‘Urineweginfecties bij kinderen’
Adaptatie van de DUODECIM-richtlijn

Ilse Van Genechten en Kato Van Look, KU Leuven

Promotor: Prof. Dr. Jan Verbakel, KU Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2021 – 2024]

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

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

Abstract

Inleiding Urineweginfecties zijn een frequent voorkomende pathologie in de huisartsenpraktijk. Bij kinderen is de diagnosestelling moeilijker door een atypische presentatie. Gezien het risico op ernstiger verloop, met hospitalisaties of langdurige complicaties, is het van belang om huisartsen een leidraad te bieden voor het herkennen, diagnosticeren en opvolgen van kinderen met urineweginfecties.

Methode Voor de adaptatie van de DOUDECIM-richtlijn werd de literatuur eerst gescreend en beoordeeld. Tijdens de adaptatiefase werd een eerste versie van aanbevelingen opgesteld, nadien werden tijdens de implementatiefase de aanbevelingen beoordeeld door een expertenpanel en aangepast aan de Belgische zorgcontext.

Resultaten De NICE- en AAP-richtlijn werden geselecteerd om de huidige aanbevelingen rond 4 klinische vragen aan te passen.

1: "Welke klinische tekens en symptomen kunnen bij kinderen een urineweginfectie aantonen of uitsluiten?" Het is aanbevolen om bij kinderen met koorts ≥38°C zonder focus binnen 24 uur een urinestaal af te nemen. Overige mogelijke symptomen van een urineweginfectie verschillen per leeftijdscategorie: <3 maanden, >3 maanden en preverbaal, >3 maanden en verbaal. Na overleg met het experten panel werd besloten om de schematische voorstelling van symptomen die het meest en minst voorkomend zijn over te nemen.

2: "Welke sampling-methoden geven een betrouwbaar urinestaal?" Clean catch is de eerste keuze voor het afnemen van een betrouwbaar urinestaal. Indien dit niet mogelijks is, is het aanbevolen om andere niet-invasieve methoden zoals urine collectie zakjes of collectie pads te gebruiken als screening. Bij aangetoonde pyurie is het aanbevolen invasieve methoden zoals eenmalige blaassondage of suprapubisch aspiratie te overwegen om de diagnose te bevestigen.

3: "Welke verdere investigaties zijn nodig bij kinderen met een urineweginfectie?" Echografie wordt aangeraden tijdens een episode bij alle kinderen met een atypische infectie, binnen de 6 weken bij een urineweginfectie bij een kind jonger dan 6 maanden of bij een kind ouder dan 6 maanden met wederkerende infecties. Verwijzing naar een pediater is noodzakelijk indien echografie afwijkend is of wanneer echografie normaal is bij een kind jonger dan 3 jaar met een atypische infectie of bij een kind met een wederkerende infectie.

4: "Welke medicamenteuze behandelingen krijgen de voorkeur bij het behandelen van een bevestigde urineweginfectie bij kinderen?" Therapie dient te worden aangepast aan cultuur en antibiogram. Kinderen onder de leeftijd van 3 maanden of oudere kinderen die ernstige veralgemeende symptomen hebben of orale therapie niet verdragen dienen te worden verwezen naar het ziekenhuis. Voor cystitis wordt behandeling met trimethoprim of nitrofurantoïne aanbevolen. Voor de behandeling van nierinfecties worden cefalosporines of amoxicilline-clavulaanzuur in een gerichte setting aanbevolen indien perorale behandeling kan. Parenterale behandeling bestaat uit cefalosporines.

Discussie De DUODECIM-richtlijn 'Urinary tract infection in a child' werd geactualiseerd en aangepast aan de Belgische zorgcontext. Ondanks beperkte ervaring van de onderzoekers in richtlijnadaptatie, werd de procedure gestructureerd doorlopen. De consensusprocedure bood inzicht in de praktische toepasbaarheid van de aanbevelingen en benadrukte de noodzaak van verder onderzoek op specifieke gebieden. Het geheel van aanbevelingen biedt een waardevol instrument voor de behandeling van urineweginfecties bij kinderen in de Belgische zorgcontext.

Lijst van afkortingen

AAP	American Academy of Pediatrics
ACR	American College of Radiology
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
BAPCOC	Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk
DMSA	Technetium-99m dimercaptosuccinic acid (DMSA) study
EAU	European Association of Urology
MCUG	micturating cystourethrography
MeSH	Medical Subject Headings
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
PIPOH	patiëntenpopulatie (P), interventies (I), beoogde doelgroep van de richtlijn (P), uitkomsten (O), zorgcontext (H)
RCT	Randomised controlled trial
SPA	Suprapubische aspiratie
SR	Systematic review
UWI	Urineweginfectie(s)
VUR	Vesico-urethrale reflux

Inhoudsopgave

Abstract 3

Lijst van afkortingen 4

Inhoudsopgave 5

1 Inleiding 7

2 Methodologie 8

3 Screeningsfase 9

3.1 Klinische vragen en PIPOH -elementen 9

3.2 Systematische literatuurstudie 10

3.3 Screening gevonden richtlijnen 10

3.4 Waardering gevonden richtlijnen 11

3.4.1 Evaluatie van de richtlijnen volgens AGREE II 11

3.4.2 Inventarisering inhoud van de aanbevelingen 11

3.4.3 Waardering aanbevelingen op samenhang 11

3.4.4 Waardering van de aanbevelingen op courantheid 13

3.4.5 Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid 14

3.5 Selectie van DUODECIM-aanbevelingen voor aanpassing 14

3.5.1 Klinische vraag 1: Welke klinische tekens en symptomen kunnen bij kinderen een urineweginfectie aantonen of uitsluiten? 14

3.5.2 Klinische vraag 2: Welke sampling-methoden geven een betrouwbaar urinestaal? 15

3.5.3 Klinische vraag 3: Welke medicamenteuze behandelingen krijgen de voorkeur bij het behandelen van bevestigde urineweginfectie bij kinderen? 17

3.5.4 Klinische vraag 4: Welke medicamenteuze behandelingen krijgen de voorkeur bij het behandelen van bevestigde urineweginfectie bij kinderen? 19

4 Adaptatiefase 22

4.1 Eerste versie van de aanbevelingen 22

4.1.1 Klinische vraag 1: Welke klinische tekens en symptomen kunnen bij kinderen een urineweginfectie aantonen of uitsluiten? 22

4.1.2 Klinische vraag 2: Welke sampling-methoden geven een betrouwbaar urinestaal? 24

4.1.3 Klinische vraag 3: Welke verdere investigaties zijn nodig bij kinderen met een urineweginfectie? 28
4.1.4 Klinische vraag 4: Welke medicamenteuze behandelingen krijgen de voorkeur bij het behandelen van bevestigde urineweginfectie bij kinderen? 30
5 Implementatiefase 35
5.1 Consensusprocedure 35
5.1.1 Leden van het expertenpanel 35
5.1.2 Verloop consensusprocedure 35
5.1.3 Klinische vraag 1: Welke klinische tekens en symptomen kunnen bij kinderen een urineweginfectie aantonen of uitsluiten? 35
5.1.4 Klinische vraag 2: Welke sampling-methoden geven een betrouwbaar urinestaal? 36
5.1.5 Klinische vraag 3: Welke verdere investigaties zijn nodig bij kinderen met een urineweginfectie? 38
5.1.6 Klinische vraag 4: Welke medicamenteuze behandelingen krijgen de voorkeur bij het behandelen van bevestigde urineweginfectie bij kinderen? 39
6 Discussie 41
7 Conclusie 43
Planning voor update 43
Belangenvermenging 43
Dankwoord 43
Bibliografie 44
Appendix 46
Appendix 1: goedkeuring ethisch comité 46
Appendix 2: MATRIX AGREE-II instrument 47
Appendix 3: Aanbevelingen 48

1 Inleiding

Huisartsen komen in de praktijk meermaals per dag in contact met zieke kinderen. Bij het behandelen van kinderen met koorts is het steeds belangrijk om in het achterhoofd het diagnostisch landschap zo breed mogelijk te houden. Zeker wanneer er geen duidelijke focus wordt gevonden na anamnese en klinisch onderzoek is het belangrijk om te denken aan een mogelijke urineweginfectie (UWI).

UWI zijn een veel voorkomend probleem in alle lagen van de bevolking. Bij kinderen onder de 2 jaar bedroeg de incidentie van cystitis in 2020 in de Belgische huisartsenpraktijk 5/1000 bij jongens en 9/1000 bij meisjes (1). De incidentie van pyelonefritis bedroeg in deze categorie 5/1000. Bij meisjes tussen 2 en 4 jaar waren er 40/1000 cystitis episodes en 5.5/1000 pyelonefritis episodes. Bij jongens tussen 2 en 4 jaar waren er 5/1000 cystitis episodes en 1/1000 pyelonefritis episodes.

UWI bij kinderen kunnen ernstig zijn met hospitalisatie of lange termijn complicaties zoals nierschade tot gevolg (2,3). Daarom is het stellen van een goede en snelle diagnose van groot belang. In de huisartsenpraktijk is het echter niet makkelijk om dit correct te doen. Hiervoor is een urinestaal noodzakelijk, wat op jonge leeftijd niet makkelijk te bekomen is en de symptomen en klinische presentatie zijn weinig specifiek (2–4).

UWI worden veroorzaakt door bacteriën, bij kinderen meestal door E. Coli gevolgd door S. Saprophyticus (4–6). In België is de aanbeveling om urineweginfecties te behandelen met nitrofurantoïne (7) als eerste keuze en bij een pyelonefritis is de aanbeveling een doorverwijzing naar de 2^{e} lijn (7). Echter momenteel wordt er in België nog vaak breedspectrumantibiotica (zoals bv. amoxicilline-clavulaanzuur) voorgeschreven voor een cystitis bij kinderen zonder afname van adequate cultuur en een gevoelig antibiogram (1). Een mogelijke oorzaak hiervan is de tijdsintensieve en relatief dure magistrale bereiding van nitrofurantoïne suspensie.

In België is via EBPnet voor alle huisartsen de DUODECIM-richtlijn ‘Urinary tract infection in a child’ beschikbaar. Via de evidencelinker wordt deze rechtstreeks toegankelijk via de software-pakketten van de huisarts. Deze richtlijn is niet aangepast aan de Belgische eerstelijnszorg. Zo wordt het uitvoeren van een blaaspunctie aanbevolen als diagnosetool en verschillen de aanbevelingen rond behandeling met deze uit BAPCOC.

Het doel van deze thesis is dan ook om de aanbevelingen uit de richtlijn van DUODECIM te evalueren en zo nodig aan te passen door middel van de meest recente wetenschappelijke evidentie en de Belgische zorgcontext.

