting werd op exact dezelfde manier bekomen. Voor de periode van 1 mei 2022 tot en met 31 oktober 2022 werden 11145 resultaten gevonden, waarvan na filtering van datum nog 833 resultaten overbleven. Handmatige filtering van evaluatie liet het aantal resultaten reduceren naar 83. Verdere exclusie via bovenvermelde criteria (33) en inclusie via laboratoriumstalen (5) gaf hier ook uiteindelijk 38 patiënten.

In Nieuw Gent wordt gewerkt met medispring als elektronisch patiëntendossier. Bij dit programma is de statistiek functie momenteel nog in Beta versie. Hierdoor werkt de statistische zoekopdracht niet, indien een bepaalde tijdseenheid wordt geselecteerd. Het was echter wel mogelijk om de patiëntencontacten terug te vinden via de zoekopdracht urineweginfectie als zorgelement, zowel actief als gearchiveerd. Bij deze zoekopdracht werden 1566 patiënten weerhouden. Na screening van deze patiënten via de selectiecriteria werden er 108 consultaties weerhouden. Tijdens de periode van 1 mei 2021 tot en met 31 oktober 2021 werden er 62 consultaties weerhouden. Tijdens de periode van 1 mei 2022 tot en met 31 oktober 2022 (na de interventie), werden er 46 consultaties weerhouden. Bij opvragen laboresultaten gedurende dezelfde periodes, werden 2 extra resultaten bekomen voor de periode in 2021.

3. Literatuurstudie

3.1 Begrippen

Ongecompliceerde urineweginfectie

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 aanwezig die het risico op opstijgende infecties verhoogt. [1]

Gecompliceerde urineweginfectie

Bij gecompliceerde urineweginfecties bij vrouwen is er sprake van een nierinfectie. 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. [1]

Acute pyelonefritis

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. Urosepsis kan een ernstige complicatie zijn van pyelonefritis. [1]

Asymptomatische bacteriurie

Infectie moet worden onderscheiden van asymptomatische bacteriurie waarbij er kolonisatie is van de blaas of urethra door bacteriën. Asymptomatische bacteriurie wordt vaker waargenomen bij zwangere vrouwen en ouderen, weinig bij mannen en kinderen. De prevalentie van asymptomatische bacteriurie bij vrouwen wordt geschat op 3-5%; bij vrouwelijke bejaarden kan dit oplopen tot 50%. [1]

‘Colony Forming Units’

De term ‘colony forming units’ verwijst naar het aantal kolonies op een kweekbodem. Zo krijgt men een idee van het aantal bacteriën dat in de urine aanwezig is. Historisch gezien werd bacteriurie (met of zonder klachten) met een drempelwaarde van 10^5 CFU/ml steeds beschouwd als een urineweginfectie. Lagere waarden werden geweten aan een bijbesmetting, een onjuiste afname of een onjuiste bewaring van het staal vóór inzetten van de urinekweek. Hoewel vele laboratoria deze drempel nog steeds hanteren in de rapportering van hun resultaten, staat ze tegenwoordig ter discussie. Asymptomatische bacteriurie komt vaak voor, vooral bij ouderen. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat vrouwen met urinaire klachten zonder significante bacteriurie (minder dan 105 CFU/ml) toch gebaat zijn bij een behandeling. Dit suggereert dat bacteriurie niet noodzakelijk de beste methode is

om urineweginfecties aan te tonen. Mogelijk gelden andere drempelwaarden afhankelijk van de setting, de patiëntenpopulatie en de kiem. Er is dus bij de beoordeling van de diagnostische methoden bij vermoeden van cystitis onduidelijkheid m.b.t. de gouden standaard. [1]

Recidiverende urineweginfecties

Recidiverende infecties, m.a.w. drie of meer periodes van urineweginfecties per jaar, bij de gezonde vrouw vormen een aparte situatie. Zelden gaat het om een primoinfectie die persisteert. In de meeste gevallen gaat het telkens om een nieuwe infectie. Men schat dat 3% van de volwassen vrouwelijke populatie drie of meer ongecompliceerde urineweginfecties per jaar doormaakt. [1]

Urineweginfecties bij risicopatiënten

Onder risicopatiënten verstaan we zwangere vrouwen, mannen, kinderen, ouderen met comorbiditeit en rusthuisbewoners, patiënten met afwijkingen van de urinewegen of de nieren (zoals ernstige nierinsufficiëntie, cystenieren, nierstenen, neurogene blaas of bemoeilijkte mictie), patiënten met verminderde weerstand (ten gevolge van bestraling, immunosuppressiva of diabetes) en patiënten met een verblijfskatheter. [1]

3.2 Epidemiologie

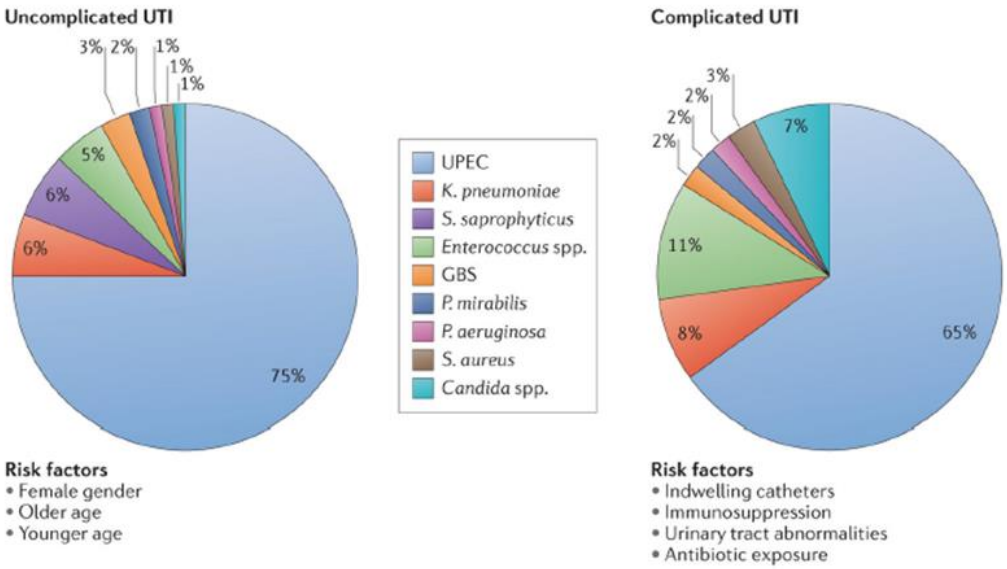
Urineweginfecties zijn één van de meest voorkomende bacteriële infecties en treffen jaarlijks 150 miljoen mensen wereldwijd. [2,3] Hoewel zowel mannen als vrouwen besmet kunnen raken, worden urineweginfecties traditioneel gezien als een ziekte van vrouwen. De helft van de vrouwen zal er door getroffen worden. Ongeveer 25% van de vrouwen met een eerste episode van een bacteriële cystitis krijgt binnen de zes maanden een recidiverende urineweginfectie, sommigen met zes of meer infecties in het jaar na de eerste episode. [3] Klachten zoals pijnlijke mictie, frequente mictie en aandrang vormen bij vrouwen 2-5% van de contactredenen bij de huisarts. [13-15]

Bij de INTEGO databank van UZ Leuven werden actuele cijfers opgevraagd van de incidentie van urineweginfecties. De INTEGO databank is een registratienetwerk waaraan het voorbije jaar 104 huisartspraktijken verspreid over Vlaanderen hebben meegewerkt.

In 2020 was de incidentie van urineweginfecties bij vrouwen 4,699 per 100 patiënten en bij mannen 0,532 per 100 patiënten. In 2021 zijn deze cijfers licht gedaald: 3,854 per 100 vrouwelijke patiënten en 0,410 per 100 mannelijke patiënten. Het is niet duidelijk of de covidpandemie hier een invloed op heeft gehad. [16]

Klinisch worden urineweginfecties meestal onderverdeeld in ongecompliceerde en gecompliceerde urineweginfecties. Ongecompliceerde urineweginfecties treffen doorgaans personen die verder gezond zijn en geen structurele of neurologische urinewegafwijkingen hebben. Deze infecties zijn onderverdeeld in lagere urineweginfecties (cystitis) en hogere urineweginfecties (pyelonefritis). Verschillende risicofactoren zijn geassocieerd met cystitis, waaronder het vrouwelijk geslacht, een eerdere urineweginfectie, seksuele activiteit, vaginale infectie, diabetes, obesitas en genetische gevoeligheid. Gecompliceerde urineweginfecties worden gedefinieerd als urineweginfecties die verband houden met factoren die de urinewegen of de afweer van de gastheer in gevaar brengen, waaronder urinewegobstructie, urineretentie veroorzaakt door neurologische aandoeningen, immunosuppressie, nierfalen, niertransplantatie, zwangerschap en de aanwezigheid van vreemde lichamen zoals stenen, verblijfskatheters of andere afvoerinrichtingen. [2]

Urineweginfecties worden veroorzaakt door verschillende pathogenen, waaronder gramnegatieve en grampositieve bacteriën. Er zijn ook bepaalde schimmels die een urineweginfectie kunnen veroorzaken. Uropathogene Escherichia Coli is de meest voorkomende kiem, zowel voor ongecompliceerde als gecompliceerde urineweginfecties. [2] E. Coli is verantwoordelijk voor meer dan 80% van alle community-acquired infecties. [3] Voor ongecompliceerde urineweginfecties wordt E. Coli gevolgd door Klebsiella Pneumoniae, Staphylococcus Saprophyticus, Enterococcus Faecalis, Groep B Streptococcus (GBS), Proteus Mirabilis, Pseudomonas Aeruginosa, Staphylococcus Aureus en Candida spp. Voor gecompliceerde urineweginfecties zijn de andere veroorzakers (in volgorde van prevalentie) Enterococcus spp., K. pneumoniae, Candida spp., S. aureus, P. mirabilis, P. aeruginosa en GBS. (zie figuur 3) [2]



Figuur 6: Epidemiologie van urineweginfecties

Patiënten die een symptomatische urineweginfectie hebben, worden vaak behandeld met antibiotica. Deze behandelingen kunnen leiden tot een langdurige verandering van de normale microbiota van de vagina en het maagdarmkanaal, en tot de ontwikkeling van multiresistente micro-organismen. [2]

3.3 Etiologie/pathogenese

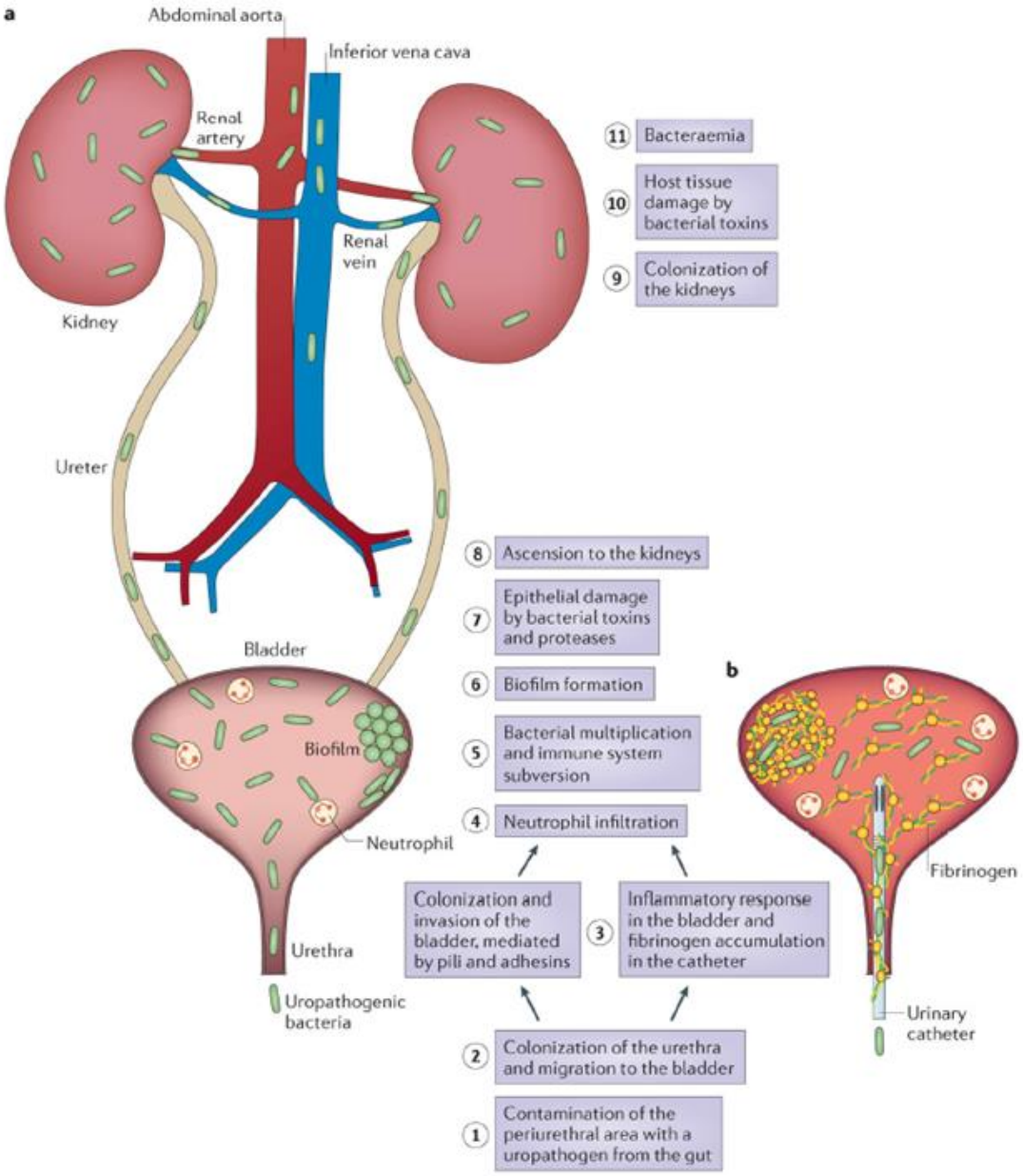
Adhesie en kolonisatie

Een urineweginfectie begint meestal met de periurethrale besmetting door een uropathogeen dat zich in de darmen bevindt, gevolgd door kolonisatie van de urethra en daaropvolgende migratie van de ziekteverwekker naar de blaas, een gebeurtenis waarvoor flagella en pili nodig zijn. In de blaas bepalen de gevolgen van complexe interacties tussen gastheer en ziekteverwekker uiteindelijk of uropathogenen succesvol zijn in kolonisatie of worden geëlimineerd. Meerdere bacteriële adhesinen herkennen receptoren op het blaasepitheel en bemiddelen kolonisatie. Uropathogenen zoals E. Coli overleven door het blaasepitheel binnen te dringen, toxines en proteasen te produceren om voedingsstoffen uit de gastheercellen af te geven en sideroforen te synthetiseren om ijzer te verkrijgen. Door zich te vermenigvuldigen en de immuniteit van de gastheer te overwinnen, kunnen de uropathogenen vervolgens naar de nieren stijgen. Daar hechten ze zich opnieuw via adhesinen of pili om het nierepitheel te koloniseren en vervolgens weefselbeschadigende toxines te produceren. Bijgevolg kunnen de uropathogenen de tubulaire epitheliale barrière passeren om toegang te krijgen tot de bloedstroom, waardoor bacteriëmie ontstaat. [2]

De uropathogenen die ongecompliceerde urineweginfecties veroorzaken, waaronder E. Coli, K. pneumoniae en S. saprophyticus, hebben het vermogen om rechtstreeks te binden aan het blaasepitheel, dat is samengesteld uit de paraplucellen (ook bekend als oppervlakkige facetcellen), intermediaire cellen en basale cellen . E. Coli en K. pneumoniae binden aan uroplatines. Dit zijn de belangrijkste eiwitcomponenten van het apicale membraan van de paraplucel en deze uroplatines vormen een kristallijne matrix die het blaasweefsel van zoogdieren beschermt tegen schadelijke stoffen in de urine. Naast uroplatines kunnen ook α3β1-integrines, die tot expressie worden gebracht aan het oppervlak van uroepitheelcellen, dienen als receptoren voor E. Coli.

Gecompliceerde urineweginfecties worden daarentegen geïnitieerd wanneer de bacteriën zich binden aan een urinekatheter, een niersteen of een blaassteen, of wanneer ze door een fysieke obstructie in de urinewegen worden vastgehouden.