2 Methodologie

Binnen het bestek van deze masterproef wordt de DUODECIM-richtlijn met betrekking tot 'urineweginfectie bij kinderen' herzien en aangepast naar Belgische zorgcontext. De adaptatie van een DUODECIM-richtlijn gebeurt steeds volgens een vooropgestelde procedure beschreven in het handboek 'Adaptatie DUODECIM Richtlijnen' (8). Dit handboek voor HAIO's is gebaseerd op "Adapte Manual and Resource Kit", een internationaal instrument voor adaptatie van richtlijnen (9).

Het proces van de adaptatie van een richtlijn verloopt in drie fasen. De eerste fase is de screeningsfase. Er wordt gestart vanuit het onderwerp van de aan te passen DUODECIM-richtlijn. Rond dit topic worden enkele relevante klinische vragen gedefinieerd, waarop we een antwoord willen in de adaptatie. Nadien wordt een systematische zoektocht uitgevoerd naar de relevante richtlijnen en Belgische EBM informatie. De geselecteerde richtlijnen worden eerst gescreend en nadien beoordeeld met de hulp van de AGREE-tool (10). Na de beoordeling worden de aanbevelingen uit de verschillende richtlijnen geïnventariseerd en wordt beslist welke aanbevelingen uit de DUODECIM-richtlijn aangepast moeten worden.

De tweede fase is de adaptatiefase. Binnen deze fase worden de aanbevelingen uit de DUODECIM-richtlijn vergeleken met de aanbevelingen uit de geselecteerde richtlijnen. Een eerste versie van de aangepaste richtlijn wordt opgesteld, hierbij krijgt elke aanbeveling een mate van evidentie volgens de GRADE beoordeling (11,12).

De derde fase is de implementatiefase, waarbij de eerste versie van de richtlijn wordt voorgelegd aan een expertenpanel. Dat expertenpanel bestaat uit de beoogde eindgebruikers en inhoudelijke experts. Er wordt een consensus over de nieuwe aanbevelingen bekomen en deze worden eveneens aangepast aan de Belgische zorgcontext.

3 Screeningsfase

3.1 Klinische vragen en PIPOH -elementen

Na het doornemen van de DUODECIM-richtlijn 'urineweginfecties bij kinderen' werden 4 klinische vragen geformuleerd met behulp van de PIPOH-elementen: patiëntenpopulatie (P), interventies (I), beoogde doelgroep van de richtlijn (P), uitkomsten (O), zorgcontext (H).

Hieronder vindt u een overzicht van de verschillende klinische vragen:

1. Klinische vraag: Welke klinische tekens en symptomen kunnen bij kinderen een urineweginfectie aantonen of uitsluiten?
   - P kinderen tussen 0 en 18 jaar.
   - I aanwezigheid van koorts, dysurie, frequency, urgency, ruikende of gekleurde urine, buikpijn, …
   - P Huisarts
   - O aantonende en uitsluitende kracht
   - H Eerstelijnszorg in België

2. Klinische vraag: Welke sampling-methoden geven een betrouwbaar urinestaal?
   - P kinderen tussen 0 en 18 jaar.
   - I Verschillende sampling-methoden: clean cath, urinezakje, blaassondage, blaaspunctie, urine collectie kussen
   - P Huisarts
   - O Diagnostische accuraatheid sample
   - H Eerstelijnszorg in België

3. Klinische vraag: Welke verdere investigaties zijn nodig bij kinderen met een urineweginfectie?
   - P kinderen tussen 0 en 18 jaar.
   - I echografie, mictiecystogram, CT-scan
   - P Huisarts
   - O onderliggende anatomische afwijkingen, diagnose van complicaties
   - H Eerstelijnszorg in België

4. Welke medicamenteuze behandelingen krijgen de voorkeur bij het behandelen van een bevestigde urineweginfectie bij kinderen?
   - P kinderen tussen 0 en 18 jaar.
   - I nitrofurantoïne, trimethoprim, fosfomycine, cefuroxim, ciprofloxacine, levofloxacine, amoxicilline-clavulaanzuur, co-trimoxazol
   - P Huisarts
   - O Resolutie UWI symptomen
   - H Eerstelijnszorg in België

Wij besloten de klinische vragen te verdelen, maar wel een gemeenschappelijke paper te schrijven. Kato Van Look werkte de eerste twee klinische vragen rond het thema 'diagnose' uit en Ilse Van Genechten de laatste twee klinische vragen rond het thema 'beleid'.

3.2 Systematische literatuurstudie

Er werd een systematische literatuurstudie uitgevoerd voor bovenstaande klinische vragen. Deze studie gebeurde door 2 onderzoekers onafhankelijk om kwalitatieve richtlijnen te identificeren waarop aanbevelingen konden worden gebaseerd.

Er werd gebruikgemaakt van de volgende Medical Subject Headings (MeSH) termen, 'Urinary tract infection' en 'Children'. De gebruikte inclusiecriteria waren: type publicatie (guideline), Taal (Engels en Nederlands), beschikbaarheid publicatie en beantwoording op klinische vragen. De exclusiecriteria waren: type publicatie (geen guideline), Taal (andere taal dan Engels en Nederlands), onbeschikbaarheid publicatie, geen vermelding MeSH term 'children' in titel of abstract'.

Een samenvatting wordt weergegeven in onderstaande tabel:

Geconsulteerde databank	Zoektermen	Aantal hits
G-I-N	Urinary tract infections	17
	Urinary tract infections in children	0
Evidence.nhs.uk	Urinary tract infections in children	3371
Trip Database	P: children, I: urinary tract infections, Soort: guideline	8
KCE	Urineweginfecties	0
HGR-CSS	Urineweginfecties kinderen	5
	Urineweginfecties	8
Minerva	Urineweginfecties EN Kinderen	4
Bcfi	Urineweginfecties	1
FOD Volksgezondheid	Urineweginfecties	0
Snowballing		2

Tabel 1: resultaten systematische literatuurstudie

3.3 Screening gevonden richtlijnen

Op bovenstaande gevonden richtlijnen werden de inclusie- en exclusiecriteria toegepast en na verwijderen van duplicaten werden de volgende 6 richtlijnen weerhouden voor verdere screening.

1. Urineweginfecties – Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) – Nederland (13)
2. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management – The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – UK (2)
3. Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing – NICE – UK (14)

4. Urinary Tract Infection–Child – American College of Radiology (ACR) - USA (15)
5. Pediatric Urology – European Association of Urology (EAU) - Europa (16)
6. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months – American Academy of Pediatrics (AAP) - USA (3)

3.4 Waardering gevonden richtlijnen

3.4.1 Evaluatie van de richtlijnen volgens AGREE II

Bovenstaande richtlijnen werden door de 2 onderzoekers geëvalueerd aan de hand van Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE II) methode (10). Het AGREE II instrument heeft als doel de methodologische kwaliteit van richtlijnen te beoordelen. De beoordeling gebeurt onafhankelijk om nadien samen tot een consensusscore te komen. De resultaten van deze evaluatie kan worden teruggevonden in appendix 2. Na evaluatie werden de volgende 2 richtlijnen weerhouden om te gebruiken voor de aanpassing van de aanbevelingen van DUODECIM.

1. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management – The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – UK (2)
2. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months – American Academy of Pediatrics (AAP) - USA (3)

3.4.2 Inventarisering inhoud van de aanbevelingen

Tijdens deze fase worden de aanbevelingen per richtlijn geïnventariseerd en bijgehouden in de matrix. Deze matrix geeft een goed overzicht tussen de verschillende aanbevelingen en geeft ook het niveau van bewijskracht en de graad van aanbeveling vermeld in de richtlijn aan. Een beknopte versie van de matrix vindt u ook verder in deze paper in de tabellen 2-5.

3.4.3 Waardering aanbevelingen op samenhang

3.4.3.1 Samenhang: klinische vraag 1

De AAP-richtlijn geeft geen aanbeveling over symptomen van urineweginfecties bij kinderen, NICE doet dit wel.

De NICE-richtlijn geeft een duidelijk overzicht van de gebruikte zoekstrategie. Alle details hierover staan beschreven in een begeleidend document, waar per klinische vraag de zoekstrategie is uitgeschreven (17). Er is een zoekopdracht specifiek rond symptomen van urineweginfecties bij kinderen uitgevoerd. In de methodologie van de richtlijn worden de inclusie- en exclusiecriteria niet duidelijk vermeld. Er is echter wel een begeleidend document waarin alle geëxcludeerde studies worden opgelijst met reden van exclusie (18).

De aanbeveling in verband met symptomen van urineweginfecties wordt onderbouwd door 13 observationele studies. De evidentie van de verschillende studies is overzichtelijk samengevat in een ‘summary of findings’-tabel. Deze tabel geeft een duidelijk beeld van de prevalentie van de

verschillende symptomen, maar het is niet volledig duidelijk hoe de onderzoekers de evidentie hebben geïnterpreteerd en zijn gekomen tot een aanbeveling met onderverdeling in leeftijd.

3.4.3.2 Samenhang: klinische vraag 2

Net zoals NICE beschrijft AAP de zoekstrategie duidelijk in een begeleidend document, het technisch rapport van de richtlijn (19).

AAP maakt gebruik van een algemene zoekstrategie, er werd niet specifiek gezocht naar sampling-methodes. De inclusiecriteria van de verschillende bronnen worden duidelijk vermeld. Over de geselecteerde bronnen voor de klinische vraag rond testing van urine is AAP minder transparant. In het technische rapport kan de geselecteerde evidentie worden teruggevonden, maar deze wordt niet uitvoerig besproken of samengevat in een 'summary-of-findings'-tabel. AAP maakt gebruik van 7 RCT om hun bevindingen te staven en na raadplegen van de bronnen lijken de evidence statements wel consistent te zijn met de achterliggende bronnen.

NICE heeft in tegenstelling tot AAP wel een aparte zoekstrategie per klinische vraag. Voor de diagnose van urineweginfecties via sample heeft NICE 3 verschillende zoekopdrachten uitgevoerd: nauwkeurigheid van testen, kosteneffectiviteit en leukocyten. Deze zoekstrategie wordt uitvoerig beschreven net zoals de aangehaalde evidentie. De gebruikte bronnen zijn echter heterogeen, variërend van systematic review, RCT's tot cohortstudies. Sommige artikels werden opgenomen in een 'summary of findings'-tabel maar niet allemaal waardoor de interpretatie van de onderzoekers niet volledig transparant is. Er is wel een duidelijke evidence statement die overeenkomstig met de achterliggende evidentie.

3.4.3.3 Samenhang: klinische vraag 3

De AAP – richtlijn geeft een algemene zoekstrategie weer voor al zijn klinische vragen in een apart technisch rapport (19). De studies die aangehaald worden voor deze klinische vraag zijn 9 retrospectieve en 4 prospectieve cohortstudies. Er is geen duidelijke weergave van de exclusie/inclusie criteria per studie, maar de exclusiecriteria worden wel vermeld voor alle studies. De evidentie in de verschillende studies komt overeen met de aanbeveling, maar er wordt niet duidelijk beschreven hoe men op basis van de evidentie tot deze aanbeveling is gekomen.

De NICE –richtlijn geeft een specifieke zoekstrategie weer voor deze klinische vraag (17). Er wordt weergegeven welke studies is er voor deze vraag zijn geëxcludeerd en waarom (18). De aanbeveling werd gebaseerd op 28 Case series, 11 Diagnostische studies, 1 RCT, 1 Observationele studie, 1 cohortstudie en 1 case-control studie. De evidentie van deze verschillende studies werd uitgeschreven in evidence tabellen, het is niet duidelijk welke redenering er werd gevolgd voor het opstellen van de aanbeveling en niet elke studie werd voor elke aanbeveling gebruikt (20).

3.4.3.4 Samenhang: klinische vraag 4

In het technisch rapport van de AAP-richtlijn staat een uitgewerkte zoekstrategie, maar deze is niet per vraag apart opgesteld omdat het een update betreft (19). De evidence die geselecteerd wordt, namelijk voor deze klinische vraag een RCT, een cochrane systematic review en 3 meta-analyses, geeft gelijkaardige resultaten en de evidence statements zijn hierop gebaseerd. Er is geen duidelijke

evidence summary gebeurt en er wordt niet duidelijk besproken waarom deze studies geïncludeerd zijn en andere niet.

De NICE-richtlijn heeft een uitgeschreven document voor zijn zoekstrategie en deze is per vraag apart opgesteld (17). Verder geven zij duidelijk aan welke studies ze per vraag hebben geëxcludeerd en geven ze de reden weer (18). Voor deze vraag werden hun aanbevelingen gebaseerd op een 17 RCT van zeer lage tot gemiddelde kwaliteit en op 2 SR van goede kwaliteit. In de 'summary of findings' tabel (20) staat een duidelijk overzicht van de verschillende evidentie per studie, maar er wordt geen methode vermeld hoe er uiteindelijk tot een aanbeveling is gekomen.

3.4.4 Waardering van de aanbevelingen op courantheid

In deze fase wordt er nagekeken of de gebruikte evidentie in de geselecteerde richtlijnen niet gedateerd is. De NICE-richtlijn werd opgesteld in 2007, maar de laatste update dateert van 2022. De AAP-richtlijn werd oorspronkelijk opgesteld in 1999, maar werd herzien in 2011. Om na te gaan of de gebruikte evidentie nog up to date is, werd per klinische vraag een zoekstrategie opgesteld via het PICO systeem.

1. Klinische vraag: Welke klinische tekens en symptomen kunnen bij kinderen een urineweginfectie aantonen of uitsluiten?
   - P child, infant, newborn
   - I symptom, signs
   - C symptom, signs
   - O urinary tract infection, cystitis, pyelonephritis

2. Klinische vraag: Welke sampling-methoden geven een betrouwbaar urinestaal?
   - P child, infant, newborn AND urinary tract infection, cystitis, pyelonephritis
   - I diagnostic techniques, clean catch
   - C urine collection bags, urine collection pads, suprapubic aspiration, catheterisation
   - O sensitivity, specificity

3. Klinische vraag: Welke verdere investigaties zijn nodig bij kinderen met een urineweginfectie?
   - P children with UTI or pyelonephritis or cystitis or urinary tract infection, child, infants
   - I ultrasonography
   - C DSMA, MCUG
   - O Vesico-uretrale reflux (VUR), renal scarring

4. Welke medicamenteuze behandelingen krijgen de voorkeur bij het behandelen van een bevestigde urineweginfectie bij kinderen?
   - P children with UTI or Pyelonephritis or cystitis or Urinary tract infection, child, infants
   - I antibiotics, management, trimethoprim, cephalosporin, amoxicillin, nitrofurantoin
   - C antibiotics, management, trimethoprim, cephalosporin, amoxicillin, nitrofurantoin
   - O negative urine culture, discharge from hospital

Eerst werd de zoekopdracht uitgevoerd in de Cochrane database, om nadien te herhalen in Medline database (PubMed). Voor alle klinische vragen werden via deze zoekopdracht zowel voor de AAP-richtlijn, als voor de NICE – richtlijn geen relevante nieuwe evidentie gevonden die sterker was van kwaliteit of nieuwe inzichten toevoegde.

3.4.5 Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid

De aanbevelingen zijn toepasbaar op de Belgische zorgcontext mits er enkele gebreken in achting worden genomen. De doelgroep van deze richtlijn verschilt van de doelgroep van de NICE- en de AAP-richtlijn. Deze richtlijn is gericht op huisartsen in de eerste lijn als eindgebruiker, in tegenstelling tot NICE en AAP, waar de doelgroep zowel huisartsen als pediaters, urologen, nefrologen in tweede en derde lijn zijn. Hierdoor zal er tijdens de adaptatie en implementatiefase kritisch gekeken worden of de aanbevelingen toepasbaar en praktisch haalbaar zijn in de setting van de eerste lijn. De populatie van de geselecteerde studies voor de richtlijnen is overwegend Kaukasisch, waardoor dit overeenkomstig is met de Belgische populatie. Een uitzondering is er voor klinische vraag 4 die handelt over het antibioticabeleid. Gezien antibioticaresistentie geografisch en in tijd veel verschilt, werd hiervoor ook rekening gehouden met de lokale en recente resistentiepatronen. In België wordt hiervoor gebruik gemaakt van de Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk (BAPCOC) in de eerste lijn en in de ziekenhuizen worden de aanbevelingen van de microbiologen gevolgd.

3.5 Selectie van DUODECIM-aanbevelingen voor aanpassing

In deze fase vergelijken we per klinische vraag de aanbevelingen van de DUODECIM-richtlijn met de aanbevelingen van de twee geselecteerde richtlijnen. Hieronder wordt dit systematisch weergegeven. Deze fase heeft als doel om te bekijken of er een aanpassing nodig is van de aanbevelingen uit de bronrichtlijn.

3.5.1 Klinische vraag 1: Welke klinische tekens en symptomen kunnen bij kinderen een urineweginfectie aantonen of uitsluiten?

DUODECIM	**NICE**	**AAP**
"In infants, fever without respiratory symptoms is a common symptom of a UTI. In addition to fever, also vomiting, crankiness or poor appetite may occur. In older children the symptoms include frequent voiding, newly started enuresis, dysuria, abdominal pain after voiding.	"Infants and children presenting with unexplained fever of 38 °C or higher should have a urine sample tested after 24 hours at the latest. age <3 months most common: fever, vomiting, lethargy, irritability. Poor feeding, failure to thrive. Least common: abdominal pain,	Geen aanbeveling

smell of the urine has become foul is a poor indicator of UTI" (4)	jaundice, haematuria, offensive urine age >3months, preverbal most common: fever. Abdominal pain, loin tenderness, vomiting, poor feeding. Least common: lethargy, irritability, haematuria, offensive urine, failure to thrive. age > 3 months, verbal most common: frequency, dysuria. Dysfunctional voiding, changes to continence, abdominal pain, loin tenderness. Least common: fever, malaise, vomiting, haematuria, offensive urine, failure to thrive" (2)	
Geen level of evidence *Geen GRADE of recommendation*	*Level of evidence 3* *Geen GRADE of recommendation*	*Niet van toepassing*

Tabel 2: Overzicht aanbevelingen eerste klinische vraag

3.5.2 Klinische vraag 2: Welke sampling-methoden geven een betrouwbaar urinestaal?

DUODECIM	**NICE**	**AAP**
"If a cleanly voided urine specimen or a good specimen using a sampling vessel in the front part of a chamber pot (so that a sample of mid-stream urine hits the vessel) can be obtained from a child, one specimen usually suffices. In a child wearing nappies, two urine specimens are needed. A screening specimen is usually obtained by a urine collection pad or bag, or as a "flying sample". If there are leukocytes in the sample or the diagnosis is unclear, a second sample should be obtained. The second sample is taken through a bladder puncture or, if it cannot be obtained, using a second pad, bag or flying sample." (4)	"A clean catch urine sample is the recommended method for urine collection." (2)	"If a clinician decides that a febrile infant with no apparent source for the fever requires antimicrobial therapy to be administered because of ill appearance or another pressing reason, the clinician should ensure that a urine specimen is obtained for both culture and urinalysis before an antimicrobial agent is administered; the specimen needs to be obtained through catheterization or SPA, because the diagnosis of UTI cannot be established reliably through culture of urine collected in a bag." (3)

Geen grade of recommendation	*Systematic review met 5 RCT's van redelijke kwaliteit*	*Strong recommendation Level of evidence A*
	"If a clean catch urine sample is not possible, use other non-invasive methods such as urine collection pads. It is important to follow the manufacturer's instructions when using urine collection pads." (2)	"If a clinician assesses a febrile infant with no apparent source for the fever as not being so ill as to require immediate antimicrobial therapy, then the clinician should assess the likelihood of UTI. If the clinician determines the febrile infant to have a low likelihood of UTI, then clinical follow-up monitoring without testing is sufficient. If the clinician determines that the febrile infant is not in a low-risk group, then there are 2 choices. Option 1 is to obtain a urine specimen through catheterization or SPA for culture and urinalysis. Option 2 is to obtain a urine specimen through the most convenient means and to perform a urinalysis. If the urinalysis results suggest a UTI (positive leukocyte esterase test results or nitrite test or microscopic analysis results positive for leukocytes or bacteria), then a urine specimen should be obtained through catheterization or SPA and cultured; if urinalysis of fresh (<1 hour since void) urine yields negative leukocyte esterase and nitrite test results, then it is reasonable to monitor the clinical course without initiating antimicrobial therapy, recognizing that negative urinalysis results do not rule out a UTI with certainty." (3)
	Systematic review met 5 RCT's van redelijke kwaliteit. RCT met level of evidence 1	*Strong recommendation Level of evidence A*

	"Use catheter samples or suprapubic aspiration (SPA) when it is not possible or practical to collect urine by non-invasive methods. Use ultrasound guidance to confirm that there is urine in the bladder before SPA. Do not use cotton wool balls, gauze or sanitary towels to collect urine from babies and children." (2)	
	4 RCT's level of evidence 1	

Tabel 3: overzicht aanbevelingen klinische vraag 2

3.5.3 Klinische vraag 3: Welke medicamenteuze behandelingen krijgen de voorkeur bij het behandelen van bevestigde urineweginfectie bij kinderen?