Sommige pathogenen (bijvoorbeeld E. Coli) kunnen zowel ongecompliceerde als gecompliceerde urineweginfecties veroorzaken. Andere, zoals P. mirabilis, P. aeruginosa en Enterococcus spp. veroorzaken voornamelijk gecompliceerde urineweginfecties. Vervolgens vormen deze uropathogenen vaak biofilms die verantwoordelijk zijn voor kolonisatie en persistentie. [2]



Figuur 7: Ongecompliceerde urineweginfecties beginnen wanneer uropathogenen die zich in de darm bevinden, het periurethrale gebied besmetten (stap 1) en de urethra kunnen koloniseren. De daaropvolgende migratie naar de blaas (stap 2) en expressie van pili en adhesinen resulteert in de kolonisatie en invasie van de oppervlakkige paraplucellen (stap 3). Gastheerontstekingsreacties, waaronder infiltratie van neutrofielen (stap 4), beginnen extracellulaire bacteriën te verwijderen. Sommige bacteriën ontwijken het immuunsysteem, hetzij door invasie van gastheercellen, hetzij door morfologische veranderingen die resulteren in resistentie tegen neutrofielen, en deze bacteriën ondergaan vermenigvuldiging (stap 5) en biofilmvorming (stap 6). Deze bacteriën produceren toxines en proteasen die schade aan de gastheercel veroorzaken (stap 7), waardoor essentiële voedingsstoffen vrijkomen die de overleving van bacteriën en de opstijging naar de nieren bevorderen (stap 8). Nierkolonisatie (stap 9) resulteert in bacteriële toxineproductie en beschadiging van gastheerweefsel (stap 10). Indien onbehandeld, kunnen urineweginfecties zich uiteindelijk ontwikkelen tot bacteriëmie als de ziekteverwekker de tubulaire epitheliale barrière in de nieren passeert (stap 11). Uropathogenen die gecompliceerde UWI's veroorzaken, volgen dezelfde initiële stappen als die beschreven voor ongecompliceerde infecties, waaronder periurethrale kolonisatie (stap 1), progressie naar de urethra en migratie naar de blaas (stap 2). Om ervoor te zorgen dat de ziekteverwekkers een infectie veroorzaken, moet de blaas echter worden aangetast. De meest

voorkomende oorzaak van een aangetaste blaas is katheterisatie. Vanwege de robuuste immuunrespons die wordt veroorzaakt door katheterisatie (stap 3), hoopt fibrinogeen zich op op de katheter, wat een ideale omgeving biedt voor de aanhechting van uropathogenen die fibrinogeenbindende eiwitten tot expressie brengen. Infectie induceert infiltratie van neutrofielen (stap 4), maar na hun eerste hechting aan de met fibrinogeen gecoate katheters vermenigvuldigen de bacteriën zich (stap 5), vormen ze biofilms (stap 6), bevorderen ze epitheliale schade (stap 7) en kunnen ze een infectie van de nieren veroorzaken. (stappen 8 en 9), waarbij toxineproductie weefselbeschadiging veroorzaakt (stap 10). Indien onbehandeld, kunnen uropathogenen die gecompliceerde UWI's veroorzaken, zich ook ontwikkelen tot bacteriëmie door de tubulaire epitheelcelbarrière te passeren (stap 11). [2]

3.4 Technische onderzoeken

Bij het vermoeden van een ongecompliceerde cystitis is technisch onderzoek niet steeds noodzakelijk. De noodzaak voor verder technisch onderzoek bij een vermoeden van een cystitis is afhankelijk van verschillende factoren. Eén van die factoren is met welke symptomen de patiënt zich aanbiedt. Indien er plotse hevige dysurie en afwezigheid van vaginale klachten en geen verhoogd soa-risico aanwezig is, dan is technisch onderzoek niet noodzakelijk (zolang de patiënt niet tot één van de risicogroepen behoort). Indien de patiënte de symptomen herkent uit een vorige cystitis episode, dan is technisch onderzoek ook niet steeds noodzakelijk. Deze aanbevelingen gelden voornamelijk in de huisartsenpraktijk en zijn minder bruikbaar in de ziekenhuissetting. Dit omwille van de hogere voorafkans op het voorkomen van een ongecompliceerde cystitis in de huisartsenpraktijk t.o.v. een ziekenhuissetting. De voorafkans bedraagt gemiddeld 50% in de huisartsenpraktijk indien 1 van de typische symptomen aanwezig is. De combinatie van 3 factoren, namelijk: ernstige pijn bij het plassen, herkennen van een urineweginfectie en afwezigheid van vaginale klachten, hebben de grootste onafhankelijke voorspellende waarde. Indien deze criteria alle 3 aanwezig zijn, stijgt de kans op een cystitis naar 90 %. Afwezigheid van deze drie criteria heeft een negatief voorspellende waarde van 67%. Omwille van de hoge kans op een cystitis indien voldaan is aan deze factoren, is in deze gevallen geen verder technisch onderzoek noodzakelijk [41,42].

Indien er niet voldaan is aan de bovenvermelde criteria, dan is technisch onderzoek noodzakelijk, omdat de voorafkans nog te laag is. Het eerste keuze onderzoek bij een vermoeden van een cystitis is een dipstick onderzoek, waarbij eerst de nitriettest wordt beoordeeld, indien deze positief is mag de diagnose van een cystitis worden gesteld. Bij een voorafkans van 55% kan een positieve nitriettest de kans op cystitis doen toenemen naar 84%. De test heeft in deze omstandigheden een goede positief voorspellende waarde. Een negatieve nitriettest verlaagt de nakans tot 39%, waardoor het een onvoldoende negatief voorspellende waarde heeft [43].

Naast de nitriettest is er ook nog de leukocytenesterase test. Leukocytenesterase is een enzym aanwezig in witte bloedcellen. Dus detectie van dit enzym in de urine wijst op de aanwezigheid van witte bloedcellen in de urine. Deze test heeft een iets betere sensitiviteit (48-86%), maar een slechtere specificiteit (17- 93%) t.a.v. de nitriettest. Deze test heeft dus een vergelijkbare negatief voorspellende waarde (nakans 31%), maar een slechtere positief voorspellende waarde (nakans 62%) t.a.v. de nitriettest [43].

Bij het dipstick onderzoek is er ook nog de erythrocyten test. Deze is voor de diagnose van een cystitis minder belangrijk, gezien de gelijkaardige testeigenschappen als de leukocytenesterase test.

In de praktijk wordt via een dipstick onderzoek deze 3 testen gelijktijdig bepaald. Indien alle 3 de testen negatief zijn bij iemand met atypische klachten, dan is er een negatief voorspellende waarde van 73%. Dit is echter onvoldoende om de diagnose van cystitis op basis hiervan uit te sluiten ook al is het onwaarschijnlijk. Bij een positieve nitriettest, samen met ofwel de leukocytenesterase test of de erythrocyten test, is de positief voorspellende waarde 92% [44]. Uit ander onderzoek blijkt dat bij patiënten met atypische klachten

(voorafkans 55%), een positieve nitriet in combinatie met een positieve leukocytenesterase test, de nakans verhoogt tot 76 %. Een dubbel negatief resultaat van deze testen zorgt voor een nakans van 16% [43].

Conclusie dipstick onderzoek:

Het bepalen van de voorafkans door een goede anamnese is belangrijk voor het bepalen van de doeltreffendheid van de dipstick. De nitriettest is voldoende specifiek voor het vaststellen van een cystitis, zowel bij een hoge, als lage voorafkans. De leukocytenesterase- en de erythrocyten test kunnen complementair gebruikt worden bovenop de nitriettest. Indien deze positief zijn maken ze de kans op een cystitis nog waarschijnlijker bij een hoge voorafkans. Indien de nitriettest negatief is en de leukocytenesterase test is positief, dan is de diagnose onduidelijk, gezien de specificiteit van de leukocytenesterase test te laag is om de nakans (62%) voldoende te verhogen. Anderzijds hebben de nitriettest, de LE-test, de erythrocyten test noch de combinatie van deze drie tests een voldoende negatief voorspellende waarde om cystitis uit te sluiten bij een hoge voorafkans. Bij een minder hoge voorafkans maakt een negatieve nitriettest of de combinatie van een negatieve nitriettest en een negatieve LE-test de kans op cystitis minder waarschijnlijk, maar kan ze niet uitsluiten [41-44].

Naast het dipstick onderzoek, is er ook nog de urine analyse, namelijk het urinesediment. In ideale omstandigheden heeft dit onderzoek goede testeigenschappen. Urinesediment heeft een sensitiviteit van 89% en een specificiteit van 95% [45,46]. Echter uit recent onderzoek in de huisartsenpraktijk blijken deze testeigenschappen veel lager te zijn namelijk sensitiviteit van 47% en een specificiteit van 81% [47]. Dit omwille van niet verse urine en lange transporttijd en het feit dat dit onderzoek in het labo gebeurt via Fluorescentie Flowcytometrie (UFC) in plaats van de klassieke urinesediment beoordeling, dewelke een superieure sensitiviteit en specificiteit heeft. Door al deze factoren heeft een urinesediment in een huisartsen setting een gelijkwaardige tot inferieure sensitiviteit en specificiteit ten opzichte van een nitriettest. Indien de huisarts voldoende ervaring heeft met het zelfstandig beoordelen van een urinesediment in de praktijk, kan een urinesediment, na centrifugatie op verse urine, gebruikt worden als technisch onderzoek om de diagnose te stellen. Gezien in deze omstandigheden voldaan is aan de ideale omstandigheden. Dit is echter tijdrovend, en onvoldoende huisartsen beheersen deze techniek, hierdoor is een urinesediment niet aangeraden na een negatieve nitriettest in de huisartsen setting, indien deze niet zelfstandig wordt uitgevoerd.

Als derde onderzoek is er nog de urinecultuur. Deze test wordt nog te vaak onnodig aangevraagd, wat zorgt voor een extra kost voor de patiënt en de maatschappij. Dit onderzoek kan worden aangevraagd indien je nog steeds een cystitis vermoed maar zowel de nitriet als leukocyten test negatief is. Deze test dient steeds te worden aangevraagd indien de patiënt tot een risicogroep behoort zoals hierboven werd omschreven. De drempel van 10^5 CFU/ml als gouden standaard voor de diagnose van een urineweginfectie (Kass-criteria) is bepaald voor de gehospitaliseerde urologische patiënten. De standaardpopulatie in de huisartsenpraktijk behoort echter niet tot deze categorie. Uit verdere onderzoeken in de eerste lijn blijkt dat er veel meer positieven worden geprotocolleerd indien de drempel wordt verlaagd tot 10^3 CFU/ml voor de meest voorkomende pathogenen, namelijk E. coli en S.

saprophyticus. Voor de andere uropathogenen kan de drempel verlaagd worden tot 10^4 CFU/ml in de huisartsenpraktijk [48]. Een urinecultuur is dus noodzakelijk als er sprake is van weefselinvasie (pyelonefritis), de patiënt behoort tot een risicogroep, tweemaal therapie falen bij een gezonde vrouw, 1x therapiefalen bij een kwetsbare oudere, patiënten onder antibiotische profylaxe. In andere gevallen heeft een urinecultuur geen meerwaarde bovenop de dipstick test.

3.5 Behandeling

De behandeling van een urineweginfectie bestaat over het algemeen in een behandeling met een antibiotica. Voor de correcte behandeling, is het noodzakelijk om een onderscheid te maken tussen de verschillende types urineweginfecties. Een ongecompliceerde urineweginfectie is een infectie van de lage urinewegen, namelijk de blaas, urethra of vagina. Een infectie van de hoge urinewegen is per definitie een gecompliceerde urineweginfectie, hiervoor is een ander type antibiotica noodzakelijk. Tot de gecompliceerde urineweginfectie behoort pyelonefritis en prostatitis. Naast het type urineweginfectie, is het ook belangrijk om na te gaan of de patiënt behoort tot een bepaalde risicogroep: zoals vrouwen met diabetes mellitus of een verminderde weerstand, afwijkingen aan de nieren of urinewegen, neurologische blaasfunctiestoornissen, zwangere vrouwen, mannen, of kinderen jonger dan 12 jaar. Bij deze patiënten is er namelijk een groter risico op het ontwikkelen van een hogere urineweginfectie, indien incorrect behandeld. In deze thesis zullen we enkel dieper ingaan op de ongecompliceerd urineweginfectie bij vrouwen. [5]

De eerste keuze behandeling bij een ongecompliceerde urineweginfectie is een antibioticabehandeling. Het is de bedoeling om een zo nauw mogelijk spectrum van antibiotica te gebruiken. Bij een ongecompliceerde urineweginfectie is nitrofurantoïne 100mg 3x/dag gedurende 5 dagen eerste keuze, omwille van zijn goede werking tegen de meest voorkomende pathogenen (zie epidemiologie). Uit verschillende onderzoeken blijkt dat bij de behandeling van een ongecompliceerde urineweginfectie met nitrofurantoïne voor 5 tot 7 dagen er een klinische genezing ratio is van 79% tot 92% met weinig verschil tussen de 5 en 7 dagen behandeling. Bij een behandelingsduur van 3 dagen was er slechts een klinische genezingspercentage van 61% tot 70%. Een behandelingsduur van 5 dagen wordt dus aangeraden. Indien de patiënt echter tot een risicogroep behoort zoals hierboven omschreven, is een behandelingsduur van 7 dagen te verkiezen gezien het verhoogde risico op een gecompliceerd verloop. [5-7]

Een alternatieve 1ste keuze bij ongecompliceerde urineweginfecties is de behandeling met fosfomycine 3g eenmalig voor het slapengaan. Dit wordt door verschillende onderzoeken als een evenwaardig alternatief voorgesteld in vergelijking met nitrofurantoïne. Er is echter wel een iets lagere genezing ratio (66% tegenover 75%) na 5 dagen. Verschillende in vitro studies tonen een heel goede effectiviteit aan tegen de verschillende uropathogenen. Bij in vivo studies zijn de waarden iets lager, maar nog steeds effectief. Dit wijst erop dat de farmacodynamiek bij fosfomycine een belangrijke rol speelt. Uit verschillende studies bleek de MIC toch voldoende hoog om effectief te zijn tegen de meest voorkomende uropathogenen. [8-11].

Bij nierinsufficiëntie met een eGFR van lager dan 30 is trimethoprim 300 mg 1x/d voor 3 dagen 1ste keuze. Deze antibiotica werd vroeger vaak gebruikt waardoor er een hoger

percentage aan resistentie is opgetreden. Indien het percentage hoger is dan 20%, wordt aangenomen dat het niet voldoende betrouwbaar is. In dit geval is behandeling met een fluoroquinolone te verantwoorden. Bij een eGFR van onder de 60 bleek fosfomycine effectiever dan nitrofurantoïne, terwijl dit bij een eGFR van boven de 60 omgekeerd is.

Tot een eGFR van 30 blijkt de concentratie van fosfomycine boven de MIC, waardoor fosfomycine bij deze patiënten nog steeds als therapie kan worden gebruikt. [9-10]

Indien de patiënt geen antibiotica wenst te nemen, kan er worden overgegaan tot een afwachtend beleid met ibuprofen (3x 600 mg) als pijnstilling volgens de nhg richtlijnen. Uit verschillende studies blijkt echter dat deze vorm van therapie veel minder efficiënt is dan een behandeling met een antibioticum en een hoger risico vormt op het ontwikkelen van een pyelonefritis. Na 4 dagen behandelen is de genezing ratio bij ibuprofen 38.7% tegenover 73.6% in de antibioticagroep. De symptomen bleven gemiddeld 6 dagen aanwezig bij de ibuprofen groep en 3 dagen bij de antibioticagroep. Uit onderzoek blijkt dat pyelonefritis veel frequenter voorkomt in de ibuprofen groep in vergelijking met de antibioticagroep. De number needed to harm bij de ibuprofen groep was 26. Dit is dus geen gelijkwaardige therapie als een antibiotische behandeling. Gezien dit toch een hoog extra risico inhoudt. [12]

3.6 Pivmecillinam / Selexid

De voortdurende verspreiding van resistente gram-negatieve bacteriën is een therapeutische uitdaging en een verstandig gebruik van antibiotica is daarom essentieel. Urineweginfecties, meestal veroorzaakt door Gram-negatieve bacteriën, behoren tot de meest voorkomende infecties die in de gemeenschap worden gezien. Bovendien komen bacteriestammen die breedspectrum-β-lactamasen (ESBL's) produceren die niet alleen resistent zijn tegen cefalosporines en penicillines, maar ook tegen fluoroquinolonen en trimethoprim, steeds vaker voor in de gemeenschap. [17]

De toenemende resistentie betekent dat orale antibiotica om deze infecties te behandelen beperkt zijn. De ontdekking van nieuwe medicijnen om deze problemen aan te pakken is moeilijk en verloopt traag. Daarom is het hoog tijd om de huidige antibiotica die we in ons klinisch formularium beschikbaar hebben te ‘herontdekken’, om te bepalen hoe ze het beste kunnen worden gebruikt. [17,21]

Pivmecillinam is een oraal synthetisch penicilline die in verschillende Europese landen op de markt wordt gebracht. Na absorptie wordt deze prodrug gemetaboliseerd tot mecillinam via enzymatische hydrolyse. Mecillinam heeft een krachtige microbiologische activiteit tegen Enterobacteriaceae, maar een matige of slechte activiteit tegen andere gramnegatieve staafjes en grampositieve bacteriën. [18]

Het bijwerkingenprofiel van pivmecillinam is vergelijkbaar met dat van andere penicillines: de meest vaak voorkomende bijwerkingen zijn huiduitslag en gastro-intestinale klachten, waaronder misselijkheid en braken. [17-18] Pivmecillinam heeft ook een minimaal effect op de darm- en vaginale flora van de gastheer; er is dus een lagere selectiesnelheid van resistente bacteriën, vaginale candidiasis en, van belang, Clostridium difficile. [17]

Pivmecillinam wordt op grote schaal gebruikt in Scandinavische landen, maar wordt niet veel gebruikt in andere landen. Desalniettemin is dit medicijn geïndiceerd voor de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties in de richtlijnen van de Infectious Diseases Society of America (IDSA) en de European Association of Urology (EAU). [17-18]

Pivmecillinam is op de Belgische markt beschikbaar sinds november 2020 en heeft voorlopig nog geen plaats in de BAPCOC gids, maar hier kan snel verandering in komen. [BCFI]

In deze thesis gaan we onderzoeken of er in de BAPCOC-gids een plaats is voor Pivmecillinam.