DUODECIM	**NICE**	**AAP**
"Ultrasonography of the kidneys is recommended after their first UTI in all children who have had a UTI with fever and, in the case a confirmed UTI, in all boys and in all children less than 2 years of age." (4)	"Infants and children under the age of 6 months should have an ultrasonography within 6 weeks after the UTI, directly during the episode with atypical UTI (seriously ill, poor urine flow, abdominal or bladder mass, raised creatinine, septicaemia, failure to respond to treatment with suitable antibiotics within 48 hours, infection with non-E. coli organisms.) or recurrent UTIs to identify structural abnormalities of the urinary tract such as obstruction. Technetium-99m dimercaptosuccinic acid (DMSA) study is indicated 4-6 months following acute infection with atypical or recurrent UTI. micturating cystourethrography (MCUG) is recommended following atypical UTI or recurrent UTI. This is to ensure prompt management." (2)	"Febrile infants with UTIs should undergo renal and bladder ultrasonography (RBUS)" (3)
Geen grade of recommendation	*Level of evidence 3 – observationele studies*	*Recommendation*

		Level of evidence C
"Consult with a paediatrician concerning the follow-up treatment if the findings on ultrasonography are abnormal." (4)	"Infants and children between the age of 6 months and 3 years should have an ultrasonography within 6 weeks after the UTI with recurrent UTI, directly during the episode with atypical UTI (seriously ill, poor urine flow, abdominal or bladder mass, raised creatinine, septicaemia, failure to respond to treatment with suitable antibiotics within 48 hours, infection with non-E. coli organisms.) to identify structural abnormalities of the urinary tract such as obstruction. Technetium-99m dimercaptosuccinic acid (DMSA) study is indicated 4-6 months following acute infection with atypical or recurrent UTI, MCUG is not indicated. This is to ensure prompt management." (2)	"VCUG is indicated if RBUS reveals hydronephrosis, scarring, or other findings that would suggest either high-grade VUR or obstructive uropathy." (3)
Geen grade of recommendation	*Level of evidence 3 – observationele studies*	*Recommendation* *Level of evidence B*
"Micturating cystogram has been abandoned as a follow-up investigation." (4)	"Infants and children 3years or older should have an ultrasonography within 6 weeks after the UTI with recurrent UTI, directly during the episode with atypical UTI (seriously ill, poor urine flow, abdominal or bladder mass, raised creatinine, septicaemia, failure to respond to treatment with suitable antibiotics within 48 hours, infection with non-E. coli organisms.) to identify structural abnormalities of the urinary tract such as obstruction. Technetium-99m dimercaptosuccinic acid (DMSA) study is indicated 4-6 months following acute infection with recurrent UTI, MCUG is not	"VCUG is indicated in other atypical or complex circumstances" (3)

	indicated. This is to ensure prompt management." (2)	
Geen grade of recommendation	*Level of evidence 3 – observationele studies*	*Recommendation* *Level of evidence X – geen evidentie gegeven – expert based opinion*

Tabel 4: overzicht aanbevelingen klinische vraag 3

3.5.4 Klinische vraag 4: Welke medicamenteuze behandelingen krijgen de voorkeur bij het behandelen van bevestigde urineweginfectie bij kinderen?

DUODECIM	**NICE**	**AAP**
"Place of treatment: Children below 2 years of age who have fever should be initially treated in a hospital. Children above 2 years of age should be referred to a hospital if they have serious general symptoms. In most cases ambulatory care is appropriate for children below school age with a UTI, and for children above school age who also have fever." (4)	"Infants younger than 3 months with a possible UTI are in a high-risk group for serious illness and should be referred to urgent care of a paediatric specialist" (2)	"Initiating treatment orally or parenterally is equally efficacious" (3)
Geen grade of recommendation	*Evidence level 2+ - gebaseerd op observationele studies*	*Strong recommendation* *Level of evidence A*
"Even a renal infection in children below and at school age can be treated perorally with trimethoprim-sulfamethoxazole (trimethoprim 8 mg/kg/24 h divided into two doses)" (4)	"For infants and children 3 months or older with acute pyelonephritis/upper urinary tract infection: • First-choice oral antibiotic: Cefalexin or Co-amoxiclav (only if culture results available and susceptible) • First-choice intravenous antibiotics (if vomiting, unable to take oral antibiotics or severely unwell) Co-amoxiclav (only in combination or if	"The clinician should base the choice of agent on local antimicrobial sensitivity patterns (if available)" (3)

	culture results available and susceptible), cefuroxime, ceftriaxone, gentamicin, amikacin. • Second-choice intravenous antibiotics: consult a local microbiologist. • Review intravenous antibiotics by 48 hours and consider stepping down to oral antibiotics where possible for a total of 10 days" (2)	
Geen grade of recommendation	*Very low to moderate quality evidence – gebaseerd op RCT's van verschillende kwaliteit en SR*	*Strong recommendation* *Level of evidence A*
"Even a renal infection in children below and at school age can be treated perorally with cephalosporins (e.g. cephalexin 50–100 mg/kg/24 h divided into 2–3 doses" (4)	"For infants and children 3 months or older with cystitis/lower urinary tract infection: • Offer an immediate antibiotic prescription take into account: previous urine culture and susceptibility results previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria. • Trimethoprim or nitrofurantoin first choice • Nitrofurantoin and Amoxicillin and Cefalexin second choices" (2)	"Should adjust the choice according to sensitivity testing of the isolated uropathogen" (3)
Geen grade of recommendation	Very low quality evidence – gebaseerd op SR die gebaseerd is op RCTS van lage kwaliteit.	*Strong recommendation* *Level of evidence A*
"Orally: Cystitis is treated with trimethoprim (8 mg/kg/24 h) divided into two doses" (4)		"The clinician should choose 7 to 14 days as the duration of antimicrobial therapy" (3)
Geen grade of recommendation		*Strong recommendation* *Level of evidence*

“Orally: Cystitis is treated with nitrofurantoin (5 mg/kg/24 h) divided into two doses” (4)		
Geen grade of recommendation		
“Orally: Amoxicillin and nitrofurantoin are effective against enterococci” (4)		
Geen grade of recommendation		
“Parenteral treatment in a hospital: Cephalosporins are effective against gram-negative rods. Cefuroxime (100 mg/kg/24 h) and ceftriaxone (80 mg/kg/24 h) are good choices for parenteral treatment.” (4)		
Geen grade of recommendation		
“If enterococci are confirmed to be the causative agent, the parenteral medication should be changed over to ampicillin.” (4)		
Geen grade of recommendation		

Tabel 5: overzicht aanbevelingen klinische vraag 4

4 Adaptatiefase

4.1 Eerste versie van de aanbevelingen

In deze fase wordt een eerste versie van de aanbevelingen geformuleerd, met als doel deze voor te leggen aan het experten panel voor de consensusprocedure. Er wordt uitgegaan van de oorspronkelijke aanbevelingen uit de DUODECIM-richtlijn. Als de aanbevelingen uit de geselecteerde richtlijnen overeenkomen in formulering en onderbouwing kan de aanbeveling van de DUODECIM-richtlijn behouden worden. Als de aanbevelingen afwijken, worden de aanbevelingen herschreven in de stijl van DUODECIM.

4.1.1 Klinische vraag 1: Welke klinische tekens en symptomen kunnen bij kinderen een urineweginfectie aantonen of uitsluiten?

Het is aangewezen om bij zuigelingen en kinderen die zich presenteren met koorts ≥38°C zonder focus binnen 24 uur een urine sample af te nemen.

GRADE 1C
- sterkte van aanbeveling: 1: sterke aanbeveling
- niveau van bewijskracht: C: laag niveau van bewijskracht, observationele studies

Symptomen worden opgedeeld in leeftijdscategorieën

	Meest voorkomend		Minst voorkomend
<3 maanden	Koorts, braken, lethargie, prikkelbaarheid	verminderde eetlust, failure to thrive	Abdominale pijn, icterus, hematurie, slechtriekende urine
>3 maanden preverbaal	Koorts	Abdominale pijn, drukpijn flanken, braken, verminderde eetlust	lethargie, prikkelbaarheid, hematuria, offensive urine, failure to thrive
>3 maanden verbaal	Pollakisurie, dysurie	Verminderde lediging, verandering in continentie, abdominale pijn, drukpijn flanken.	Koorts, malaise, braken, hematurie, slechtriekende urine, failure to thrive

GRADE 1C
- sterkte van aanbeveling: 1: sterke aanbeveling
- niveau van bewijskracht: C: laag niveau van bewijskracht, observationele studies

Toelichting van de aanbeveling

Deze klinische vraag werd opgesplitst in twee aanbevelingen, maar de toelichting loopt evenwijdig. Bij zuigelingen en kinderen is koorts zonder focus het meest voorkomende symptoom. Met 'koorts' wordt een rectale temperatuur van ≥38°C bedoeld. 'Zonder focus' betekent dat na zowel anamnese als klinisch onderzoek geen éénduidige aantoonbare oorsprong van de koorts kan gevonden worden. Bij

kinderen waarbij een alternatieve focus van de infectie wordt gevonden zonder urinaire klachten moet geen urinestaal afgenomen worden.

De NICE-richtlijn geeft een heel duidelijk overzicht van de achterliggende evidentie in de 'summary of included studies'-tabel (2). In deze tabel zijn 13 observationele studies opgenomen die de symptomen bekijken van kinderen met een gediagnosticeerde urineweginfectie. In elke studie is koorts percentueel gezien het meest voorkomende symptoom. NICE heeft om die reden een aparte aanbeveling rond het symptoom koorts gemaakt, dit is een toegevoegde waarden ten opzichte van de aanbeveling van DUODECIM.

NICE maakt een tweede aanbeveling rond symptomen, waar het per leeftijdscategorie de meest tot minst voorkomende symptomen in een continuüm zet. Door deze verdeling per leeftijd maakt NICE het voor zorgverleners makkelijker om symptomen bij kinderen te beoordelen. Om die reden is er de keuze gemaakt om de oorspronkelijke DUODECIM-aanbeveling aan te passen.

Kwaliteit van bewijs

De aanbevelingen zijn afgeleid uit 13 studies, waarvan 12 observationele studies en 1 RCT. Deze RCT onderzocht het effect van circumcisie als behandeling voor recidiverende urineweginfecties en werd niet gerandomiseerd voor symptomen van een urineweginfectie zelf. Het evalueren van symptomen van een aandoening vereist vaak observationele studies omdat er niet gerandomiseerd kan worden voor symptomen. Van de observationele studies waren er 11 case series, wat leidt tot een selectiebias.

Balans tussen voor- en nadelen van de aanbeveling

Deze aanbeveling heeft hoofdzakelijk voordelen. Door het onderscheid in leeftijd en de schematische weergave is het duidelijker om de symptomen van een ziek kind te interpreteren. Een juistere interpretatie voorkomt overbodige investigaties en behandeling. De behandeling van urineweginfecties bestaat uit het toedienen van antibiotica en overmatig gebruik hiervan leidt tot resistentie in de algemene populatie. Om die reden is het belangrijk om een juiste inschatting te maken om overbehandeling te voorkomen.

Waarden en voorkeuren van doelpopulatie

De populatie van deze richtlijn zijn kinderen. Voor kinderen is naar de dokter of het ziekenhuis gaan vaak overweldigend. Een juiste inschatting van symptomen gaat voorkomen dat er onnodige onderzoeken en behandelingen worden gedaan. Sommige investigaties die verder in deze richtlijn besproken worden zoals suprapubische aspiratie en blaassondage zijn ingrijpend voor kinderen. Een juiste indicatiestelling gaat ervoor zorgen dat kinderen hier minder aan moeten worden blootgesteld.

Kosteneffectiviteit

Deze aanbeveling brengt geen rechtstreekse kosten mee. Het correct inschatten van symptomen zorgt ervoor dat er een juistere indicatiestelling gebeurt voor verdere onderzoeken en behandeling. Dit zorgt onrechtstreeks wel voor minder kosten.

Toepasbaarheid

De populaties van de geselecteerde studies voor deze aanbevelingen zijn overwegend Kaukasisch, waardoor de aanbevelingen geëxtraheerd kunnen worden naar de Belgische bevolking.

4.1.2 Klinische vraag 2: Welke sampling-methoden geven een betrouwbaar urinestaal?

Een clean catch urine sample is de aanbevolen methode voor urine collectie bij kinderen. **GRADE 1B** - sterkte van aanbeveling: 1: sterke aanbeveling - niveau van bewijskracht: B: matig niveau van bewijskracht

Toelichting van de aanbeveling

Voor deze klinische vraag is het voorstel om de aanbevelingen van NICE guideline over te nemen omdat hierbij meer rekening wordt gehouden met de praktische haalbaarheid in de eerste lijn. De AAP-richtlijn geeft als aanbeveling dat een urinemonster moet bekomen worden door blaaskatheterisatie of door suprapubische aspiratie, beide zijn invasieve methode voor kinderen (3). De aanbeveling van AAP is gebaseerd op RCT's met hoge kwaliteit van bewijs. NICE gebruikt de systematic review van Whiting et al om hun aanbeveling te onderbouwen (21). In deze systematic review worden 5 RCT's opgenomen met redelijke kwaliteit van bewijs die de diagnostische nauwkeurigheid van clean catch en SPA vergelijken. De sensitiviteit van een urinesample bekomen via clean catch varieert tussen 75% en 100% en de specificiteit varieert tussen 57% en 100% (21). Desondanks de heterogeniteit van de studies wordt er geconcludeerd dat de diagnostische waarde van een clean catch aanvaardbaar is ten opzichte van suprapubische aspiratie. Om die reden geeft NICE clean catch als eerste keuze voor een urine sample.

Kwaliteit van bewijs

De aanbeveling van NICE is gebaseerd op een systematic review. De studies die hierin werden opgenomen zijn van wisselende kwaliteit en heterogeen, bij gevolg wordt er een matig niveau van bewijskracht toegekend aan deze aanbeveling.

Balans tussen voor- en nadelen van de aanbeveling

Het grote voordeel van deze aanbeveling is het niet invasieve karakter van een clean catch. SPA en blaassondage zijn invasief en kunnen als traumatisch ervaren worden door een kind. Als dit vermeden kan worden is dit een groot voordeel. Het nadeel van de aanbeveling is dat er een sterker niveau van bewijs is voor SPA en blaaskatheterisatie. De praktische haalbaarheid in de eerste lijn en het mindere invasieve karakter wegen echter op tegen het niveau van de bewijskracht.

Waarden en voorkeuren van doelpopulatie

Zoals reeds aangehaald zijn de doelgroep kinderen en moeten slechte ervaringen met dokters en ziekenhuizen voorkomen worden. Om die reden is een niet invasieve methode te verkiezen boven een invasieve methode. Ouders van kinderen verkiezen ook de methode van een clean catch (2).

Kosteneffectiviteit

De materiaalkosten van een clean catch zijn verwaarloosbaarheid, maar het is wel een tijdsintensieve methode. Het uitvoeren van een microscopisch onderzoek op urine kost in België 2,19 euro, een cultuur van urine kost 18,73euro (22).

Toepasbaarheid

De materialen voor een clean catch zijn makkelijk te verkrijgen in de Belgische eerste lijn. De uitvoering ervan is tevens mogelijk in de huisartsenpraktijk. SPA en blaaskatheterisatie daarentegen zijn niet toegankelijk in de eerste lijn, hiervoor zouden kinderen moeten doorverwezen worden naar de tweede lijn.

Het uitvoeren van een clean catch is niet eenvoudig, NHG geeft in de richtlijn 'urineweginfecties' duidelijk instructies over het opvangen van urine bij kinderen volgens de clean catch methode (13). Hieronder kan de stapsgewijze aanpak gevonden worden.

- Stap 1: Geef het kind te ruim drinken, kinderen < 2 jaar plassen gemiddeld 20-30 minuten na vochtinname (13).
- Stap 2: Spreid de schaamlippen bij meisjes of trek de voorhuid terug bij jongens en reinig de vulva of penis met voldoende water zonder zeep (13). Dit kan door een douchekop te gebruiken of door natte watten uit te knijpen (13).
- Stap 3: Laat heet kind met blote genitaliën op het verzorgingskussen liggen of bloot rondlopen en vang de urine op met een propere container (13).

Bij zuigelingen worden er twee methoden aangereikt om de kans op het verkrijgen van een staal te vergroten.

- Stimulatie methode
    - Stap 1: Geef minstens 20 minuten voor het uitvoeren van de methode voeding (13).
    - Stap 2: Reinig de genitaliën met de methode zoals hierboven beschreven (13).
    - Stap 3: Leg een propere opvangcontainer klaar (13).
    - Stap 4: Geef eventueel sucrosesiroop indien voorradig (13).
    - Stap 5: De ouders of verzorgers van het kind heffen de zuigeling op door het onder de oksels vast te nemen (13). Er wordt blaasstimmulatie verricht door voorzichtig suprapubisch te tikken aan een frequentie van ongeveer 100 tikken per minuut gedurende een halve minuut (13). Nadien wordt de onderrug gemasseerd met een circulaire beweging gedurende een halve minuut (13). Deze cycli kunnen herhaald worden indien niet meteen een staal bekomen wordt.
- 'Quick-wee' methode
    - Stap 1: Geef minstens 20 minuten voor het uitvoeren van de methode voeding (13).
    - Stap 2: Reinig de genitaliën met de methode zoals hierboven beschreven (13).
    - Stap 3: Leg een propere opvangcontainer klaar (13).
    - Stap 4: De zuigeling wordt op de rug gelegd en nadien wordt met een nat gaasje de suprapubische regio gemasseerd in een circulaire beweging tot de urine op gang komt (13).

Voor duidelijke instructies voor ouders of verzorgers kan er verwezen worden naar thuisarts.nl voor duidelijke instructies op niveau van de patiënt (23).

Indien een clean catch urine sample niet mogelijk is, is het aanbevolen andere niet invasieve methoden zoals urine-collectie zakjes of collectie pads te gebruiken. Gebruik geen wattenbolletjes, gaas of maandverband om de urine van baby's op te vangen.

GRADE 1C
- sterkte van aanbeveling: 1: sterke aanbeveling
- niveau van bewijskracht: C: laag niveau van bewijskracht

Toelichting van de aanbeveling

Clean catch is inderdaad een niet invasieve methode om een urine sample te bekomen en geeft minder snel een gecontamineerd staal dan andere niet invasieve methoden (2). Het is echter niet eenvoudig om een clean catch af te nemen, zeker bij jongere kinderen en zuigelingen is dit niet evident. Bijgevolg is het aangewezen om andere niet-invasieve methoden te gebruiken als er geen urine bekomen kan worden via clean catch.

Kwaliteit van bewijs

Het gebruikte bewijs voor deze aanbeveling is eerder beperkt. NICE schrijft dat er onvoldoende data zijn om conclusies te trekken over urine-collectie zakjes en collectie pads (2). Enerzijds wordt de systematic review van Whiting et al gebruikt, anderzijds worden er enkele observationele studies aangehaald om het bewijs te staven.

Balans tussen voor- en nadelen van de aanbeveling

Net zoals clean catch zijn dit niet invasieve methodes waardoor dit een voordeel is voor zowel de zorgverlener als het kind, als de ouder.

Kosteneffectiviteit

Ook de materiaalkosten van collectie zakjes of pads zijn te verwaarlozen. De kost voor microscopisch onderzoek op urine is 2,19 euro (22). Een kweek wordt niet uitgevoerd op deze stalen. Als het microscopisch onderzoek pyurie toont gaan invasieve methode gebruikt worden om een bacteriële kweek uit te voeren.

Toepasbaarheid

Urine collectie zakjes zijn makkelijk te verkrijgen in de Belgische eerstelijnszorg, ook de uitvoering ervan is mogelijk.

Indien het niet mogelijk is om een urine sample te verkrijgen met niet-invasieve methodes kan een eenmalige blaassondage of suprapubische aspiratie (SPA) gebruikt worden. Gebruik echografie om te bevestigen dat er urine aanwezig is in de blaas vooraleer een SPA uit te voeren.

GRADE 1A
- sterkte van aanbeveling: 1: sterke aanbeveling
- niveau van bewijskracht: A: hoog niveau van bewijskracht

Toelichting van de aanbeveling

De collectie van urine bij kinderen is moeilijk omdat zeker jongere kinderen en zuigelingen nog niet kunnen meewerken. Om die reden is het verkrijgen van een clean catch niet evident en resulteert dit makkelijker in een gecontamineerd staal. Bijgevolg worden alternatieve methode bekeken. SPA en blaaskatheterisatie zijn meer invasieve maar efficiënte methode om urine te collecteren. Kozer et al hebben onderzocht of er een verschil was in pijn tussen blaaskatheterisatie en suprapubische aspiratie, er werd geen significant verschil weerhouden (24). NICE guideline heeft ook verschillende RCT's opgenomen die conventionele SPA vergelijken met echogeleide SPA. Hieruit wordt geconcludeerd dat echogeleide SPA meer succesvol is waardoor er aanbevolen wordt om een echografie uit te voeren vooraleer te starten met SPA (2).

Kwaliteit van bewijs

Deze aanbeveling wordt door NICE onderbouwd met 4 verschillende RCT's, elks met een level van evidentie 1+. Dit betekent dat er een hoog niveau van bewijskracht kan toebedeeld worden aan deze aanbeveling.

Balans tussen voor- en nadelen van de aanbeveling

Zowel blaaskatheterisatie als SPA zijn efficiënte methoden om een niet gecontamineerd urinestaal te bekomen. Het zijn echter invasieve methoden waardoor het traumatiserend kan zijn voor kinderen, dit is het grote nadeel van de aanbeveling. Een correcte staalname zorgt wel voor een juiste diagnose waardoor overbodige behandeling voorkomen kan worden, dit is een voordeel van de aanbeveling.