Hieronder vindt u een tabel met een overzicht van de verzamelde artikels betreffende pivmecillinam. [Tabel 1]

Artikel	Publicatiejaar	Land	Eerste auteur	Type Studie	Geïncludeerde patiënten	Welke antibiotica
Resistentiecijfers						
17	2013	UK	S. Dewar	Review		Pivmecillinam
18	2017	Italië	E. Concia	Review		Fluoroquinolonen, Trimethoprim-sulfamethoxazole, Fosfomycine, Trometamol, Nitrofurantoïne, Pivmecillinam
19	2010	Oostenrijk	S. Auer	Observationele studie	100	Fosfomycine, Pivmecillinam, Nitrofurantoïne, Ertapenem
20	2014	Frankrijk	M. Etienne	Clinical Trial	347	Nitrofurantoïne, Fosfomycine, Ofloxacine, Pivmecillinam, Trimethoprim-sulfamethoxazole
21	2019	Engeland	N. S. Raja	Retrospectieve studie	680	Fosfomycine, Pivmecillinam, Nitrofurantoïne
22	2019	Zweden	H. Kornfält Isberg	Observationele studie	304	Ciprofloxacine, Pivmecillinam, Nitrofurantoïne
23	2019	Duitsland	F. Fuchs	Observationele studie	420	Mecillinam
24	2021	Duitsland	F. Fuchs	Observationele studie	105	Mecillinam
25	2019	Denemarken, Noorwegen, Zweden	F. Jansåker	Observationele studie	4 RCT's 74	Pivmecillinam
26	2019	Denemarken	K. L. Nielsen	Case report	1	Pivmecillinam
38	2009	Internationaal (9 Europese landen + Brazilië)	G.C. Schito	Observationele studie	4264	Ampicilline, Amoxicilline/clavulaanzuur, Cefuroxime, Ciprofloxacine, Trimethoprim/Sulfamethoxazole, Fosfomycine, Mecillinam, Nalidixinezuur (Chinolonen), Nitrofurantoïne
39	2011-2012	Frankrijk	Y. Neuzillet	Observationele studie	871	Ampicilline, Amoxicilline/clavulaanzuur, Cefuroxime, Ciprofloxacine, Trimethoprim/Sulfamethoxazole, Fosfomycine, Mecillinam, Nalidixinezuur (Chinolonen), Nitrofurantoïne
Pivmecillinam versus andere antibiotica						
12	2018	Noorwegen, Zweden, Denemarken	I. Vik	RCT	383	Pivmecillinam, Ibuprofen
27	2009	Denemarken	L. Bjerrum	RCT	167	Pivmecillinam, Sulfamethizole
28	2019	Denemarken	F. Jansåker	Retrospectieve cohorte studie	37917	Pivmecillinam, Ciprofloxacine, Nitrofurantoïne
29	2021	Spanje	A. Garcia-Sangenís	Studieprotocol		Pivmecillinam, Fosfomycine, Nitrofurantoïne
Dosis en duur						
30	2007	Zweden	S. A. Ferry	RCT	884	Pivmecillinam, Placebo
31	2017	Duitsland	M. Pinart	Systematic review en meta-analyse	24 RCT's	Pivmecillinam
32	2019	Denemarken	F. Jansåker	RCT	368	Pivmecillinam, Placebo
33	2013	Denemarken, Zweden, Kopenhagen	F. Jansåker	Prospectieve follow-up	39	Pivmecillinam
34	2018	Noorwegen	M. Bollestad	Prospectieve, multicenter, observationele cohorte studie	88+74	Pivmecillinam
Risicofactoren voor falen Pivmecillinam						
35	2020	Noorwegen	H. Syre	Observationele studie	89	Pivmecillinam
Kosteneffectiviteit						
36	2017	Engeland	S. Sadler	Systematic Review		Trimethoprim, Fosfomycine, Nitrofurantoïne, Pivmecillinam
37	2021	USA, NY	T. P. Lodise	Observationele studie	100	Pivmecillinam, Nitrofurantoïne, Trimethoprim-sulfamethoxazole, Fluoroquinolonen

Tabel 1: overzicht artikels pivmecillinam

3.6.1 Resistentiecijfers

Er zijn verschillende studies die de gevoeligheid van E. Coli aan bepaalde antibiotica onderzocht en getest hebben. De ARESC studie is een grote internationale studie van Schito et al. uit 2009 met 4264 patiënten uit 9 Europese landen en Brazilië (Oostenrijk, Brazilië, Frankrijk, Duitsland, Hongarije, Italië, Polen, Rusland, Spanje en Nederland). 10,3% van de E. Coli-isolaten was resistent tegen ten minste 3 verschillende klassen antimicrobiële middelen. Resistentie kwam het meest voor tegen ampicilline (48,3%), trimethoprim/sulfamethoxazol (29,4%) en nalidixinezuur (18,6%). Fosfomycine, mecillinam en nitrofurantoïne waren de meest actieve geneesmiddelen (respectievelijk 98,1%, 95,8% en 95,2% gevoelige stammen), gevolgd door ciprofloxacine, amoxicilline/clavulaanzuur en cefuroxim (respectievelijk 91,7%, 82,5% en 82,4%). Resistentie tegen ciprofloxacine was >10% in Brazilië, Spanje, Italië en Rusland. [38] Neuzillet et al. heeft uit de ARESC studie de resultaten voor Frankrijk gehaald, gezien ze het grootste aantal patiënten geïncludeerd hadden, namelijk 871. E. Coli was zeer gevoelig voor fosfomycine (99,0%), nitrofurantoïne (97,3%) en ciprofloxacine (98,3%). De laagste gevoeligheidspercentages werden gevonden voor ampicilline (60,9%) en cotrimoxazol (87,8%). Pivmecillinam was niet beschikbaar op de Franse markt en daarom werd deze niet onderzocht. [39]

Een Franse clinical trial van Etienne et al. uit 2014 had als resultaat dat E. Coli 100% gevoelig was aan nitrofurantoïne, fosfomycine 99%, ofloxacine 97% en pivmecillinam en trimethoprim 87%. [20] Een grotere en recentere Britse retrospectieve studie van Raja et al.

uit 2019 had een gevoeligheid van 98% voor fosfomycine, 96% voor pivmecillinam en 93% voor nitrofurantoïne. [21] Een Duitse observationele studie van Fuchs et al. uit datzelfde jaar had een effectiviteit van 97,4% van mecillinam aan E. Coli. [23]

Een Zweedse observationele studie van Kornfält Isberg et al. uit 2019 onderzocht hoeveel procent van ongeveer 304 E. Coli-isolaten gevoelig was aan alle geteste antimicrobiële middelen. In deze studie werden ciprofloxacine, nitrofurantoïne en pivmecillinam onderzocht en bleek dat 80% van de isolaten aan al deze antibiotica gevoelig was. Deze studie vergeleek ook de prevalentie van resistente E.Coli tussen de klinische praktijk en regionale laboratoria. Uiteindelijk bleek dat laboratoriumgegevens de antibioticaresistentie kunnen overschatten en kunnen leiden tot een onnodige verandering in de empirische antibioticabehandeling van ongecompliceerde urineweginfecties in de eerste lijn. [22]

Zoals eerder gezegd is er een toename van ESBL-producerende Escherichia Coli. In de ARESC studie zag men dat Italië, Spanje, Brazilië en Rusland de landen waaren die het meest getroffen werden door antimicrobiële resistentie. In 48 stammen werden ESBL-enzymen teruggevonden (39 E. Coli, 6 Klebsiella Pneumoniae en 6 Proteus Mirabilis). [38] In 2010 onderzocht een Oostenrijkse observationele studie van Auer et al. de gevoeligheid van ESBL-positieve E.Coli isolaten voor antibiotica. De orale antibiotica fosfomycine, pivmecillinam en nitrofurantoïne, en het parenterale antibioticum ertapenem werden onderzocht. De gevoeligheidspercentages toen toonden aan dat fosfomycine, nitrofurantoïne en pivmecillinam als belangrijke orale behandelingsopties kunnen worden beschouwd met een effectiviteit van respectievelijk 97%, 94% en 85%. [19]

De Britse retrospectieve studie van Raja et al. uit 2019 had naast de effectiviteit tegen E. Coli, ook deze tegen Klebsiella en andere Enterobacteriacae getest. Daaruit bleek dat pivmecillinam het meest effectief was tegen de Klebsiella-soorten (83%); gevolgd door fosfomycine (62%) en nitrofurantoïne (42%). Van de andere Enterobacteriacae waren 88% en 85% gevoelig voor pivmecillinam en fosfomycine, terwijl een lagere gevoeligheid (15%) werd opgemerkt voor nitrofurantoïne. Meer dan 95% van alle ESBL-producerende Enterobacteriacae was gevoelig voor pivmecillinam, fosfomycine en nitrofurantoïne. Trimethoprim en ciprofloxacine waren het minst effectief. [21]

De Duitse studie van Fuchs et al. uit 2019 had ook de effectiviteit van mecillinam tegen Klebsiella en Proteus Mirabilis getest. Van de Klebsiella isolaten was 89,7 % gevoelig en van de Proteus Mirabilis isolaten 93,3%. Van de ESBL-producerende kiemen bleek uiteindelijk 95,2% gevoelig voor mecillinam. [23] In de ARESC studie waren Proteus Mirabilis over het algemeen gevoeliger voor lactams en minder vatbaar voor niet-lactams dan E. Coli, terwijl Klebsiella Pneumoniae-stammen, die intrinsiek resistent zijn tegen amicilline, minder gevoelig waren voor mecillinam (88,8%), fosfomycine (87,9%), cefuroxim (78,6%) en nitrofurantoïne (17,7%). [38]

Fuchs et al. gingen nog een stap verder en onderzochten in 2021 nog hoe de effectiviteit van mecillinam voor carbapenemase-producerende Enterobacterales (CPE) was. De effectiviteit van mecillinam was beperkt tot isolaten die IMI-, OXA-48-achtige en NDM-1 carbapenemasen produceren en werd gedocumenteerd ondanks hoge carbapenem-MIC's in sommige isolaten. Mecillinam zou een veelbelovend oraal antimicrobieel middel kunnen zijn in ongecompliceerde urineweginfecties, veroorzaakt door isolaten van E. coli en E. cloacae

die IMI- en OXA-48-achtige carbapenemasen dragen; gevoeligheidstesten door AGD en schijfdiffusie blijven echter problematisch. [24]

Jansåker et al. onderzochten in 2019 de werkzaamheid van pivmecillinam bij urineweginfecties veroorzaakt door Staphylococcus saprophyticus. Deze kiem wordt normaal gezien als niet gevoelig voor mecillinam. Het klinisch effect (het verdwijnen van de symptomen gedurende de eerste acht dagen van de therapie, zonder herhaling van UWI-symptomen bij de follow-up na ongeveer 4 weken) was 72% en het bacteriologische effect was 86%. Dit was een vrij kleine studie, maar het suggereert toch dat de effectiviteit van mecillinam tegen S. saphrophyticus verder moet worden bekeken. [25] In de ARESC studie was resistentie bij Staphylococcus saprophyticus zeldzaam, met uitzondering van ampicilline (36,4%) en trimethoprim/sulfamethoxazol (10,2%). [38]

In Denemarken is pivmecillinam al enkele jaren het aanbevolen eerste keus antibioticum voor de behandeling van urineweginfecties. De frequentie van mutatie naar mecillinam resistentie wordt in vitro als hoog beschreven. Echter heeft de behandeling van urineweginfecties een goede klinische respons en blijft de prevalentie van mecillinamresistentie bij E. Coli laag ondanks vele jaren van gebruik. In 2019 werd een casus beschreven waarbij er in vivo een mecillinamresistentie optrad bij een ESBL producerende E. Coli na behandeling met pivmecillinam. Ondanks deze bevinding blijft het gebruik van pivmecillinam als eerstelijnsbehandeling voor urineweginfecties aanbevolen. [26]

3.6.2 Pivmecillinam versus andere antibiotica

Een scandinavische RCT van Vik et al. uit 2018 vergeleek de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties met Pivmecillinam en Ibuprofen. Zoals eerder besproken in deze thesis was de behandeling met Ibuprofen inferieur aan de behandeling met pivmecillinam wegens het voorkomen van evolutie naar pyelonefritis bij de Ibuprofengroep. [12]

In een Deense RCT uit 2009 van Bjerrum et al. werd onderzocht of een kortdurende behandeling met pivmecillinam effectiever was dan Sulfamethizol (Trimethoprim). Er werd zowel gekeken naar de klinische en bacteriologische genezing. Follow up werd voorzien na 7 tot 10 dagen. Urinaire symptomen verdwenen eerst bij patiënten die werden behandeld met pivmecillinam, maar na vijf dagen was er geen significant verschil in klinische genezingssnelheid tussen de twee antibiotica. Bij het follow-up bezoek 7 tot 10 dagen na aanvang van de behandeling had 95,4% van de met pivmecillinam behandelde patiënten en 92,6% van de met sulfamethizol behandelde patiënten geen aanhoudende symptomen meer van cystitis. Bacteriologische genezing werd waargenomen bij 68,8% van de patiënten gerandomiseerd naar pivmecillinam en bij 77,9% gerandomiseerd naar sulfamethizol (verschil 9,2%, BI 24,7%; 6,3%). Ongeveer 26,8% van de naar pivmecillinam gerandomiseerde patiënten kreeg binnen 6 maanden na de behandeling een nieuwe UWI, vergeleken met 18,4% van de naar sulfamethizol gerandomiseerde patiënten (verschil 8,4%, BI 4,5%; 21,4%). Geen van de patiënten ontwikkelde binnen een jaar na de eerste behandeling septicemie met urinaire pathogenen. [27]

Een zeer groot retrospectief cohortonderzoek heeft het therapeutisch effect vergeleken van pivmecillinam en andere veel voorkomende orale antibiotica. In totaal werden bijna 38 000

casussen vergeleken en opgedeeld in twee grote groepen: ESBL-producerend of niet ESBL-producerend. Alle antibiotica blijken een hoger risico te hebben op falen van de behandeling voor een urineweginfectie veroorzaakt door ESBL-producerende E. coli in vergelijking met niet-ESBL-producerende E. coli. Uiteindelijk bleken nitrofurantoïne en pivmecillinam de meest effectieve oraal beschikbare therapieën voor E. coli urineweginfecties. Lokale resistentiegegevens zouden moeten aangeven welke van de twee de hedendaagse eerstelijnsoptie zou moeten zijn. [28]

Naast deze reeds plaatsgevonden studies was er ook een heel interessant studieprotocol van Garcia-Sangenís et al. terug te vinden in de medische databanken. Het is een Spaanse RCT die vier verschillende kortdurende antibioticatherapieën gaat vergelijken: een enkele dosis fosfomycine 3g, 2 dagen fosfomycine 3g 1x/d, 3 dagen pivmecillinam 400mg 3x/d en 5 dagen nitrofurantoïne 100mg 3x/d. De klinische effectiviteit gaat worden beoordeeld op dag 7 aan de hand van een 4-punts ernstschaal van 4 symptomen. De bacteriologische uitroeiing wordt geëvalueerd op dag 14 en 28. [29]

3.6.3 Dosis en duur pivmecillinam

Het LUTIW (lower urinary tract infection in women) project heeft drie verschillende kuren van pivmecillinam vergeleken met placebo. 200mg 3 maal daags gedurende 7 dagen; 200mg 2 maal daags gedurende 7 dagen; 400mg 2 maal daags gedurende 3 dagen en placebo. Alle pivmecillinam-therapieën waren superieur aan placebo. Bij de eerste follow up (na 8-10d) waren de gemiddelde waarden van symptomen hoger en de bacteriologische genezing lager bij de driedagenkuur in vergelijking met de zevendaagse regimes. Bij de 2e follow up (na 35-49d) was de klinische genezing vergelijkbaar in alle pivmecillinamregimes (65-72%) evenals bacteriologische genezing (83-89%). Pivmecillinam had weinig tot milde bijwerkingen, vergelijkbaar met placebo. Daarom concludeerde deze studie dat Pivmecillinam 200mg 2x/d gedurende 7 dagen aanbevolen werd als eerstelijnsbehandeling voor LUTIW. [30]

In 2017 werd door Pinart et al. een meta-analyse van verschillende pivmecillinam regimes gemaakt. De databases MEDLINE, Embase en Cochrane Library werden doorzocht en 24 RCT's werden weerhouden. Er werden verschillende pivmecillinam regimes onderzocht of vergeleken met andere antibiotica. Er werd geen verschil in klinische genezing gevonden voor de hoge versus matige of hoge versus lage doseringsvergelijkingen. Voor bacteriologische genezing, toonden vergelijkingen van hoge versus matige dosering en hoge versus lage dosering een trend in het voordeel van de behandeling met hoge doseringen. De verschillen in optreden van recidief, herinfectie en falen van de behandeling waren niet eenduidig en ook niet statistisch significant. Patiënten die met hoge doseringen pivmecillinam werden behandeld, rapporteerden 40% meer milde tot matige bijwerkingen in vergelijking met de matige doseringsgroep en 44% meer bijwerkingen in vergelijking met de lage doseringsgroep. De studie concludeerde dat er geen optimale combinatie van dosering, frequentie en duur van pivmecillinam-therapie voor de behandeling van ongecompliceerde lagere urineweginfecties kon gehaald worden uit dit onderzoek. [31]

Een Deense RCT van Jansåker et al. uit 2019 onderzocht of een 5-daagse kuur pivmecillinam 400 mg driemaal daags superieur is aan een 3-daagse kuur bij vrouwen met een ongecompliceerde urineweginfectie. De gemiddelde tijd tot het verdwijnen van de symptomen was 2,91 dagen bij de 5-daagse kuur en 2,94 dagen bij de 3-daagse kuur.