Waarden en voorkeuren van doelpopulatie

Gezien de doelpopulatie van deze richtlijn kinderen zijn, moet er voorkomen worden dat kinderen onnodig moeten lijden. Indien clean catch en andere methoden niet lijden tot een correct staal is het natuurlijk wel nodig om een invasieve methode te hanteren. Echografie geleide SPA is meer succesvol dan conventionele SPA, om die reden moet er zeker een echografie uitgevoerd worden.

Kosteneffectiviteit

Wanneer er gekozen wordt voor suprapubische aspiratie ter collectie van urine is het aanbevolen om eerst een echografie uit te voeren om te bepalen of er urine in de blaas aanwezig is. Een echografie van nieren en/of bijnieren, en/of retroperitoneum en/of bloedvaten kost in België 30,72 euro boven 5 jaar en 38,42 euro onder 5 jaar (25,26). Dit is dus wel een hele kost die er bij andere technieken niet bij komt.

Toepasbaarheid

Deze richtlijn is specifiek gericht op de setting van de eerste lijn. Blaassondage en SPA zijn niet heel toegankelijk in de eerste lijn. Voor SPA is er een echografietoestel nodig, dit is zeker niet in elke huisartsenpraktijk beschikbaar. Het materiaal voor blaassondage is makkelijker toegankelijk in de eerste lijn. Het probleem is dat je als arts regelmatig deze handelingen moet uitvoeren om te bekomen dat dit vlot en zo pijnloos mogelijk gebeurt. Als huisarts is dit geen routinehandeling, waar pediaters wel meer vertrouwd zijn met het uitvoeren van een blaassondage of SPA. Bijgevolg worden kinderen voor deze handelingen frequent doorverwezen naar de tweede lijn, waardoor deze aanbeveling moeilijker toepasbaar is op de setting van de eerstelijnszorg.

4.1.3 Klinische vraag 3: Welke verdere investigaties zijn nodig bij kinderen met een urineweginfectie?

Echografie is aanbevolen bij alle kinderen jonger dan 6 maanden met een eerste UWI, en dit tijdens de episode als het een atypische infectie (gedefinieerd als ernstig ziek, beperkte urinedebiet, abdominale of blaasmassa, gestegen creatinine, septicaemie, niet reageren op behandeling met de geschikte antibiotica binnen de 48u, infectie met een non-E. coli organisme) is, anders binnen de 6 weken na de infectie. **GRADE 1C** - sterkte van aanbeveling: 1: sterke aanbeveling - niveau van bewijskracht: C: laag niveau van bewijskracht
Echografie is aanbevolen bij alle kinderen ouder dan 6 maanden met een eerste UWI, en dit tijdens de episode als het een atypische infectie (gedefinieerd als ernstig ziek, beperkte urinedebiet, abdominale of blaasmassa, gestegen creatinine, septicaemie, niet reageren op behandeling met de geschikte antibiotica binnen de 48u, infectie met een non-E. coli organisme) is, anders binnen de 6 weken bij wederkerende infecties. **GRADE 1C** - sterkte van aanbeveling: 1: sterke aanbeveling - niveau van bewijskracht: C: laag niveau van bewijskracht

Toelichting van de aanbeveling

Voor de 3 aanbevelingen rond verder onderzoek bij kinderen met een urineweginfectie werd er beslist om deze vooral te baseren op de NICE – richtlijn. Hierin werd heel duidelijk gewerkt met tabellen die makkelijk te interpreteren waren (2). De richtlijn van de AAP was veel minder duidelijk en minder specifiek naar subgroepen. Bij verdere onderzoeken is het steeds belangrijk om rekening te houden met de invasiviteit van testen en de relevantie voor de patiënt die voor je zit. Verder is het ook belangrijk dat je als aanvrager ook aan de slag kan met de mogelijke resultaten. Deze zaken zijn allemaal voldaan bij een echografie wanneer deze wordt voorgesteld door een huisarts.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs voor deze richtlijn is laag gezien deze gebaseerd is op 1 cohortstudie, 2 Case Series en een Diagnostische studie waarin de prevalentie van renale littekens en VUR worden bekeken bij echografie. Deze studietypes zijn van lage kwaliteit.

Balans tussen voor- en nadelen van de aanbeveling

De belangrijkste voordelen van deze aanbeveling zijn de beperkte invasiviteit, het is een onderzoek dat door de eerste lijn kan worden voorgeschreven en worden geïnterpreteerd, het spoort grote afwijkingen snel op en de aanbeveling is handig in gebruik om te weten wie er verder moet worden onderzocht. De nadelen zijn dat er weinig evidentie voor handen is en dat de evidentie die er is, toont dat een echografie veel minder sensitief en specifiek is in het opsporen van afwijkingen.

Gezien echter de beperkte invasiviteit en de makkelijke organisatie vanuit de eerste lijn, wegen de voordelen op ten opzichte van de nadelen.

Waarden en voorkeuren van doelpopulatie

Ouders van kinderen die zwaar ziek zijn door een urineweginfectie, willen dit liever geen tweede keer meemaken. Zij zullen dus bereid zijn om laagdrempelig oplossingen te zoeken om een nieuwe episode te voorkomen. Verder willen ouders zo weinig mogelijk belasting voor verdere onderzoeken, dus dan is een echografie een goede tool hiervoor.

Kosteneffectiviteit

Een echografie is een handeling uitgevoerd door een gespecialiseerde zorgverlener. In België bedraagt het RIZIV-tarief 38,42 euro voor een echo nieren en/of bijnieren, en/of retroperitoneum, en/of bloedvaten bij kinderen onder de 5 jaar (25,26). Vanaf 5 jaar bedraagt het bedrag 30,72 euro.

Toepasbaarheid

Echografie is makkelijk bereikbaar en toegankelijk vanuit de eerste lijn, met vaak een zeer beperkte wachttijd. Vandaar is dit een zeer goed toepasbaar onderzoek.

Verwijs naar een pediater indien de echografie afwijkend is. Bij kinderen onder de 3 jaar indien de echografie normaal is en er atypische of wederkerende infecties zijn. En bij kinderen ouder dan 3 jaar met een normale echografie en wederkerende infecties.

GRADE 1C
- sterkte van aanbeveling: 1: sterke aanbeveling
- niveau van bewijskracht: C: laag niveau van bewijskracht

Toelichting van de aanbeveling

Zowel de AAP-richtlijn als de NICE-richtlijn verwijzen ook naar extra onderzoeken zoals MCUG en/of DMSA indien echografie normaal is en er toch een ernstige of een recidiverende infectie is. Gezien deze richtlijnen ook pediaters en urologen als doelgroep hebben en deze richtlijn dit niet heeft, hebben we de aanbeveling van de DUODECIM - richtlijn die stelde om door te verwijzen naar een pediater indien de echografie afwijkend is, uitgebreid naar doorverwijzing indien de echografie afwijkend is of wanneer er een atypische infectie is onder de 3 jaar, of wanneer er wederkerende infecties zijn. Zo kan een specialist bekijken of het nodig is om verder onderzoek te doen en dan het meest efficiënte onderzoek kiezen om uit te voeren.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs voor deze aanbeveling is moeilijk te definiëren. Zowel in de AAP, NICE, als DUODECIM – richtlijn zijn er geen specifieke studies gebruikt om deze specifieke aanbeveling voor te stellen. De evidentie rond extra beeldvorming is in al deze studies gebaseerd op diagnostische onderzoeken. Deze zijn allemaal van lage kwaliteit, vandaar ook de beslissing om deze aanbeveling een lage kwaliteit van bewijskracht

Balans tussen voor- en nadelen van de aanbeveling

De voordelen van deze richtlijn is dat er heel duidelijke subgroepen gemaakt zijn voor wie een doorverwijzing nodig is, dat huisartsen die meestal onvoldoende kennis hebben van verdere

mogelijke vervolgonderzoeken deze onderzoeken niet moeten aanvragen of interpreteren en dat er een goeie begeleiding is van de patiënt. De nadelen zijn dat er een doorverwijzing is en dat dit niet altijd even praktisch haalbaar is, gezien niet voor alle patiënten een ziekenhuis makkelijk te bereiken valt en dat er een wachttijd is voor gespecialiseerde zorg.

Waarden en voorkeuren van doelpopulatie

Zoals reeds bij de vorige 2 aanbevelingen passend bij deze klinische vraag geschreven, willen ouders graag nieuwe episodes voorkomen en zijn ze hiervoor bereid om laagdrempelige stappen te nemen. Een verwijzing naar een pediater in een regionaal ziekenhuis is een beperkte belasting.

Kosteneffectiviteit

Er is enerzijds een kostenwinst, gezien er slechts een beperkte groep dient te worden verwezen. Daarnaast bedraagt de kost van een raadpleging bij een geaccrediteerde specialist in de kindergeneeskunde sinds januari 2024 49,77 euro waarvan er 46,77 euro wordt vergoed door de mutualiteit bij rechthebbenden met een voorkeursregeling en 37,77 euro bij rechthebbenden zonder voorkeursregeling (27). Individueel is dit een redelijke kost en aangezien er een goede selectie wordt gemaakt is er geen overconsumptie.

Toepasbaarheid

Deze aanbeveling is makkelijk toepasbaar in de huisartsenpraktijk. In alle regionale ziekenhuizen zijn pediaters aanwezig, natuurlijk heeft niet elke pediater een subspecialisatie nefrologie of urologie. Het is dus zeker mogelijk om patiënten gericht te verwijzen en hierdoor een efficiënt follow-up beleid te bekomen in samenspraak tussen de eerste en tweede lijn.

4.1.4 Klinische vraag 4: Welke medicamenteuze behandelingen krijgen de voorkeur bij het behandelen van bevestigde urineweginfectie bij kinderen?

Plaats van behandeling: kinderen onder de leeftijd van 3 maanden die koorts hebben moeten initieel behandeld worden in het ziekenhuis. Kinderen ouder dan 3 maanden moeten doorgestuurd worden naar het ziekenhuis bij serieuze gegeneraliseerde symptomen of als ze geen orale behandeling kunnen tolereren

GRADE 1C
- sterkte van aanbeveling: 1: sterke aanbeveling
- niveau van bewijskracht: C: laag niveau van bewijskracht

Toelichting van de aanbeveling

De originele aanbeveling van DUODECIM was om alle kinderen onder de 2 jaar met koorts en een urineweginfectie te verwijzen naar het ziekenhuis. Echter uit de AAP-richtlijn blijkt dat een orale behandeling even effectief is als een parenterale behandeling. In geen van beide richtlijnen wordt er een duidelijke cutoff gemaakt van wanneer er zeker moet worden verwezen. In de NICE-richtlijn geven ze wel aan van steeds kinderen met koorts onder de 3 maanden te verwijzen naar de tweede lijn. Daarom werd de richtlijn aangepast met cutoff 3 maanden en werd er duidelijk geschreven dat bij ernstige gegeneraliseerde symptomen of wanneer orale antibiotica niet lukken dat een verwijzing noodzakelijk is.