Klinisch succes aan het einde van de behandeling trad op bij 117 van de 153 (76%) die de 5-daagse kuur kregen en bij 115 van de 157 (73%) die de 3-daagse kuur kregen. Bacteriologisch succes werd gezien bij 92 van de 104 (88%) deelnemers die de 5-daagse kuur kregen en bij 86 van de 99 (87%) die de 3-daagse kuur kregen. De conclusie was dus dat een 5-daagse kuur met pivmecillinam niet superieur was aan een 3-daagse kuur. [32]

Een kleine prospectieve studie volgde 39 patiënten die gediagnosticeerd werden met een urineweginfectie veroorzaakt door ESBL-producerende bacteriën. Men heeft 30 patiënten een behandelingsschema van 400mg pivmecillinam driemaal daags gegeven en 9 patiënten 200mg driemaal daags. Het bacteriologische genezingspercentage was 79% (31/39); 80% (24/30) en 78% (7/9) voor respectievelijk 400 en 200 mg driemaal daags. Recidief, dat wil zeggen ESBL-producerende bacteriën in de tweede controle-urine na eerdere bacteriologische genezing, werd gezien bij vijf patiënten. Klinische genezing was evalueerbaar bij 19 patiënten; 16 hadden een klinisch effect (84%). Deze studie heeft een te kleine steekproefgrootte om echt conclusies uit te trekken. [33]

Dan was er ook nog een observationele studie van Bollestad et al. uit Noorwegen (2018) waar werd gekeken of er een verschil was in klinische en bacteriologische resultaten tussen een ESBL-producerende E. Coli en een niet ESBL-producerende E. Coli, en dit bij twee verschillende pivmecillinam dosissen (200mg 3x/d gedurende 5 dagen versus 400mg 3x/d gedurende 5 dagen). De mediane tijd tot het verdwijnen van de symptomen na de start van de behandeling was 5 dagen voor de ESBL-gevallen en 3 dagen voor de niet-ESBL-controles. Het aandeel vrouwen dat een tweede antibioticumvoorschrift nodig had in de follow-upperiode was hoger voor de ESBL-gevallen. Aanhoudende bacteriurie kwam niet significant vaker voor bij ESBL-gevallen dan in de controlegroep. Een pivmecillinam-dosering van 200 mg driemaal daags gegeven gedurende 5 dagen werd geassocieerd met falen van de behandeling op vlak van klinische genezing voor de ESBL E. coli-groep in vergelijking met de controlegroep. Voor de subgroep die werd behandeld met 400 mg pivmecillinam driemaal daags, was er geen significant verhoogde OR voor falen van de behandeling tussen ESBL-gevallen en de controlegroep, ongeacht de duur van de behandeling. De conclusie is dus dat 400mg pivmecillinam driemaal daags gedurende 5 dagen vergelijkbare klinische en bacteriologische genezingspercentages geeft, ongeacht de ESBL-productie. [34]

3.6.4 Risicofactoren voor het falen van pivmecillinam

Een grote Deense retrospectieve cohorte studie van Jansåker et al. uit 2020 toonde aan dat mannelijk geslacht, hoge leeftijd, ESBL-productie en resistentie tegen empirische therapie onafhankelijk van elkaar het risico op falen van de behandeling verhogen. [28] Een Noorse studie van Syre et al. uit datzelfde jaar onderzocht specifiek bij ESBL-producerende E. Coli of er microbiële risicofactoren waren voor therapiefalen. De studie suggereerde dat specifieke sequentietypes (ST's) geassocieerd zijn met de klinische werkzaamheid van pivmecillinam. Zo hadden patiënten die met ST131 waren geïnfecteerd, meer kans op therapiefalen in vergelijking met patiënten die waren geïnfecteerd met niet-ST131 (ook wanneer er gecorrigeerd werd voor dosis pivmecillinam, de MIC van mecillinam en de ernst van de infectie). Verdere studies met een groter aantal stammen, waaronder een groter aantal mecillinam-resistente stammen, zijn nodig om deze resultaten te bevestigen. [35]

3.6.5 Kosteneffectiviteit

Een Britse review van Sadler et al. uit 2017 vergeleek de kosteneffectiviteit van vier antibiotica die op dat moment aanbevolen werden in Engeland voor de behandeling van een ongecompliceerde urineweginfectie bij volwassen vrouwen. Zo werden fosfomycine, nitrofurantoïne, pivmecillinam en trimethoprim vergeleken. De eindpunten waren herstel, het aanhouden van symptomen, pyelonefritis en/of ziekenhuisopname. De kosten van voorschrijven, eerstelijns- en tweedelijnszorg en diagnostische testen werden geaggregeerd. De kosteneffectiviteit werd beoordeeld als de kosten per opgeloste urineweginfectie. Trimethoprim 200 mg tweemaal daags (gedurende 3 of 7 dagen) werd geschat als de meest kosteneffectieve behandeling (£ 70 per opgeloste urineweginfectie) wanneer de resistentie <30% was. Als de resistentie tegen trimethoprim echter ≥ 30% was, werd fosfomycine 3 g kosteneffectiever; bij resistentieniveaus van ≥ 35% voor trimethoprim bleken zowel fosfomycine 3 g éénmaal als nitrofurantoïne 100 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen kosteneffectiever te zijn. De conclusie is dus dat de kosteneffectiviteit sterk afhankelijk is van lokale resistentiecijfers. [36]

Een Amerikaanse observationele studie van Lodise et al. uit 2021 keek specifiek naar de kosteneffectiviteit van pivmecillinam en vergeleek deze met nitrofurantoïne, trimethoprim en fluoroquinolonen. De analyses suggereren dat een middel als pivmecillinam, indien goedgekeurd in de VS, het potentieel heeft om de economische last te verminderen die gepaard gaat met ongepaste behandeling van volwassen poliklinische patiënten met een ongecompliceerde urineweginfectie, vooral bij patiënten met een hoog risico op een Enterobacterale urineweginfectie die resistent is tegen standard-of-care (SOC)-agentia zoals nitrofurantoïne, trimethoprim en fluoroquinolonen. [37]

3.6.6 Samenvatting pivmecillinam

Effectiviteit

Er zijn enkele studies waaruit lijkt dat de effectiviteit van pivmecillinam tegen E. Coli toeneemt. Dit is moeilijk te bevestigen omdat de studies op verschillende locaties zijn onderzocht en de resistentiecijfers verschillend kunnen zijn op elke locatie.

Zowel fosfomycine, nitrofurantoïne en pivmecillinam zijn belangrijke orale behandelingsopties tegen ESBL-positieve E. Coli infecties. Maar pivmecillinam blijkt ook goed te werken tegen Proteus Mirabilis, Klebsiella soorten en andere Enterobacteriacae. De activiteit tegen CPE is beperkt tot isolaten die IMI-, OXA-48-achtige en NDM-1 carbapenemasen produceren. Er is zeker ook verder onderzoek nodig naar de gevoeligheid van Staphylococcus Saphrophyticus, gezien die niet gevoelig zou zijn aan pivmecillinam, maar een kleinschalige studie toch een gevoeligheid aantoonde. Denemarken toont het bewijs dat na jarenlang gebruik van pivmecillinam als eerstekeus antibiotica voor urineweginfectie, de resistentie laag blijft.

Pivmecillinam vs andere antibiotica

Pivmecillinam is zeker superieur aan een ibuprofen behandeling, gezien het voorkomen van evolutie naar pyelonefritis bij de ibuprofen groep. Ook in vergelijking met trimethoprim werden positievere resultaten voor pivmecillinam gevonden. Bij vergelijking van pivmecillinam met cefpodoxime, ciprofloxacine, cefuroxime, trimethoprim, nitrofurantoïne, amoxicilline-clavulaanzuur, ampicilline, sulfamethizole, gentamicine, piperacilline/tazobactam en meropenem, kwamen nitrofurantoïne en pivmecillinam als beste oraal beschikbare therapieën uit de studie. Uit de ARESC-studie kwamen zowel fosfomycine en mecillinam als beste behandelingen naar boven.

Optimale duur

Uit het LUTIW project bleek dat een 3-daagse behandelingskuur bij de follow-up na 8-10 dagen een lagere bacteriologische genezing had en dat er nog meer symptomen aanwezig waren in vergelijking met de zevendaagse kuur. Een recentere Deense studie toont dan weer geen verschil in bacteriële en klinische genezing bij een 3-daagse en 5-daagse kuur van 400mg pivmecillinam 3 keer per dag. Een kuur van 400mg pivmecillinam 3 maal daags gedurende 5 dagen komt het beste uit de studie met ESBL-producerende infecties. Gezien de toename aan de ESBL-producerende infecties lijkt dit me dus de meest aanbevolen dosering en duur van pivmecillinam op dit moment, maar verder onderzoek (liefst in België) is zeker aanbevolen.

Conclusie:

Pivmecillinam heeft bewezen effectief te zijn tegen heel wat bacteriën en kan dus zeker een plaats krijgen in de BCFI, maar of het uiteindelijk het eerstekeus antibioticum moet worden, is afhankelijk van de lokale resistentiecijfers. Pivmecillinam 400mg 3 maal per dag gedurende 5 dagen lijkt voorlopig de beste behandelingsdosering en -duur, maar verder lokaal onderzoek is noodzakelijk.

3. 7 Kwaliteitsverbeterende interventies m.b.t. antibiotica voorschrijfgedrag in de huisartspraktijk

Volgens de 'Antibiotic Prescribing Quality Indicators' (APQI) van het European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC)-project is een correct voorschrijfgedrag van minstens 80% goed, waarvan maximaal 0-5 % chinolonen. In België is dit momenteel 69% waarvan 25% chinolonen. Er is dus nog veel ruimte voor verbetering [4].

Uit onderzoek is gebleken dat er verschillende effectieve interventies mogelijk zijn om het correct voorschrijfgedrag van antibiotica te verbeteren. Een multi facettaire aanpak zorgt bij verschillende pathologieën voor een significante verbetering van het voorschrijfgedrag. Een multi facettaire aanpak houdt in dat de interventie gebeurt op zowel patiëntniveau, artsen niveau als op structureel niveau. Voor interventies op artsen niveau wordt er een onderscheid gemaakt tussen actieve interventies en passieve interventies. Enkele voorbeelden van actieve interventies zijn: het interactief overlopen van richtlijnen of het doorlopen van een E-learning. Met passieve interventies bedoelt men dat de arts wordt ingelicht via mail, brochures, flowcharts, folders, waarbij de arts zelf verantwoordelijk is om dit op een zelfstandige basis door te nemen. Hierbij is er een duidelijk verschil in effectiviteit tussen de actieve interventie in vergelijking met de passieve interventie, waarbij de passieve interventie alleen niet effectief bleek voor het verbeteren van het voorschrijfgedrag van de arts. In combinatie met een actieve interventie zorgt het wel voor een verbetering van het correct voorschrijfgedrag van de arts [49,50,51].

Naast onvoldoende kennis van de nieuwste richtlijnen, zijn er ook nog andere factoren waardoor de artsen afwijken van de laatste richtlijnen in verband met antibiotica gebruik bij bepaalde pathologieën. Er zijn hierbij zowel arts gebonden factoren als patiëntgebonden factoren aanwezig. Uit kwalitatief onderzoek blijkt dat de volgende factoren vooral een rol spelen: Diagnostische onzekerheid, comorbiditeiten, ziektelast patiënt, vraag patiënt, eerder ernstig ziekteverloop, draagkracht patiënt, omgevingsfactoren, recente ervaring arts [52].

Omdat uit onderzoek is gebleken dat een actieve interventie in combinatie met een passieve interventie zorgt voor de beste verandering in het voorschrijfgedrag, zal dit praktijk verbeterend project zich vooral toespitsen op het educeren van de artsen met een uiteenzetting van de huidige richtlijnen op een interactieve manier, in combinatie met het gebruik van flowcharts. Deze interventie zal dus vooral een impact hebben op het foutief voorschrijven door gebrek aan kennis van de laatste richtlijnen. Deze interventie heeft echter minder impact op de andere arts specifieke en patiëntspecifieke factoren zoals hierboven vermeld.

4. Resultaten

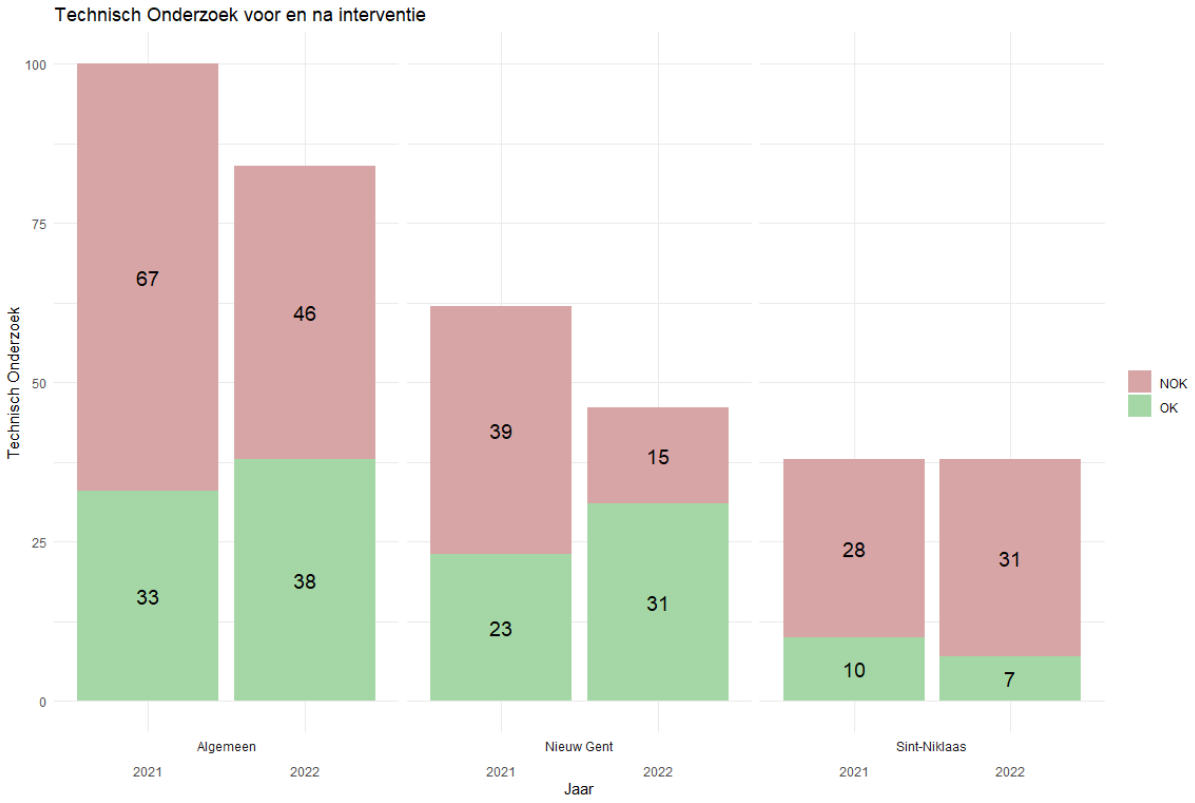
In totaal werden er tijdens de vastgestelde onderzoeksperiode 184 consultaties met als diagnose acute urineweginfectie weerhouden. 108 van deze consultaties werden uitgevoerd in de huisartsenpraktijk ter plaatse van Nieuw Gent. De overige 76 vonden plaats in de huisartsenpraktijk in Sint-Niklaas. Tijdens de voormeting van 01-05-2021 tot 31-10-2021 werden er 100 consultaties weerhouden (Nieuw Gent: 62, Sint-Niklaas: 38). Tijdens de meting na de interventie gedurende de periode van 01-05-2022 tot 31-10-2022 werden er 84 consultaties weerhouden (Nieuw Gent:46, Sint-Niklaas: 38). De actieve interventie met powerpoint presentatie vond plaats tijdens de periode april 2022. Hierna werd ook als passieve interventie ter hoogte van elke consultatieruimte de verschillende flowcharts voorzien zowel voor technisch onderzoek als behandeling.