Kwaliteit van bewijs

Deze aanbeveling heeft een laag niveau van bewijskracht en is enerzijds gebaseerd op de aanbeveling vanuit de AAP-richtlijn die met een hoge kwaliteit van bewijs stelt dat orale therapie even effectief is dan parenterale en anderzijds op de aanbeveling vanuit de NICE om kinderen onder de 3 maanden met koorts te verwijzen naar het ziekenhuis. Hierover zijn er geen goede kwaliteit studies weergegeven in de NICE-richtlijn. Aangezien er dus een verschillende mate van bewijskracht is voor de gebruikte aanbevelingen bij het vormen van deze aanbeveling, werd beslist om het laagste niveau door te trekken naar deze aanbeveling. Vandaar dat er een laag niveau van bewijskracht is voor deze aanbeveling.

Balans tussen voor- en nadelen van de aanbeveling

De voordelen van deze aanbeveling ten opzichte van de originele DUODECIM-aanbeveling zijn dat er minder kinderen in het ziekenhuis dienen behandeld te worden en dat er nog steeds de ruimte wordt gelaten aan de huisarts om afhankelijk van de kliniek te beslissen of er toch een opname noodzakelijk is. De nadelen zijn dat wanneer de behandeling in de eerste lijn dient opgestart te worden er meer kennis moet komen bij huisartsen over zowel de behandeling, als ook diagnosestelling. Voor de patiënt wegen in deze de voordelen op ten opzichte van de nadelen gezien het laatste mits goeie richtlijnen relatief makkelijk kan worden opgevangen.

Waarden en voorkeuren van doelpopulatie

Voor de patiënten is het steeds een voorkeur om zo veel mogelijk thuis behandeld te worden mits de ziektetoestand het toelaat. Deze aanbeveling geeft daar alle mogelijkheden toe.

Kosteneffectiviteit

Deze aanbeveling is kosten effectiever dan de originele DUODECIM-aanbeveling gezien niet alle kinderen onder de 2 jaar met koorts en een urineweginfectie verwezen dienen te worden.

Toepasbaarheid

Deze richtlijn is toepasbaar in België, maar dan moeten er nog wel wat aanpassingen gedaan worden in hoe de zorg georganiseerd is. Momenteel staat als aanbeveling in de antibioticagids voor de eerste lijn dat elk kind onder de 2 jaar met een pyelonefritis moet worden verwezen naar het ziekenhuis (28). Hierin zou dus een behandelplan moeten komen voor in de eerste lijn. Verder is het ook in de eerste lijn niet makkelijk om een goede diagnose te kunnen stellen bij deze doelgroep gezien het niet voor handen zijn van invasieve methodes. Vandaar zullen vaak nog kinderen met koorts zonder focus verwezen worden naar de pediater voor verder onderzoek. Indien aan de voorwaarden voor een thuisbehandeling voldaan is, kan echter een terugkoppeling naar de eerste lijn met thuisbehandeling zeker worden bekomen mits goede communicatie.

Zelfs nierinfecties kunnen bij kinderen onder of op schoolleeftijd peroraal worden behandeld met cefalosporines (bv. Cefalexine 50 – 100 mg/kg/24 h verdeeld over 2-3 dosissen) of met Amoxicilline-clavulaanzuur (bv. 50 mg/kg/ 24h verdeeld over 3 dosissen en verdubbeld bij een ernstige infectie) indien cultuur beschikbaar en gevoelig.

GRADE 1C - sterkte van aanbeveling: 1: sterke aanbeveling - niveau van bewijskracht: C: laag niveau van bewijskracht
Parenterale behandeling in het ziekenhuis: cefuroxim (100 mg/kg/24h) en ceftriaxon (80mg/kg/24h) zijn goede keuzes voor parenterale behandeling **GRADE 1C** - sterkte van aanbeveling: 1: sterke aanbeveling - niveau van bewijskracht: C: laag niveau van bewijskracht

Toelichting van de aanbeveling

Bovenstaande aanbeveling is gebaseerd op de originele DUODECIM-richtlijn met een aanvulling vanuit de NICE-richtlijn. Cefalosporines werden al in de originele richtlijn als optie gegeven, voor de huidige aanbeveling werd dit aangevuld met het gebruik van amoxicilline-clavulaanzuur. Dit wordt aanbevolen in de NICE-richtlijn om te gebruiken indien de cultuur beschikbaar is en er een gevoeligheid hieraan is vastgesteld (29). Het gaat hier dus niet om het empirisch gebruik van deze antibiotica, maar gerichte therapie.

Kwaliteit van bewijs

De bovenstaande richtlijn is deels gebaseerd op de aanbeveling vanuit de AAP-richtlijn met een hoog niveau van bewijskracht dat stelt dat antibioticatherapie oraal even efficiënt is dan parenterale therapie (3). Gezien echter de voorstellen van de gebruikte antibioticatherapie gebaseerd zijn op een laag niveau van bewijskracht, werd de aanbeveling een laag niveau aangemeten. De aanbeveling om cefalosporines of amoxicilline-clavulaanzuur te gebruiken zijn gebaseerd op de NICE-richtlijn (29). Hierin wordt voor deze aanbeveling verwijzen naar 1 systematic review (SR). Er wordt echter aangegeven dat de gebruikte RCT's voor deze SR van lage kwaliteit zijn. Vandaar dat er werd beslist om de aanbeveling een laag niveau van bewijskracht te geven.

Balans tussen voor- en nadelen van de aanbeveling

De balans tussen de voor- en nadelen is bij deze aanbeveling neutraal. De voordelen zijn dat met de toevoeging van amoxicilline-clavulaanzuur er een makkelijk beschikbare antibioticatherapie is toegevoegd waar er een goede ervaring mee is. Nadeel is dat deze niet direct kan worden gebruikt gezien het alleen in een gerichte setting wordt aanbevolen. Verder is de aanbeveling voor perorale therapie wel een voordeel voor de patiënt.

Waarden en voorkeuren van doelpopulatie

In het algemeen is de voorkeur van de doelpopulatie er voor een perorale therapie.

Kosteneffectiviteit

Door met een gerichte therapie te werken, werk je kosten-effectiever. Ook perorale therapie indien deze in een thuissetting kan worden gegeven is kosten-effectiever dan parenteraal in een ziekenhuis.

Toepasbaarheid

Deze aanbeveling is toepasbaar in België gezien amoxicilline-clavulaanzuur en cefalexine beschikbaar zijn. Alleen is deze laatste alleen in tabletten beschikbaar in België wat ervoor zorgt dat het magistraal zou moeten worden bereid (28). Dit kost tijd, waardoor dit een delay betekent in de opstart van behandeling.

Oraal: cystitis wordt behandeld met trimethoprim (8 mg/kg/ 24h) verdeeld over 2 dosissen **GRADE 1C** - sterkte van aanbeveling: 1: sterke aanbeveling - niveau van bewijskracht: C: laag niveau van bewijskracht
Oraal: cystitis wordt behandeld met nitrofurantoïne (5 mg/kg/ 24h) verdeeld over 2 dosissen **GRADE 1C** - sterkte van aanbeveling: 1: sterke aanbeveling - niveau van bewijskracht: C: laag niveau van bewijskracht

Toelichting van de aanbeveling

Voor deze aanbevelingen werden de originele DUODECIM-aanbevelingen overgenomen. Deze aanbeveling komt volledig overeen met de aanbeveling van de NICE-richtlijn (30). De AAP-richtlijn geeft geen aanbeveling weer voor specifieke antibioticatherapie (3).

Kwaliteit van bewijs

Het niveau van bewijskracht werd als laag beoordeeld gezien er in de DUODECIM-richtlijn geen weergave wordt gemaakt van het gebruikte bewijs voor deze aanbeveling en dat de NICE-richtlijn verwijst naar 2 SR die gebaseerd zijn op RCTs van een laag niveau (30).

Balans tussen voor- en nadelen van de aanbeveling

De voordelen van deze aanbeveling is dat hiermee de antibioticatherapie die ook bij andere populaties voor urineweginfecties wordt gebruikt (28), wordt doorgetrokken voor deze doelpopulatie. Het nadeel is dat er voor beide antibiotica nood is aan een magistrale bereiding in België. Dit zorgt ervoor dat dit een neutrale aanbeveling is wat voor- en nadelen betreft.

Waarden en voorkeuren van doelpopulatie

De voorkeur van de doelpopulatie is een gerichte behandeling, wat hiermee het geval is. Wegens de noodzaak aan magistrale bereidingen is het wel soms moeilijk omdat dit ervoor zorgt dat de behandeling later kan worden gestart.

Kosteneffectiviteit

Kosteneffectiviteit is in balans. Alleen door magistrale bereiding is het minder duidelijk hoe hoog de effectieve kosten zijn. Trimethoprim is in België wel geregistreerd op de lijst van vergoedbare grondstoffen, nitrofurantoïne staat hier niet op (31). De kostprijs van een magistrale bereiding wordt bepaald door de grondstof, de kosten van de eventuele excipiëntia en recipiënten en het honorarium van de apotheker.

Toepasbaarheid

Deze aanbeveling is toepasbaar in de Belgische zorgcontext gezien de antibiotica voorradig is en deze dus kunnen worden gebruikt. Echter gezien er geen siropen op de markt zijn, is het geen makkelijke toepassing.

Behandeling dient te worden aangepast aan de cultuur en antibiogram **GRADE 1A** - sterkte van aanbeveling: 1: sterke aanbeveling - niveau van bewijskracht: A: hoog niveau van bewijskracht

Toelichting van de aanbeveling

Deze aanbeveling werd overgenomen vanuit de AAP-richtlijn (3). In de originele richtlijn staat er geen aanbeveling die hieraan verwant is, waardoor deze werd toegevoegd aan de aanbevelingen.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs voor deze aanbeveling is hoog gezien in de AAP-richtlijn ze zich baseren op RCTs van een hoge kwaliteit (3).

Balans tussen voor- en nadelen van de aanbeveling

De voordelen van een gerichte therapie wegen op tegen de nadelen. Een gerichte therapie zorgt voor minder antibioticaresistentie en voor minder bijwerkingen (32). Het microbioom wordt minder verstoord doordat er een smaller spectrum wordt gebruikt.

Waarden en voorkeuren van doelpopulatie

Er is een voorkeur voor een zo kort en efficiënt mogelijke therapie.