4.1 Technisch onderzoek

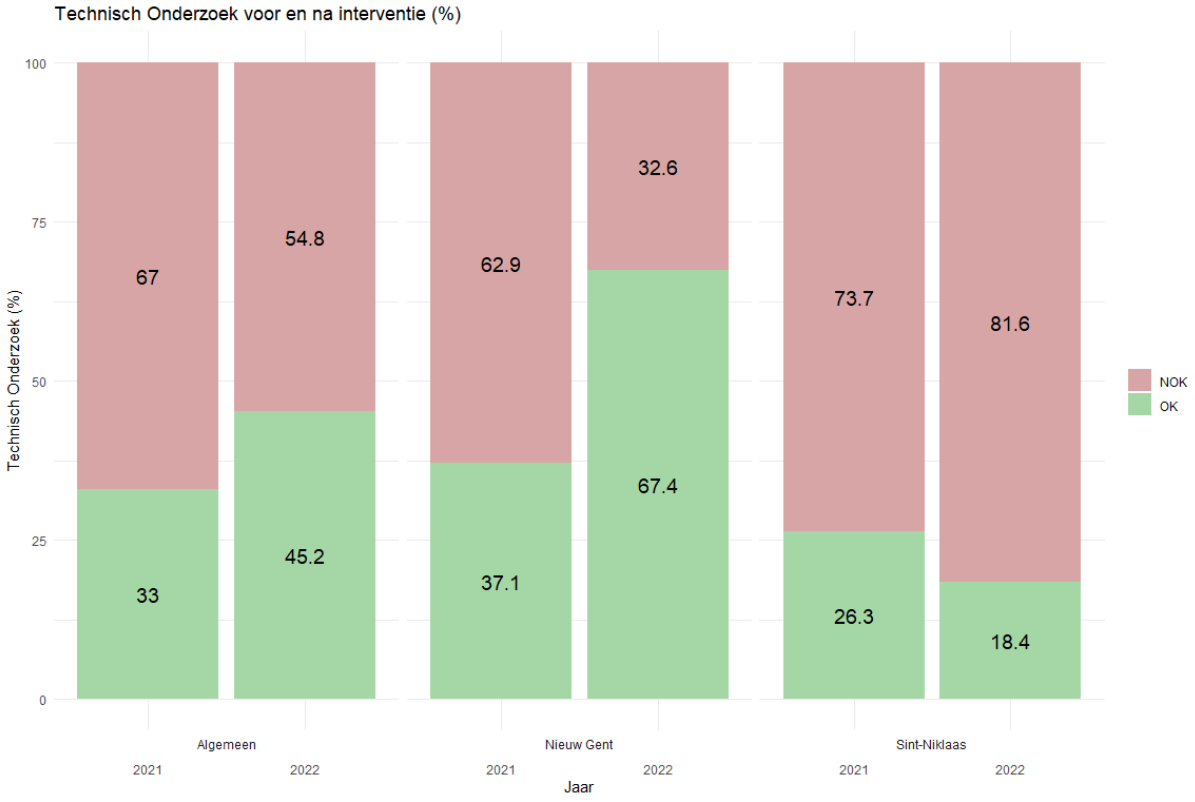
Het effect van de interventie op het correct aanvragen van technisch onderzoek bij urineweginfecties werd bekomen door het vergelijken van het percentage correcte aanvragen van technisch onderzoek tijdens de periode van de voormeting, in vergelijking met de periode van de nameting. Eerst werd een algemeen statistisch onderzoek gedaan waarbij er geen onderscheid werd gemaakt tussen de verschillende technische onderzoeken (dipstick, urinesediment en cultuur). Dus indien slechts 1 van deze onderzoeken foutief werd aangevraagd, niet conform de flowchart, werd dit beschouwd als het foutief aanvragen van technisch onderzoek, niet conform de laatste richtlijnen.

Tijdens de voormeting werd in de huisartsenpraktijk in Nieuw Gent in 62.9% van de consultaties het technisch onderzoek foutief aangevraagd. In de huisartsenpraktijk van Sint-Niklaas werd in 73.7% van de consultaties het technisch onderzoek foutief aangevraagd. In het algemeen werd tijdens de periode van 2021 in 67% van de gevallen het technisch onderzoek foutief aangevraagd. (zie grafiek 1 en 2)

Tijdens de nameting zagen we dat dit percentage daalde naar 32.6% voor Nieuw Gent. Maar voor de praktijk in Sint-Niklaas bedroeg het percentage foutief aanvragen van technisch onderzoek nog steeds 81.6 %. In het algemeen daalde het percentage wel naar 54.8 %. (zie grafiek 1 en 2).



Grafiek 1: Technisch onderzoek voor en na de interventie in absolute aantallen



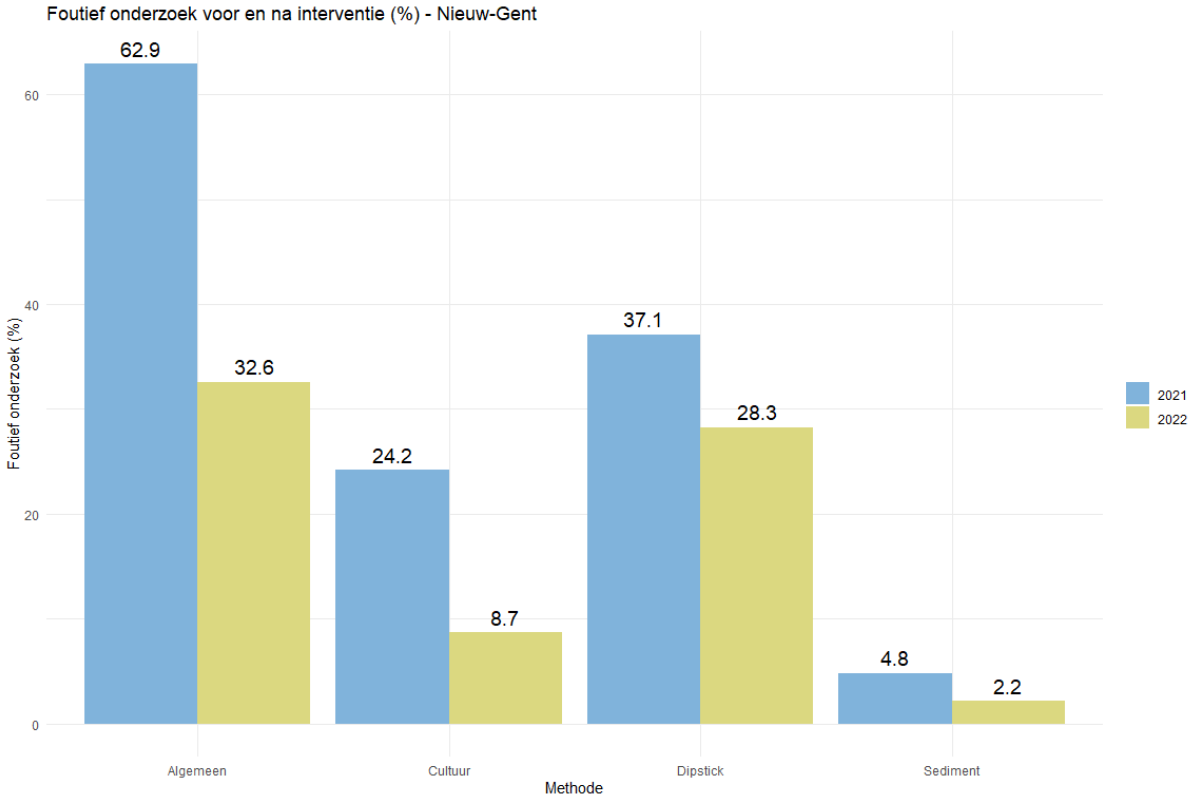
Grafiek 2: Technisch onderzoek voor en na de interventie in relatieve aantallen (%)

Hierna werd er ook statistisch onderzoek gedaan om te bepalen welke specifieke technische onderzoeken er foutief werden uitgevoerd. Er werd dus onderzocht in hoeveel percentage dipstick foutief werd aangevraagd, urinesediment en cultuur.

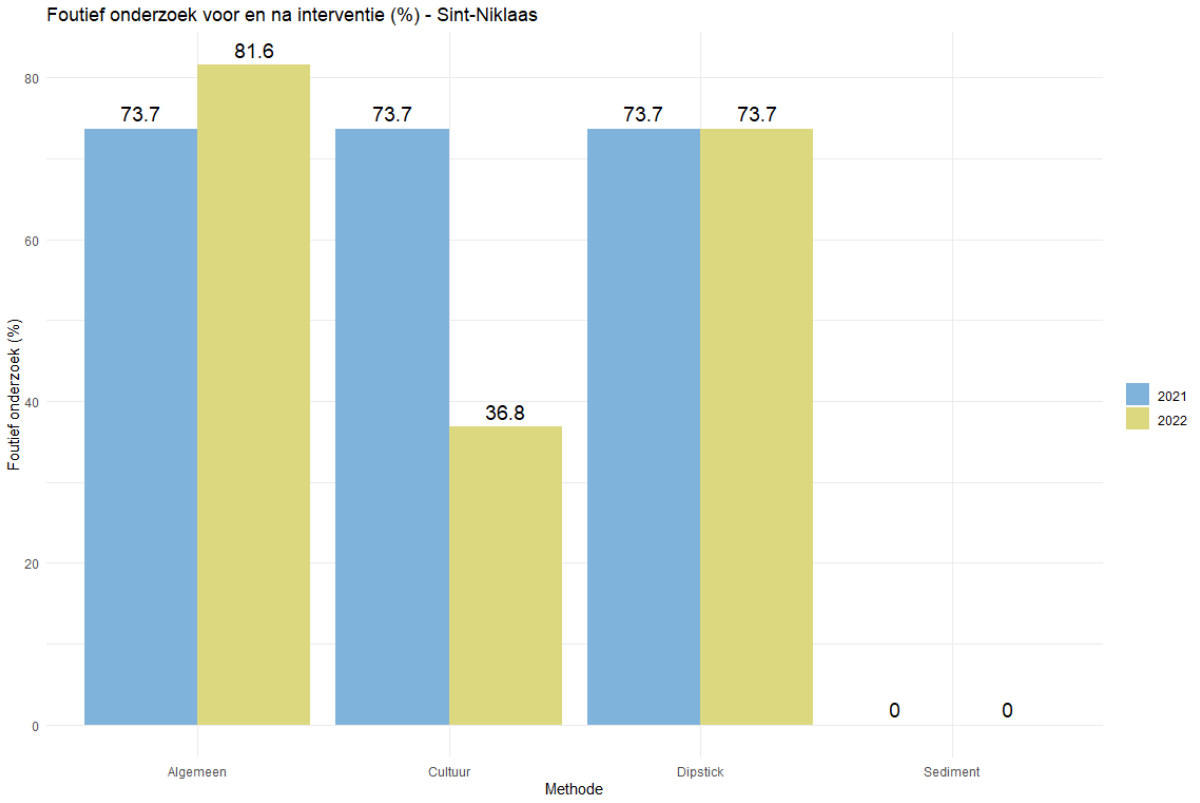
Tijdens de voormeting werd in Nieuw Gent in 37.1% de dipstick foutief aangevraagd, voor urinesediment bedroeg dit 4.8% en voor cultuur 24.2%. Tijdens de nameting werd in Nieuw Gent in 28.3% de dipstick foutief aangevraagd, voor urinesediment bedroeg dit 2.2% en voor cultuur 8.7% (zie grafiek 3).

In Sint-Niklaas werd in 73.7% de dipstick foutief aangevraagd, voor urinesediment bedroeg dit 0% en voor cultuur 73.7%. Tijdens de nameting werd in Sint-Niklaas in 73.7% de dipstick foutief aangevraagd, voor urinesediment bedroeg dit 0% en voor cultuur 36.8% (zie grafiek 4).

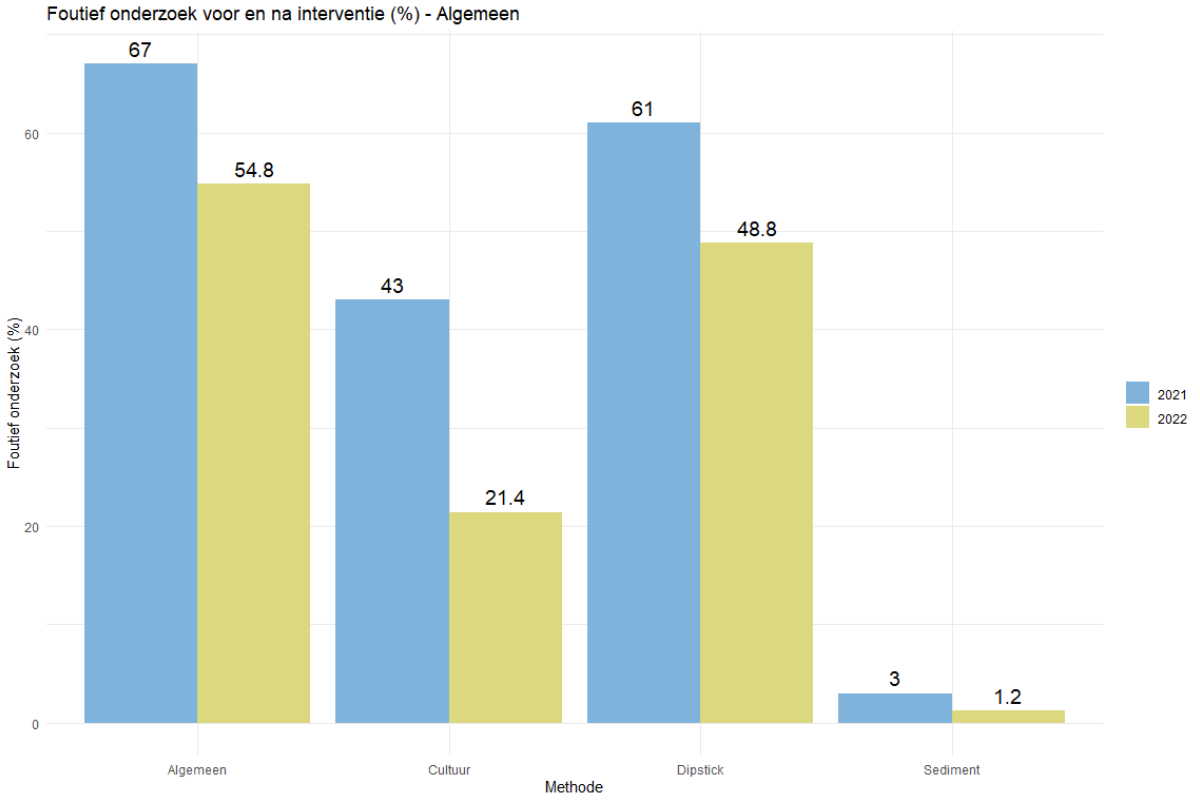
In het algemeen resulteerde dit in een percentage van 61% overbodige aanvragen van dipstick, 3 % voor urinesediment en 43% voor cultuur. Tijdens de nameting, daalde dit percentage naar 48.8 % voor de dipstick, 1.2 % voor het urinesediment en 21.4% voor cultuur (zie grafiek 5).



Grafiek 3:Foutief technisch onderzoek voor en na de interventie in Nieuw Gent (%)



Grafiek 4: Foutief technisch onderzoek voor en na de interventie in Sint-Niklaas (%)



Grafiek 5: Foutief technisch onderzoek voor en na de interventie in beide huisartsenpraktijken samen (%)

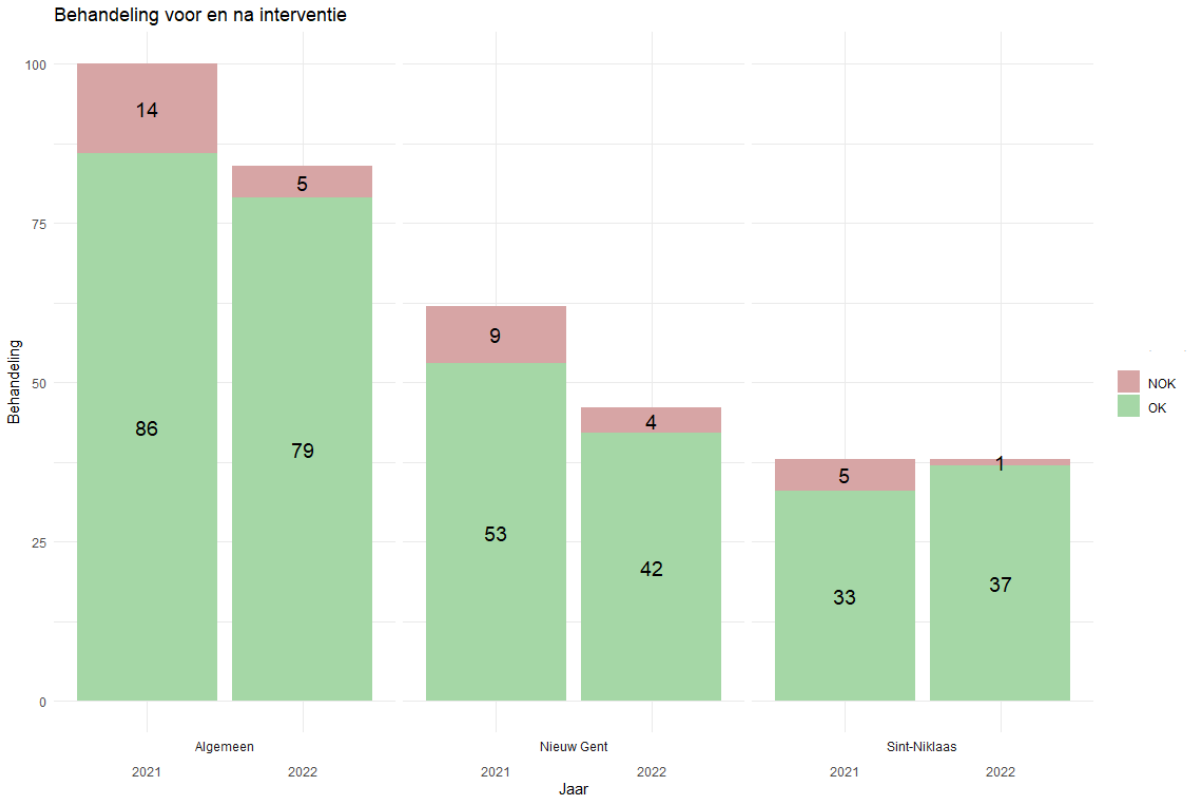
4.2 Behandeling

Het effect van de interventie op het correct voorschrijven van antibiotica bij urineweginfecties werd bekomen door het vergelijken van het percentage correcte voorschriften tijdens de periode van de voormeting, in vergelijking met de periode van de nameting. Hierbij werd vastgesteld dat er bij 163 consultaties furadantine 3x 100 mg werd voorgeschreven, 20 consultaties fosfomycine 3 g éénmalig werd voorgeschreven en bij slechts 1 consultatie geen antibiotica werd voorgeschreven. Er werd dus bij geen enkel van de ongecompliceerde urineweginfecties een verkeerd type antibiotica voorgeschreven.

Tijdens de voormeting werd in de huisartsenpraktijk in Nieuw Gent in 14.5 % van de consultaties het antibioticum foutief voorgeschreven. In de huisartsenpraktijk van Sint-Niklaas werd in 13.2% van de consultaties het antibioticum foutief voorgeschreven. In het algemeen werd tijdens de periode van 2021 in 14% van de gevallen het antibioticum foutief voorgeschreven. (zie grafiek 6 en 7)

Tijdens de nameting daalde dit percentage naar 8.7% voor Nieuw Gent. Voor de praktijk in Sint-Niklaas daalde het percentage naar 2.6 %. In het algemeen daalde het percentage van foutieve behandelingen naar 6 %. (zie grafiek 6 en 7).

Er werden geen foutieve antibiotica types voorgeschreven bij beide praktijken, zowel in de voormeting als de nameting. Volgens de ‘Antibiotic Prescribing Quality Indicators’ (APQI) van het European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC)-project is een correct voorschrijfgedrag van minstens 80% goed, waarvan maximaal 0-5 % chinolonen. Het type fout dat voorkwam was voornamelijk de duur van de behandeling met furadantine. Hierbij werd in 9 gevallen bij diabetespatiënten furadantine slechts 5 dagen voorgeschreven i.p.v. 7 dagen. Bij 10 consultaties werd furadantine 7 dagen voorgeschreven i.p.v. 5 dagen.



Grafiek 6: Behandeling voor en na de interventie absolute aantallen



Grafiek 7: Behandeling voor en na de interventie relatieve aantallen (%)

5. Discussie

5.1 Samenvatting resultaten / bevindingen

Uit onderzoek op verschillende wachtposten in België is gebleken dat 91% van de patiënten met een urineweginfectie door zijn/haar arts een antibiotica voorgeschreven kreeg. Slechts 69% kreeg een correct antibioticum voorgeschreven volgens de richtlijnen. 25% kreeg een quinolone voorgeschreven. In België is er dus nog een grote marge voor verbetering. We merkten ook op dat er regelmatig overbodig technisch onderzoek werd aangevraagd. Door deze bevinding hebben wij gekozen voor dit praktijk verbeterproject.

Er werden 108 consultaties weerhouden in Nieuw Gent en 76 consultaties in Sint-Niklaas. Nieuw Gent telt 10 artsen en Sint-Niklaas telt 3 artsen. Proportioneel werden er per arts minder consultaties weerhouden bij de artsen in Nieuw Gent. Dit kan vermoedelijk verklaard worden omwille van verschillende redenen. De statistiek functie van medispring functioneert momenteel nog niet optimaal omdat deze in Beta versie is, hierdoor kunnen er mogelijks enkele consultaties verloren zijn gegaan. Een andere verklaring hiervoor is door mogelijks foute codering van de zorgelementen. We merkten ook op na analyse van de agenda's dat de artsen in Sint-Niklaas dagelijks meer consultaties uitvoeren in vergelijking met de artsen van Nieuw Gent.

Bij het onderzoek naar het effect van de interventie op het correct aanvragen van het technisch onderzoek, werd er globaal een daling waargenomen van 12,2%. Als we dit opsplitsen in de 2 verschillende praktijken zien we vooral een daling in de praktijk in Gent ten opzichte van Sint-Niklaas; daar werd zelfs een lichte stijging gezien. Deze stijging geeft echter een verkeerde indruk dat er geen beterschap is in de aanvraag van technisch onderzoek. Dit is echter incorrect. De reden voor deze stijging is omdat er bij deze analyse geen rekening werd gehouden met dubbele fouten. Tijdens de voormeting in 2021 werd er in Sint-Niklaas steeds, indien een dipstick werd uitgevoerd, ook een cultuur aangevraagd. Dit werd aangerekend als 1 fout, ook indien zowel de dipstick als de cultuur onnodig waren. Er waren in principe 2 fouten aanwezig in 1 consultatie. In 2022 was er een ontkoppeling van de dipsticks en de aanvraag van culturen, hierdoor werden er minder dubbele fouten gemaakt, maar er waren meer fouten in de enkelvoudige aanvragen van dipsticks en culturen. Om dit duidelijker aan te tonen werd er een verdere opsplitsing gemaakt tussen de dipsticks, cultuur en urinesediment.

Bij verdere opsplitsing in de verschillende technische onderzoeken (cultuur, dipstick en sediment) zien we in Gent een daling op alle vlakken, terwijl er in Sint-Niklaas enkel een daling op aanvraag van culturen werd gezien. De aanvragen van dipsticks en sedimenten waren onveranderd.

Dipstick werd in het algemeen nog steeds in 48.8 % foutief aangevraagd, bij navraag van feedback, werd voornamelijk als reden aangegeven dat de patiënt verwachtte dat dit onderzoek werd uitgevoerd. Er werd ook als reden aangekaart dat het uitvoeren van dit onderzoek weinig nadelig was voor de patiënt zowel financieel als op vlak van invasiviteit.

Bij urinecultuur werd er een daling vastgesteld van 43% naar 21.4%. Het foutief aanvragen van een cultuur heeft het meeste invloed op de maatschappij en de patiënt (niet aanvragen, indien nodig). Onnodig aanvragen van cultuur voor epidemiologisch onderzoek is niet nodig, gezien dit een grote kost is voor de maatschappij.

Het onderzoek naar het effect van de interventie op het correct voorschrijven van antibiotica toonde aan dat zowel voor als na de interventie geen verkeerd type antibiotica werd voorgeschreven. Wel werden er fouten gemaakt in de behandelingsduur van het antibioticum Furadantine. In Gent werd een daling in foutief voorschrijfgedrag van 5,8% waargenomen en in Sint-Niklaas was dit 10,6%. Het correct voorschrijven van antibiotica werd reeds goed uitgevoerd, zowel in 2021 als 2022. Er werden geen foute types antibiotica voorgeschreven. Het type fout dat voorkwam was voornamelijk de duur van de behandeling met furadantine.

5.2 Terugkoppeling met de literatuur

Volgens de ‘Antibiotic Prescribing Quality Indicators’ (APQI) van het European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC)-project is een correct voorschrijfgedrag van minstens 80% goed, waarvan maximaal 0-5 % chinolonen. Er werden geen foutieve antibiotica types voorgeschreven bij beide praktijken, zowel in de voormeting als de nameting. Het type fout dat voorkwam was voornamelijk de duur van de behandeling met furadantine (4).

Volgens onderzoek waren er verschillende effectieve interventies mogelijk om het voorschrijfgedrag van antibiotica te verbeteren. Het was vooral belangrijk om een multi facettaire aanpak te voorzien: zowel een interventie op patiëntniveau, artsen niveau als structureel niveau dus. Voor interventies op artsen niveau werd er een onderscheid gemaakt tussen actieve en passieve interventies. Uit onderzoek bleek dat vooral de actieve interventies effectief waren in het verbeteren van voorschrijfgedrag. Een passieve interventie alleen bleek niet effectief, maar wel als deze in combinatie met een actieve interventie werd toegepast.

In ons praktijkverbeterproject werd er vooral gefocust op een aanpak op artsen niveau en hierbij werd zowel een actieve als passieve interventie uitgevoerd.

Na een gesprek met de artsen die meegewerkt hebben aan het project, werd duidelijk dat ze veel hebben gehad aan de actieve interventie. De artsen gaven aan dat het ook handig was om snel te kunnen kijken op de geplastificeerde flowcharts en dat ze deze ook vaak hebben gebruikt. Er werd ook een mooie daling gezien van het foutief aanvragen van technisch onderzoek en het incorrect voorschrijven van antibiotica. Hieruit kunnen we concluderen dat de combinatie van een actieve en passieve interventie wel degelijk een effect heeft gehad in het praktijk verbeterproject.

5.3 Sterktes en zwaktes

Als grootste zwakte van deze studie is er de slechte codering van artsen en onvolledigheid van gegevens in het elektronisch patiëntendossier. Niet alles wat gevraagd wordt tijdens een consultatie, wordt ook zo neergeschreven in het dossier. We waren als onderzoekers dus afhankelijk van wat de artsen neerschrijven in het dossier. Dit leidt ertoe dat de onderzoeker bepaalde zaken in het dossier moet interpreteren op zijn/haar eigen manier en dat er dus mogelijke informatiebias is.

Bij de verzameling van de patiëntengroep in Sint-Niklaas werd er geen gebruik gemaakt van de zorgelementen, maar wel van de evaluatie module. Gezien de slechte codering/registratie werd elk dossier waarin bij evaluatie iets vermeld stond van ‘urine, uwi, cystitis of blaas’ manueel bekeken om toch zo weinig mogelijk patiënten te missen.

Bij de verzameling van de patiëntengroep in Nieuw Gent werd er wel gebruikgemaakt van de zorgelementen als zoekcriteria. Gezien de statistiek functie van medispring in beta versie is, kon er echter geen tijdseenheid worden geselecteerd, waardoor dit manueel moest worden verwerkt. Daarnaast werd ook via het laboratorium een lijst gevraagd van alle ingestuurde urinestalen tijdens de onderzochte periode.

Een andere sterkte is dat er zowel werd gekeken naar welk antibioticum er werd voorgeschreven, als naar de juiste dosering en behandelingsduur. Ook de technische onderzoeken werden opgesplitst in de verschillende soorten (cultuur, dipstick en sediment) om een zo goed mogelijk overzicht te creëren.

Wat niet werd onderzocht is de therapietrouwheid. Alsook werd er geen onderscheid gemaakt in het voorschrijf- en aanvraaggedrag van de verschillende artsen en kan er dus geen onderscheid gemaakt worden tussen bijvoorbeeld jonge en oudere artsen.

Op vlak van interventie is het goed dat er werd gebruik gemaakt van zowel een passieve als actieve interventie op artsen niveau, maar een zwakte is dat er niet werd gekeken op patiëntniveau of structureel niveau.

Ook een positief punt is dat dezelfde periode werd geëvalueerd voor en na de interventie, al zijn urineweginfecties normaal niet echt seizoensgebonden.

De steekproefgrootte en representativiteit van de bestudeerde populatie is gelijkwaardig voor en na de interventie.

Een laatste zwakte is het tijdgebrek. Tijdens een HAIO-opleiding heb je te weinig tijd om een grote verandering teweeg te brengen. Indien er meer tijd was, zou er een langere periode kunnen geëvalueerd worden, waardoor de steekproef groter zou zijn en de betrouwbaarheid van het onderzoek ook. Alsook zou de PDCA cyclus meerdere keren kunnen worden doorlopen, waardoor de richtlijnen steeds beter zouden worden toegepast.

5.4 Verder onderzoek / suggesties voor volgende projecten

Tijdens het onderzoek werd duidelijk, hoe noodzakelijk een correct dossierbeheer is. Als suggestie zouden wij aanraden om de consultaties nog beter te noteren en coderen in het dossier. Onze interventie werd enkel ingezet op artsen niveau. Om optimale gedragsverandering **te** bekomen zouden grotere onderzoeken nodig zijn, naar interventies in België zowel op artsen niveau, patiënten niveau als op structureel niveau. Dit niet enkel voor antibiotica voorschrijfgedrag, maar ook voor de aanvraag van technisch onderzoek, gezien het onnodig aanvragen van technisch onderzoek een grote kost is voor de gezondheidszorg. Er is ook noodzaak tot verder kwalitatief onderzoek naar de redenen waarom de laatste richtlijnen niet werden toegepast (voornamelijk het technisch onderzoek). Door deze factoren te inventariseren, zal de interventie kunnen worden geoptimaliseerd.

5.5 Pivmecillinam

Over het algemeen lijkt pivmecillinam zeer effectief te zijn tegen verschillende bacteriën. Niet enkel tegen E.Coli, maar ook tegen Proteus Mirabilis, enkele isolaten van CPE, Klebsiella soorten en andere Enterobacteriacae. Ook Staphylococcus Saprophyticus, welke normaal gezien wordt als niet gevoelig voor mecillinam, lijkt gevoelig te zijn aan pivmecillinam. Maar gezien dit slechts in één kleine studie werd onderzocht, zou hier verder onderzoek naar moeten gebeuren.

In de verschillende studies waar pivmecillinam vergeleken werd met andere behandelingsopties, kwam pivmecillinam telkens als (één van de) beste behandeling tegen een ongecompliceerde urineweginfectie naar voren.

De resultaten over de optimale duur van pivmecillinam zijn niet éénduidig, dus verder onderzoek is ook hier nog aanbevolen. Maar op dit moment lijkt een kuur pivmecillinam van 400mg 3 maal daags gedurende 5 dagen de beste optie.

Deze resultaten zorgen er wel voor dat pivmecillinam zeker een optie is om toe te voegen aan de BAPCOC gids. In Denemarken staat deze al enkele jaren aanbevolen als eerste keus antibioticum voor de behandeling van urineweginfecties en de resistentie blijft daar laag. Momenteel is er in België een stockbreuk in de voorraad van furadantine, wat ervoor zorgt dat het eigenlijk een ideale moment is om pivmecillinam te introduceren.

6. Besluit

Bij onze voormeting werd er vastgesteld dat in 67% het technisch onderzoek niet correct volgens de laatste richtlijnen werd aangevraagd. Na de interventie daalde dit percentage naar 54.8%.

Bij het onderzoeken van de individuele technische onderzoeken, namelijk dipstick, cultuur en urinesediment, werd er vastgesteld dat er in de voormeting in 61% van de consultaties dipsticks onnodig werden aangevraagd. Voor urinecultuur was dit 43% en voor urinesediment werd dit in 3% van de consultaties vastgesteld.

Tijdens de nameting, daalde dit percentage naar 48.8 % voor de dipstick, 21.4% voor cultuur en 1.2 % voor het urinesediment (zie grafiek 3)

Onze interventie zorgde dus voor een duidelijke daling in het foutief aanvragen van urinecultuur en urinesediment, voor de dipstick was de daling minder uitgesproken. Het overbodig aanvragen van een dipstick heeft echter een minder grote impact op de maatschappij en patiënt (financieel). Alsook is er discussie tussen verschillende richtlijnen, de NHG-richtlijnen raadt steeds een urinedipstick aan, terwijl de Belgische domus medica dit enkel aanraadt indien er niet voldaan is aan enkele factoren (zie hierboven bij 3.4 technische onderzoeken).

Er werden geen foutieve antibiotica types voorgeschreven bij beide praktijken, zowel in de voormeting als de nameting. Er werden echter wel fouten gemaakt in de duur van de behandeling. Na de interventie daalde het percentage van 14% naar 5 %. De interventie zorgde dus ook voor een duidelijke daling in het foutief voorschrijven van antibiotica bij urineweginfecties.

Het praktijk verbeterproject zorgde dus voor een duidelijke verbetering in het toepassen van de laatste richtlijnen bij urineweginfecties bij deze 2 huisartsenpraktijken. Om een impact te hebben op een grotere schaal zou de interventie niet enkel op artsen niveau moeten plaatsvinden, maar ook op structureel niveau bij meerdere huisartspraktijken.

7. Referenties

1) Cystitis bij de vrouw | Domus Medica. (2016, 1 januari). Geraadpleegd 2021-2022. https://www.domusmedica.be/richtlijnen/cystitis-bij-de-vrouw
2) Flores-Mireles A. L., Walker J. N., Caparon M. & Hultgren S. J. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nature Reviews Microbiology, 13(5), 269–284. https://doi.org/10.1038/nrmicro3432
3) McLellan L. K., & Hunstad D. A. (2016). Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. Trends in Molecular Medicine, 22(11), 946–957. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.09.003
4) Colliers, A., Adriaenssens, N., Anthierens, S., Bartholomeeusen, S., Philips, H., Remmen, R., & Coenen, S. (2019). Kwaliteit van voorschrijven van antibiotica: Onderzoek van dossiergegevens in vijf huisartsenwachtposten. HuisartsNu, 300–303. https://www.domusmedica.be/sites/default/files/h48-06-12-Kwaliteit%20van%20voorschrijven%20van%20antibiotica.pdf
5) Urineweginfecties. (z.d.). NHG-Richtlijnen. 2020. https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-urineweginfecties
6) Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing NICE guideline [NG109] Published date: October 2018
7) Huttner, A., et al., Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. The Journal of antimicrobial chemotherapy, 2015. 70(9): p. 2456-64.
8) Kranz, Jennifer et al. “Uncomplicated Bacterial Community-Acquired Urinary Tract Infection in Adults.” Deutsches Arzteblatt international vol. 114,50 (2017): 866-873. doi:10.3238/arztebl.2017.0866
9) Matthews PC, Barrett LK, Warren S, Stoesser N, Snelling M, Scarborough M, Jones N. Oral fosfomycin for treatment of urinary tract infection: a retrospective cohort study. BMC Infect Dis. 2016 Oct 11;16(1):556. doi: 10.1186/s12879-016-1888-1. PMID: 27729016; PMCID: PMC5057270.
10) Ten Doesschate T, van Haren E, Wijma RA, Koch BCP, Bonten MJM, van Werkhoven CH. The effectiveness of nitrofurantoin, fosfomycin and trimethoprim for the treatment of cystitis in relation to renal function. Clin Microbiol Infect. 2020 Oct;26(10):1355-1360. doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.001. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32165321.
11) Huttner, Angela et al. “Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women: A Randomized Clinical Trial.” JAMA vol. 319,17 (2018): 1781-1789. doi:10.1001/jama.2018.3627
12) Vik I, Bollestad M, Grude N, Bærheim A, Damsgaard E, Neumark T, Bjerrum L, Cordoba G, Olsen IC, Lindbæk M. Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women-A double-blind, randomized non-inferiority trial. PLoS Med. 2018 May 15;15(5):e1002569. doi: 10.1371/journal.pmed.1002569. PMID: 29763434; PMCID: PMC5953442.
13) Berg AO. Variations among family physicians’ management strategies for lower urinary tract infection in women: a report from the Washington family physicians collaborative research network. J Am Board Fam Pract 1991;4:327-30.
14) Van Casteren V, Cornelis R, Stroobant A, Walckiers D. Incidentie van urinaire infecties in de Belgische huisartspraktijken. Tijdschr Geneeskd 1986;42:523-9.
15) Van de Lisdonk EH, van den Bosch WJ, Huygen FJ, Lagro-Jansen LM. Ziekten in de huisartspraktijk. Utrecht: Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge, 1990.
16) INTEGO. https://intego.gbiomed.kuleuven.be/intego-apps/inc_prev_v0/
17) Dewar, S., Reed, L. C., & Koerner, R. J. (2013). Emerging clinical role of pivmecillinam in the treatment of urinary tract infection in the context of multidrug-

resistant bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *69*(2), 303–308. https://doi.org/10.1093/jac/dkt368
18) Concia, E., Bragantini, D., & Mazzaferri, F. (2017). Clinical evaluation of guidelines and therapeutic approaches in multi drug-resistant urinary tract infections. *Journal of Chemotherapy*, *29*(sup1), 19–28. https://doi.org/10.1080/1120009x.2017.1380397
19) Auer, S., Wojna, A., & Hell, M. (2010). Oral Treatment Options for Ambulatory Patients with Urinary Tract Infections Caused by Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing Escherichia coli. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *54*(9), 4006–4008. https://doi.org/10.1128/aac.01760-09
20) Etienne, M., Lefebvre, E., Frebourg, N., Hamel, H., Pestel-Caron, M., & Caron, F. (2014). Antibiotic treatment of acute uncomplicated cystitis based on rapid urine test and local epidemiology: lessons from a primary care series. *BMC Infectious Diseases*, *14*(1). https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-137
21) Raja, N. S. (2019). Oral treatment options for patients with urinary tract infections caused by extended spectrum βeta-lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae. *Journal of Infection and Public Health*, *12*(6), 843–846. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.05.012
22) Kornfält Isberg, H., Melander, E., Hedin, K., Mölstad, S., & Beckman, A. (2019). Uncomplicated urinary tract infections in Swedish primary care; etiology, resistance and treatment. *BMC Infectious Diseases*, *19*(1). https://doi.org/10.1186/s12879-019-3785-x
23) Fuchs, F., & Hamprecht, A. (2019). Results from a Prospective In Vitro Study on the Mecillinam (Amdinocillin) Susceptibility of Enterobacterales. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *63*(4). https://doi.org/10.1128/aac.02402-18
24) Fuchs, F., Ahmadzada, A., Plambeck, L., Wille, T., & Hamprecht, A. (2021). Susceptibility of Clinical Enterobacterales Isolates With Common and Rare Carbapenemases to Mecillinam. *Frontiers in Microbiology*, *11*. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.627267
25) Jansåker, F., Bollestad, M., Vik, I., Lindbæk, M., Bjerrum, L., Frimodt-Møller, N., & Knudsen, J. (2019). Pivmecillinam for Uncomplicated Lower Urinary Tract Infections Caused by Staphylococcus saprophyticus—Cumulative Observational Data from Four Recent Clinical Studies. Antibiotics, 8(2), 57. https://doi.org/10.3390/antibiotics8020057
26) Nielsen, K. L., Hansen, K. H., Nielsen, J. B., Knudsen, J. D., Schønning, K., Frimodt-Møller, N., Hertz, F. B., & Jansåker, F. (2019). Mutational change of CTX-M-15 to CTX-M-127 resulting in mecillinam resistant Escherichia coli during pivmecillinam treatment of a patient. MicrobiologyOpen, 8(12). https://doi.org/10.1002/mbo3.941
27) Bjerrum, L., Gahrn-Hansen, B., & Grinsted, P. (2009). Pivmecillinam versus sulfamethizole for short-term treatment of uncomplicated acute cystitis in general practice: A randomized controlled trial. Scandinavian Journal of Primary Health Care, 27(1), 6–11. https://doi.org/10.1080/02813430802535312
28) Jansåker, F., Boel, J. B., Thønnings, S., Hertz, F. B., Hansen, K. H., Frimodt-Møller, N., & Knudsen, J. D. (2019). Pivmecillinam compared to other antimicrobials for community-acquired urinary tract infections with Escherichia coli, ESBL-producing or not – a retrospective cohort study. Infection and Drug Resistance, Volume 12, 1691–1702. https://doi.org/10.2147/idr.s209255
29) Garcia-Sangenís, A., Morros, R., Aguilar-Sánchez, M., Medina-Perucha, L., Leiva, A., Ripoll, J., Martínez-Pecharromán, M., Bartolomé-Moreno, C. B., Magallon Botaya, R., Marín-Cañada, J., Molero, J. M., Moragas, A., Troncoso, A., Monfà, R., & Llor, C. (2021). Clinical effectiveness and bacteriological eradication of three different Short-COurse antibiotic regimens and single-dose fosfomycin for uncomplicated lower Urinary Tract infections in adult women (SCOUT study): study protocol for a

randomised clinical trial. BMJ Open, 11(11), e055898. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055898
30) Ferry, S. A., Holm, S. E., Stenlund, H., Lundholm, R., & Monsen, T. J. (2007). Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: The LUTIW project. Scandinavian Journal of Primary Health Care, 25(1), 49–57. https://doi.org/10.1080/02813430601183074
31) Pinart, M., Kranz, J., Jensen, K., Proctor, T., Naber, K., Kunath, F., Wagenlehner, F., & Schmidt, S. (2017). Optimal dosage and duration of pivmecillinam treatment for uncomplicated lower urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases, 58, 96–109. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.03.012
32) Jansåker, F., Thønnings, S., Hertz, F. B., Kallemose, T., Værnet, J., Bjerrum, L., Benfield, T., Frimodt-Møller, N., & Knudsen, J. D. (2019). Three versus five days of pivmecillinam for community-acquired uncomplicated lower urinary tract infection: A randomised, double-blind, placebo-controlled superiority trial. EClinicalMedicine, 12, 62–69. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.06.009
33) Jansaker, F., Frimodt-Moller, N., Sjogren, I., & Dahl Knudsen, J. (2013). Clinical and bacteriological effects of pivmecillinam for ESBL-producing Escherichia coli or Klebsiella pneumoniae in urinary tract infections. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 69(3), 769–772. https://doi.org/10.1093/jac/dkt404
34) Bollestad, M., Grude, N., Solhaug, S., Raffelsberger, N., Handal, N., Nilsen, H. J. S., Romstad, M. R., Emmert, A., Tveten, Y., Søraas, A., Jenum, P. A., Jenum, S., Møller-Stray, J., Weme, E. T., Lindbaek, M., & Simonsen, G. S. (2018). Clinical and bacteriological efficacy of pivmecillinam treatment for uncomplicated urinary tract infections caused by ESBL-producing Escherichia coli: a prospective, multicentre, observational cohort study. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 73(9), 2503–2509. https://doi.org/10.1093/jac/dky230
35) Syre, H., Hetland, M. A. K., Bernhoff, E., Bollestad, M., Grude, N., Simonsen, G. S., & Löhr, I. H. (2020). Microbial risk factors for treatment failure of pivmecillinam in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing Escherichia coli. APMIS, 128(3), 232–241. https://doi.org/10.1111/apm.13013
36) Sadler, S., Holmes, M., Ren, S., Holden, S., Jha, S., & Thokala, P. (2017). Cost-effectiveness of antibiotic treatment of uncomplicated urinary tract infection in women: a comparison of four antibiotics. BJGP Open, 1(3), bjgpopen17X101097. https://doi.org/10.3399/bjgpopen17x101097
37) Lodise, T. P., Henriksen, A. S., Hadley, T., & Patel, N. (2021). US-Focused Conceptual Health Care Decision-Analytic Models Examining the Value of Pivmecillinam Relative to Current Standard-of-Care Agents Among Adult Patients With Uncomplicated Urinary Tract Infections due to Enterobacterales. Open Forum Infectious Diseases, 8(10). https://doi.org/10.1093/ofid/ofab380
38) Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, et al. The ARESC study: An International Survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. International Journal of Antimicrobial Agents. 2009;34(5):407–13. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.04.012
39) Neuzillet Y, Naber KG, Schito G, Gualco L, Botto H. French results of the ARESC study: Clinical aspects and epidemiology of antimicrobial resistance in female patients with cystitis. implications for empiric therapy. Médecine et Maladies Infectieuses. 2012;42(2):66–75. https://doi.org/10.1016/j.medmal.2011.07.005
40) Perraudin, D. (z.d.). Home. BCFI. Geraadpleegd 2021. https://www.bcfi.be/nl/
41) Knottnerus B, Geerlings S, van Charante E, ter Riet G. Toward a simple diagnostic index for acute uncomplicated urinary tract infections. Ann Fam Med 2013;11:442-50

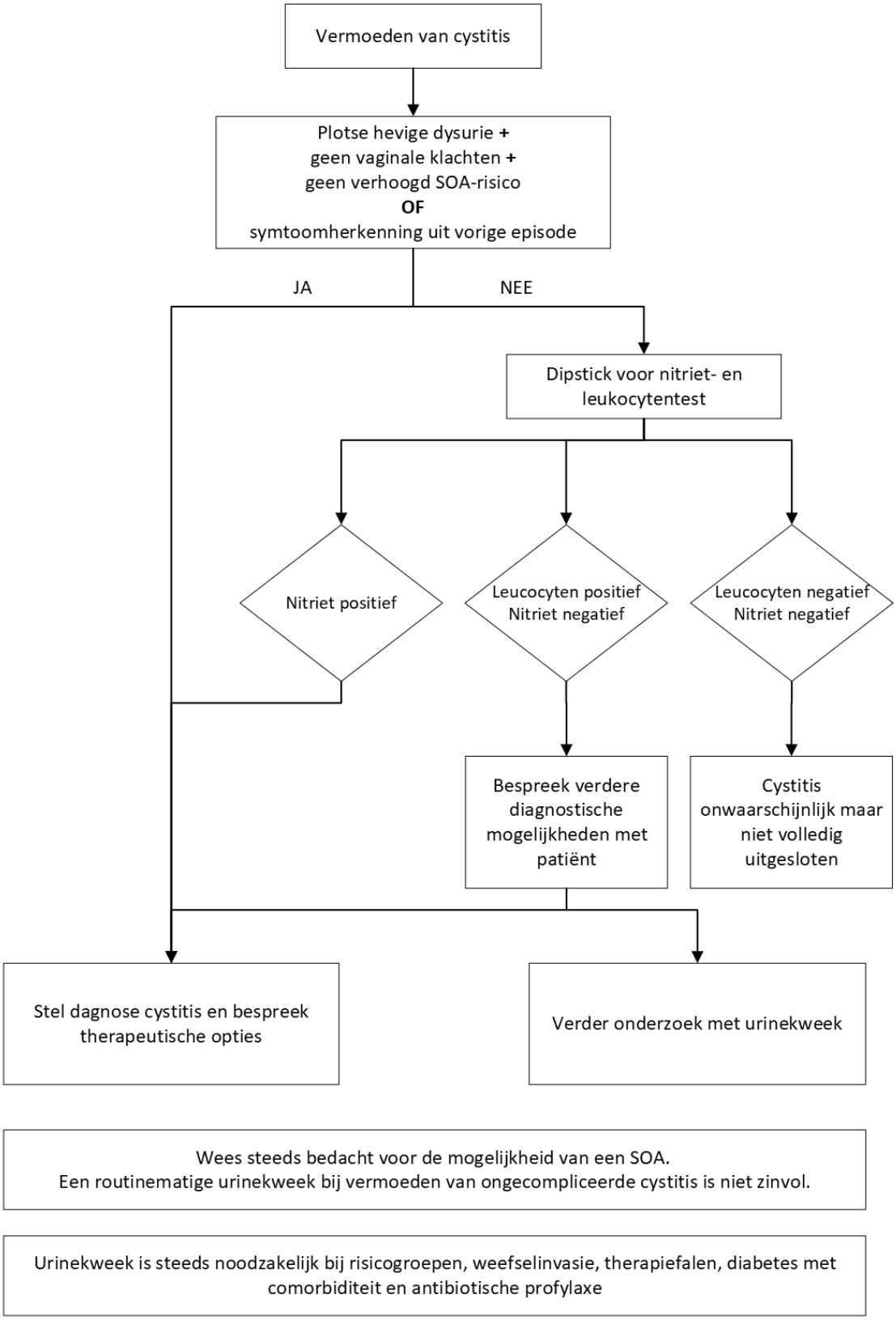
42) Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, et al. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? JAMA 2002;287(20):2701-10.
43) Devillé WL, Yzermans JC, van Duijn NP, et al. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. BMC Urol 2004;4:4.
44) Little P, Turner S, Rumsby K, et al. Developing clinical rules to predict urinary tract infection in primary care settings: sensitivity and specificity of near patient tests (dipsticks) and clinical scores. Br J Gen Pract 2006;56(529):606-12.
45) Stamm WE. Quantitative urine cultures revisited. Eur J Clin Microbiol 1984;3(4):279-81.
46) Fünfstück RC, Kunin M (ed). Urinary Tract Infections: Detection, Prevention, and Management. Infection 1998;26(3):183.
47) Winkens RA, Leffers P, Trienekens TA, Stobberingh EE. The validity of urine examination for urinary tract infections in daily practice. Fam Pract 1995;12(3):290-3.
48) Heytens S, Boelens J, Claeys G, DeSutter A, Christiaens T. Uropathogen distribution and antimicrobial susceptibility in uncomplicated cystitis in Belgium, a high antibiotics prescribing country: 20-year surveillance. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017 Jan;36(1):105-113. doi: 10.1007/s10096-016-2776-8. Epub 2016 Sep 17. PMID: 27639858.
49) Ranji SR, Steinman MA, Shojania KG, Gonzalis R. Interventions to reduce unnecessary antibiotic prescribing: a systematic review and quantitative analysis. Medical care 2008;46:847-62
50) Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. The Cochrane database of systematic reviews 2005:Cd003539
51) Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, Gould IM, Ramsay CR, Michie S. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Feb 9;2(2):CD003543. doi: 10.1002/14651858.CD003543.pub4. PMID: 28178770; PMCID: PMC6464541.
52) Minne B. Factoren van invloed op het antibiotica voorschrijfgedrag van huisartsen bij volwassenen en bejaarden. MASTERPROEF voorgedragen in het kader van de opleiding tot arts, Universiteit Gent 2017-2018.

8. Bijlagen

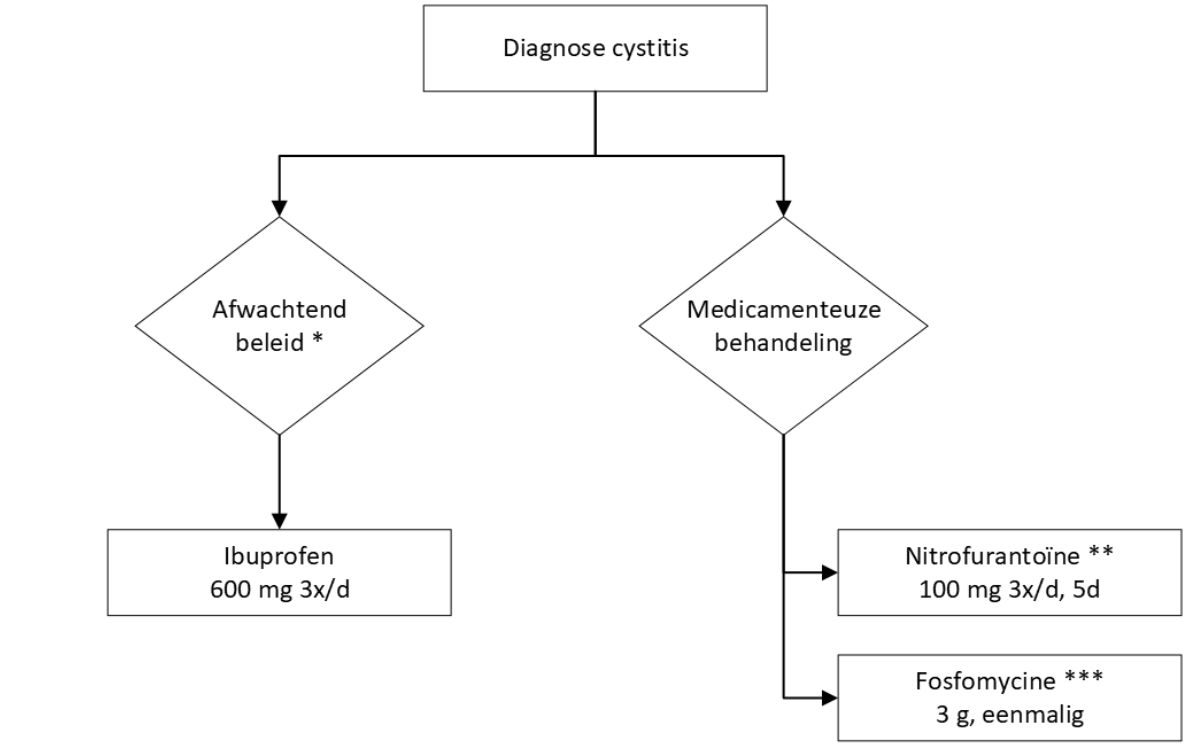
Bijlage 1: PowerPointpresentatie voor educatie collega’s

Zie apart document bijlage mail.

Bijlage 2: Stroomdiagram Technisch onderzoek



Bijlage 3: stroomdiagram Behandeling



* Niet aan te raden wegens significant langere symptoomduur en hoger risico pyronefritis

** Bij risicopopulatie + diabetici 7 dagen behandeling

*** Tweedekeuze behandeling, iets lagere genezingpercentage

In geval van **nierinsufficiëntie** (eGFR < 30): behandeling met fluoroquinolones

Bijlage 4: Persoonlijke reflectie Michiel Vercruysse

Ik vond het een heel leuke en interessante thesis. Het onderwerp, namelijk urineweginfecties is een frequente diagnose in de huisartsenpraktijk. Het is dus heel belangrijk dat het beleid bij dit probleem optimaal wordt toegepast, zowel voor de aanvraag van technisch onderzoek als bij het voorschrijven van antibiotica. Antibiotica resistentie wordt een steeds groter probleem, hierdoor is het uitermate belangrijk dat zowel het type antibiotica als de duur van de antibiotica therapie correct worden toegepast. Ook het overbodig/foutief aanvragen van technisch onderzoek is een groot probleem bij urineweginfecties. Dit zorgt voor een grote extra economische kost voor de maatschappij. Kritisch nadenken blijft één onze belangrijkste taken als huisarts. Omwille van deze verschillende redenen vond ik dit een perfect onderwerp voor een praktijkverbeterproject.

Onze interventie zorgde voor een duidelijke verbetering in het beleid bij urineweginfecties. Ik vond het leuk om te zien dat wij door een interventie een duidelijke verbetering in het 'evidence based' werken konden veroorzaken op kleine schaal. Ik hoop echter dat er steeds meer interventies zullen gebeuren op grotere schaal, enkel zo kan het probleem van antibioticaresistentie onder controle worden gehouden. Ook voor het onnodig aanvragen van technisch onderzoek zijn er interventies nodig op grotere schaal, gezien het steeds moeilijker zal worden om de gezondheidseconomie te balanceren.

Gedragsverandering is echter steeds moeilijk en gebeurt geleidelijk aan. Dit zorgt ervoor dat er nog steeds ruimte is voor verbetering, voornamelijk bij de aanvraag van dipsticks. Dit is echter niet enkel en alleen de schuld van de arts, maar ook van de patiënt zelf omdat ze verwachten dat dit onderzoek wordt uitgevoerd. Patiënte educatie blijft dus ook hierbij een heel belangrijke topic.

Het was ook heel interessant dat wij een literatuurstudie konden uitvoeren over pivmecillinam, een antibioticum die momenteel als gelijkwaardig behandelingsoptie wordt toegepast in de Scandinavische landen. Er dient echter wel nog extra epidemiologisch onderzoek te worden verricht naar de toepasbaarheid hier in België. Dit kan zeker handig zijn gezien de huidige stockbreuk van furadantine.

De afwisseling tussen de 'hands on' toepassing in de praktijk en het literatuuronderzoek zelf, zorgden ervoor dat het steeds boeiend bleef.

Ik vond het ook een meerwaarde dat ik dit samen kon uitvoeren met mijn collega-HAIO Lore. Hierdoor konden we steeds feedback vragen aan elkaar en discussiëren over dit onderwerp. Wij kregen ook veel ondersteuning van onze promotor Prof. Dr. An De Sutter. Ze gaf steeds snel en goed feedback. Ik wil deze twee mensen dan ook bedanken voor de vlotte samenwerking.

Bijlage 5: Persoonlijke reflectie Lore De Malsche

Ik vond het persoonlijk een heel leuk onderwerp om aan te werken, gezien urineweginfecties toch een veel voorkomend probleem zijn in de huisartsenpraktijk. Het was gevarieerd werken, omdat we zowel een literatuurstudie over technische onderzoeken en behandeling, als een literatuurstudie over een “nieuw” antibioticum konden doen in combinatie met een praktijk verbeterproject. Na dit project kunnen we concluderen dat onze interventie in de praktijk weldegelijk gewerkt heeft en het is leuk om op te merken dat een kleinschalig project als dit toch een succes kent. Nu is het enkel afwachten of dit in de toekomst zal kunnen worden volgehouden.

Het was niet makkelijk om ervaren artsen hun denkwijze en gewoontes bij aanvragen van technische onderzoeken te veranderen en hun beleid aan te passen, maar ik ben blij dat de artsen in de huisartsenpraktijk Vincentius hier toch voor open stonden ondanks het tijdsgebrek.

Ik kijk dan ook met trots terug op dit project! Ik zou hierbij graag ook nog mijn collega-HAIO Michiel Vercruysse willen bedanken voor de samenwerking en Prof. Dr. An De Sutter voor de snelle feedback en goede tips.

Bijlage 6: Taakverdeling

Abstract:

- Michiel

1. Inleiding:

- Michiel

2. Methode:

- Michiel: Technisch onderzoek en behandeling en kwaliteitsbevorderende interventies, praktijkverbeterproject, deel dataverzameling Nieuw Gent
- Lore: Pivmecillinam, praktijkverbeterproject: PDCA, design en algemeen opzet, setting, inclussie-en exculssie criteria, interventie, deel dataverzameling Sint-Niklaas.

3. Literatuurstudie

- Michiel: Technische onderzoeken, behandeling, kwaliteitsverbeterende interventies m.b.t. antibiotica voorschrijfgedrag in de huisartsenpraktijk
- Lore: Begrippen, epidemiologie, etiologie/pathogenese, pivmecillinam/selexid

4. resultaten

- Michiel: Statistisch onderzoek met bijkomende grafieken en uitschrijven resultaten voor technisch onderzoek en behandeling

5. Discussie

- Michiel: In volzinnen uitgeschreven en verder aangevuld.
- Lore: Discussie in puntjes uitgeschreven die er zeker in moesten vermeld staan. Discussie over pivmecillinam

6. Besluit

- Michiel en Lore

7. Referenties

- Michiel en Lore voor respectievelijke onderwerpen, op punt gesteld door Lore.

8. Bijlagen: Interventie:

- Michiel: Bijlage 1, 2, 3: PowerPointpresentatie en flowcharts gemaakt als interventie
- Lore: Bijlage 7, 8: Opstellen protocol en aanvraag ethisch comité

Bijlage 7: Goedgekeurd protocol

Protocol: Praktijkverbeterproject Michiel Vercruysse en Lore De Malsche

Titel:

Is het mogelijk om via onze interventie (stroomdiagram technische onderzoeken en stroomdiagram behandeling) de aanvraag van technische onderzoeken en het beleid bij urineweginfecties te optimaliseren conform de laatste richtlijnen.

Onderzoekers:

Lore De Malsche

Michiel Vercruysse

Plaats van uitvoering:

Lore: Huisartsenpraktijk Vincentius, Sint-Vincentiusstraat 28, 9100 Sint-Niklaas

Michiel: wijkgezondheidscentrum Nieuw Gent Rerum Novarumplein 182, 9000 Gent

Tijdsduur:

We gaan over een periode van 6 maanden (01/05/2021 – 31/10/2021) onderzoeken welke antibiotica er is voorgeschreven bij een ongecompliceerde urineweginfectie bij 18-65 jarigen. We zullen ook nagaan welke technische onderzoeken er zijn aangevraagd. In april 2022 gaan we een interventie invoeren in de twee huisartspraktijken die hierboven vermeld staan. Vanaf 1 mei 2022 gaan we terug 6 maanden observeren welke antibiotica er nu wordt voorgeschreven bij urineweginfecties en welke technische onderzoeken er worden aangevraagd. Daarna bekijken we of onze interventie effect heeft gehad op het voorschrijfgedrag van de artsen in de huisartspraktijken. Alsook naar het correct aanvragen van technische onderzoeken.

01/05/2021 – 31/10/2021: retrospectief onderzoek

April 2022: interventie

01/05/2022 – 31/10/2022: observationeel onderzoek

Soort onderzoek:

In principe is het een gecontroleerd interventioneel onderzoek, waarbij we als interventie de artsen in de twee huisartspraktijken een bijscholing geven over de huidige richtlijnen van antibioticagebruik en aanvraag van technische onderzoeken. Daarbij geven we hen ook stroomdiagrammen mee.

We gebruiken als controle de gegevens van 6 maanden in het voorbije jaar. Na de interventie gaan we opnieuw 6 maanden gegevens verzamelen. We vergelijken dus het voorschrijfgedrag en aanvraag van technisch onderzoek voor en na de interventie.

Opdrachtgever:

Faculteit Geneeskunde Universiteit Gent

Proefpersonen:

De proefpersonen in onze studie zijn de huisartsen in de twee huisartspraktijken. We gaan hun voorschrijfgedrag bij urineweginfecties en hun aanvragen voor aanvullend technisch onderzoek nagaan en proberen dit te verbeteren aan de hand van een interventie conform de huidige richtlijnen. De onderzoeksgegevens zullen op een anonieme manier bekomen worden via een statistische zoekfunctie in het elektronisch patiëntendossier. Met de zoekcriteria ‘urineweginfectie’ en de leeftijd ’18-65’ jaar, kunnen we anoniem, zonder de namen van de patiënten te zien, onze onderzoeksgegevens opvragen.

Situering van het onderzoek:

Het doel van ons praktijkverbeterproject is het voorschrijfgedrag en de aanvraag van technische onderzoeken van huisartsen te verbeteren – namelijk meer conform de huidige richtlijnen . In deze masterproef gaat het specifiek om het antibioticavoorschrijfgedrag bij urineweginfecties en wanneer er extra technisch onderzoek noodzakelijk is en welke technische onderzoeken er dan precies moeten worden aangevraagd.

Onze uitkomstmaat is het verschil in voorschrijfgedrag (antibiotica/technische onderzoeken) voor en na de interventie. Indien effectief zal deze interventie niet alleen de kwaliteit van voorschrijven in de praktijk verbeteren maar ook een effectieve methodologie bieden voor andere praktijkverbeterende initiatieven in eigen of andere praktijken.

Bijlage 8: Gunstig advies Ethisch Comité

Afz.: Commissie voor Medische Ethiek

Prof. Dr. An De Sutter
Huisartsengeneeskunde - HAG
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-11423	NVT	29/12/2021	1/3

Betreft : Advies voor monocentrische studie met als titel:

"titel: Praktijkverbeterproject: Is het mogelijk om via onze interventie (stroomdiagram technische onderzoeken en stroom diagram behandeling) de aanvraag van technische onderzoeken - MaNaMa Michiel Vercruysse"

B.U.N.: B6702021001230

* Adviesaanvraagformulier versie 1 dd. 24/11/2021
* Begeleidende brief dd. 29/11/2021
* Protocol versie ontv. dd. 30/11/2021
* Patiënteninformatie- en toestemmingsformulier versie 1 dd. 29/11/2021
* Diverse: versie ontv. dd. 30/11/2021
  Stroomdiagram technische onderzoeken
  stroomdiagram behandeling

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 28/12/2021 . INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART VOOR 28/12/2022, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT TERUG INGEDIEND WORDEN.
Vooraleer het onderzoek te starten dient contact te worden genomen met HIRUZ CTU (09/332 05 00).

THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE.A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 28/12/2021. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 28/12/2022, 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).

° *Het Ethisch Comité werkt volgens 'ICH Good Clinical Practice' - regels*
° *Het Ethisch Comité beklemtoont dat een gunstig advies niet betekent dat het Comité de verantwoordelijkheid voor het onderzoek op zich neemt. Bovendien dient U er over te waken dat Uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.*
° *In het kader van 'Good Clinical Practice' moet de mogelijkheid bestaan dat het farmaceutisch bedrijf en de autoriteiten inzage krijgen van de originele data. In dit verband dienen de onderzoekers erover te waken dat dit gebeurt zonder schending van de privacy van de proefpersonen.*
° *Het Ethisch Comité benadrukt dat het de promotor is die garant dient te staan voor de conformiteit van de anderstalige informatie- en toestemmingsformulieren met de nederlandstalige documenten.*
° *Geen enkele onderzoeker betrokken bij deze studie is lid van het Ethisch Comité.*
° *Alle effectieve leden van het Ethisch Comité, of hun plaatsvervangers,hebben dit project beoordeeld. (De ledenlijst is bijgevoegd)*
° *The Ethics Committee is organized and operates according to the 'ICH Good Clinical Practice' rules.*

ALGEMENE DIRECTIE
Commissie voor Medische Ethiek

VOORZITTER:
Prof.dr. P. Deron

SECRETARIS
Prof.dr. R. Peleman

INGANG 75
ROUTE 7522

UZ GENT
UNIVERSITEIT GENT

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

° *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 effective members of the Ethics Committee, or their representatieves, 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 op 28/12/2021

Voorzitter: Prof. dr. P. Deron
Secretaris: Prof. Dr. R. Peleman

Effectief lid	plaatsvervangend lid
Dr. G. VAN LANCKER (UZG – klinisch farmacoloog, ♀)	Prof. Dr. S. ROTTEY (UZG – klinisch farmacoloog, ♀)
Prof.dr. D. DE BACQUER (UG - statisticus, ♂)	Prof. dr. P. COOREVITS (UG - statisticus, ♂)
Dr. J. VAN ELSEN (huisarts, ♂)	Dr. M. COSYNS (huisarts, ♂)
Prof. dr. K. DE GROOTE (UZG – kindercardioloog, ♀)	Prof.dr. P. SCHELSTRAETE (UZG – kinderpneumoloog/infectioloog, ♀)
Prof.dr. W. NOTEBAERT (UG – psycholoog, ♂)	Mr. W. SCHRAUWEN (UZG – psycholoog, ♂)
Mevr. M. FOUQUET (UZG – verpleegkundige, ♀)	Mevr. I. VLERICK (UZG – verpleegkundige, ♀)
Dhr. C. DEMEESTERE (UZG – verpleegkundige, lic. Medisch sociale wetenschappen, ♂)	Dhr. G. DE SMET (UZG – verpleegkundige, - lic. Medisch sociale wetenschappen ♂)
Mevr. K. KINT (UZG – apotheker, ♀)	Mevr. L. HUYS (UZG – apotheker, ♀)
Dhr. B. VANDERHAEGEN (UZG - moraaltheoloog, ♂)	Prof.dr. S. STERCKX (UG - moraalfilosoof, ♀)
Prof.dr. mr. T. BALTHAZAR (UG - jurist, ♂)	Prof. Dr. T. GOFFIN (UG - jurist, ♂)
Mevr. C. VANCAENEGHEM (patiëntvertegenwoordiger, ♀)	Mevr. S. DE GROOTE (patiëntvertegenwoordiger, ♀)
Prof. dr. P. DERON (UZG – chirurg, ♂)	Prof.dr. W. CEELEN (UZG – chirurg, ♂)
Prof. dr. R. PELEMAN (UZG - internist/pneumoloog, ♂)	Prof.dr. H. VERSTRAELEN (UZG – Vulva-arts, ♂)
Prof.dr. J. DECRUYENAERE (UZG – internist/intensivist, ♂)	Dr. N. PETERS (UZG – fertiliteitsarts, ♀)
Prof.dr. R. RUBENS (UZG – internist/endocrinoloog, ♂)	Prof.dr. W. VAN BIESEN (UZG – nefroloog, ♂)
Prof.dr. M. De MUYNCK (UZG – arts fysische geneeskunde en revalidatie, ♀)	Dr. S. JANSSENS (UZG – geneticus, ♀)
Prof. dr. K. DHONDT (UZG – (kinder)psychiater, ♀)	Dr. L. GOOSSENS (UZG – neonatoloog, ♀)

De beoordeling gebeurt door de effectieve leden. Indien een effectief lid niet kan beoordelen, gebeurt de beoordeling door zijn/haar plaatsvervangend lid.

Leden van de commissie die actief betrokken zijn bij een onderzoeksprotocol, werden d'office uitgesloten van beoordeling.