Kosteneffectiviteit

Door een kweek uit te voeren is er enerzijds een extra kost aan deze behandeling gezien je een extra onderzoek dient uit te voeren. Langs de andere kant ga je hiermee proberen om enerzijds op individueel niveau een zo specifiek mogelijke behandeling in te stellen en anderzijds op populatieniveau te proberen om antibiotica resistentie te beperken.

Toepasbaarheid

Deze richtlijn is goed toepasbaar. Bij kinderen is een diagnose door middel van een urinestaal noodzakelijk, waardoor een kweek en antibiogram laagdrempelig voor handen is. Het is echter een moeilijkheid om bij deze patiëntenpopulatie een betrouwbaar staal af te nemen. Hierdoor is er risico op contaminatie en dus is het moeilijker om deze aanbeveling toe te passen. Verder is er ook een voorkeur om gerichte therapie toe te passen, zeker wanneer er resistentie blijkt voor de empirisch gestarte antibioticatherapie.

5 Implementatiefase

5.1 Consensusprocedure

Tijdens de consensusprocedure wordt de eerste versie van de aanbevelingen en achterliggend bewijs voorgelegd aan een expertenpanel. Dit expertenpanel bestaat uit de beoogde eindgebruikers, namelijk huisartsen, en inhoudelijke experts, namelijk pediaters. Dit gesprek vond omwille van praktische redenen online plaats op 29/11/2023 via Microsoft Teams.

5.1.1 Leden van het expertenpanel

- Dr. Nele Vanhamel, algemene kindergeneeskunde en neonatologie, kindernefrologie
- Dr. Lieselotte Wijnants, arts in opleiding, kindergeneeskunde
- Dr. Iris Rincheval, huisarts
- Dr. Els Hordies, huisarts

5.1.2 Verloop consensusprocedure

1. Doel van de richtlijn
2. Per klinische vraag worden de aanbevelingen overlopen en achterliggend bewijs uitgelegd.
3. Stemming via handopsteken indien akkoord
4. Elk lid van het expertenpanel mag zijn standpunt verdedigen en verduidelijken.
5. Discussie
6. Aanpassing van de aanbeveling indien nodig.
7. Nieuwe stemming

5.1.3 Klinische vraag 1: Welke klinische tekens en symptomen kunnen bij kinderen een urineweginfectie aantonen of uitsluiten?

5.1.3.1 Stelling 1: bij zuigelingen en kinderen die zich presenteren met koorts ≥38°C zonder focus moet binnen 24 uur een urine sample afgenomen worden. GRADE 1C

Het expertenpanel ging volledig akkoord met de stelling. Alle beschikbare literatuur geeft aan dat bij een kind met koorts zonder focus een urineweginfectie steeds uitgesloten moet worden.

Hierdoor wordt volgende aanbeveling bekomen:

- **Het is aangewezen om bij zuigelingen en kinderen die zich presenteren met koorts ≥38°C zonder focus binnen 24 uur een urine sample af te nemen.**
  GRADE 1C

5.1.3.2 Stelling 2: De symptomen voor een urineweginfectie bij kinderen worden opgedeeld in drie leeftijdscategorieën: <3 maanden, >3 maanden en preverbaal, >3 maanden en verbaal. (Cf. Onderstaand schema) GRADE 1C

Alle panelleden stemden in met deze aanbeveling. Ze vonden het een meerwaarde om in tegenstelling met DUODECIM de symptomen te verdelen in leeftijdscategorieën. Naar gebruik in de praktijk toe waren ze akkoord om de symptomen schematisch weer te geven en niet in voltekst zoals een aanbeveling meestal geformuleerd wordt.

Hierdoor wordt volgende aanbeveling bekomen:

- **De symptomen van een urineweginfectie kunnen onderverdeeld worden in drie leeftijdscategorieën.**
  GRADE 1C

	Meest voorkomend		Minst voorkomend
<3 maanden	Koorts, braken, lethargie, prikkelbaarheid	Verminderde eetlust, failure to thrive	Abdominale pijn, icterus, hematurie, slechtriekende urine
>3 maanden preverbaal	Koorts	Abdominale pijn, drukpijn flanken, braken, verminderde eetlust	Lethargie, prikkelbaarheid, hematuria, offensive urine, failure to thrive
>3 maanden verbaal	Pollakisurie, dysurie	Verminderde lediging, verandering in continentie, abdominale pijn, drukpijn flanken.	Koorts, malaise, braken, hematurie, slechtriekende urine, failure to thrive

5.1.4 Klinische vraag 2: Welke sampling-methoden geven een betrouwbaar urinestaal?

5.1.4.1 Stelling 1: Clean catch is de eerste keuze methode voor urine collectie bij kinderen. GRADE 1B

Het volledige expertenpanel ging akkoord met deze stelling. Bij kinderen waar clean catch mogelijk is, is dit een goede manier om een betrouwbaar urinestaal af te nemen. Er werd genuanceerd dat vooral bij zuigelingen en jonge kinderen een clean catch niet evident is omdat ze nog onvoldoende kunnen meewerken. Een clean catch is dan een eerder omslachtige en tijdsintensieve methode.

Hierdoor wordt volgende aanbeveling bekomen:

- **Het is aanbevolen om bij kinderen de clean catch methode als eerste keuze te gebruiken voor urine collectie.**
  GRADE 1B

5.1.4.2 Stelling 2: Indien een clean catch urine sample niet mogelijk is is het aanbevolen andere niet invasieve methoden zoals urine-collectie zakjes of collectie pads te gebruiken. Het is niet aanbevolen om wattenbolletjes, gaas of maandverband te gebruiken voor urinecollectie. GRADE 1C

Het expertenpanel ging niet volledig akkoord met deze stelling.

De twee kinderartsen binnen het expertenpanel gaven duidelijk aan niet akkoord te zijn. Zij geven aan dat het onderliggende bewijs voor deze aanbeveling te zwak is. Ook de NICE-richtlijn haalt zelf het beperkte bewijs voor deze aanbeveling aan. Zij stellen dat er onvoldoende onderzoeksdata zijn om conclusies te trekken rond urine collectie zakjes en urine collectie pads (2). Voor de pediaters is urinecollectie via plakzakjes een goede screeningsmethode. Bij pyurie moet er

echter overgegaan worden op invasieve methoden zoals blaaskatheterisatie of SPA voor de bevestiging van de diagnose. Zelf verkiezen zij om meteen invasieve methoden toe te passen omdat deze methoden minder omslachtig zijn, zij hiertoe toegang hebben en dit meteen een juiste diagnosestelling geeft. De huisartsen binnen het expertenpanel haalden correct aan dat voor hen urine collectie zakjes wel een beter toegankelijke methode zijn. Voor SPA of blaassondage verwijzen zij door naar de tweede lijn, omdat ze de materialen niet voorhanden hebben en zichzelf niet voldoende expertise vinden hebben om dit uit te voeren. De kinderartsen geven aan dat een huisarts zeker een blaassondage bij een kind mag uitvoeren, maar dat ze begrijpen wanneer de arts zichzelf onvoldoende vertrouwd voelt met de handeling dat het correct is om door te verwijzen. Gezien de richtlijn gericht is op een eerstelijns setting werd er gesteld dat urinecollectie via zakjes of pads in de richtlijn moet worden opgenomen, maar wel met de opmerking dat het enkel voldoende is als screeningsmethode.

Hierdoor wordt volgende aangepaste methode bekomen:

- **Indien een clean catch urinestaal niet mogelijk is, is het aanbevolen om andere niet-invasieve methoden zoals urine collectie zakjes of collectie pads te gebruiken als screening. Bij aangetoonde pyurie is het aanbevolen invasieve methoden te overwegen om de diagnose te bevestigen.**
  GRADE 1C

5.1.4.3 Stelling 3: Indien het niet mogelijk is om een urinestaal te verkrijgen via niet-invasieve methodes kan een eenmalige blaassondage of SPA gebruikt worden. Echografie moet gebruikt worden om te bevestigen of er urine aanwezig is in de blaas vooraleer een SPA uit te voeren. GRADE 1A

Door de discussie bij de vorige stelling is het ook nodig om deze aanbeveling aan te passen in verwoording. Er is een sterke kwaliteit van bewijs voor deze aanbeveling, om die reden dat deze zeker moet opgenomen worden in de richtlijn desondanks de eerder beperkte toepasbaarheid in de eerste lijn. Huisartsen die de materialen voorradig hebben en zichzelf bekwaam voelen in deze handelingen mogen deze zeker uitvoeren in de eerste lijn.

Hierdoor wordt volgende aangepaste aanbeveling bekomen:

- **Indien een urinestaal bekomen via urine collectie zakjes of collectie pads pyurie aantoont, is het aanbevolen de diagnose te bevestigen via eenmalige blaassondage of SPA. Echografie moet gebruikt worden om te bevestigen of er urine aanwezig is in de blaas vooraleer een SPA uit te voeren.**
  GRADE 1A

5.1.5 Klinische vraag 3: Welke verdere investigaties zijn nodig bij kinderen met een urineweginfectie?

5.1.5.1 Stelling 1: Echografie is aanbevolen bij alle kinderen jonger dan 6 maanden met een eerste UWI, en dit tijdens de episode als het een atypische infectie (gedefinieerd als ernstig ziek, beperkte urinedebiet, abdominale of blaasmassa, gestegen creatinine, septicaemie, niet reageren op behandeling met de geschikte antibiotica binnen de 48u, infectie met een non-E. coli organisme) is, anders binnen de 6 weken na de infectie. GRADE 1C

De aanwezige experten waren het eens met deze stelling. Ze vonden het gebruik van een echografie bij deze doelgroep zinvol voor het zoeken naar anatomische afwijkingen.

Hierdoor wordt volgende aanbeveling bekomen:

- **Echografie is aanbevolen bij alle kinderen jonger dan 6 maanden met een eerste UWI, en dit tijdens de episode als het een atypische infectie (gedefinieerd als ernstig ziek, beperkte urinedebiet, abdominale of blaasmassa, gestegen creatinine, septicaemie, niet reageren op behandeling met de geschikte antibiotica binnen de 48u, infectie met een non-E. coli organisme) is, anders binnen de 6 weken na de infectie.**
  GRADE 1C

5.1.5.2 Stelling 2: Echografie is zinvol bij kinderen ouder dan 6 maanden in de acute fase wanneer ze een atypische infectie (gedefinieerd als ernstig ziek, beperkte urinedebiet, abdominale of blaasmassa, gestegen creatinine, septicaemie, niet reageren op behandeling met de geschikte antibiotica binnen de 48u, infectie met een non-E. coli organisme) hebben of binnen de 6 weken bij wederkerende infecties. GRADE 1C

De aanwezige experten waren het eens met deze stelling. Ze vonden het gebruik van een echografie bij deze doelgroep zinvol voor het zoeken naar anatomische afwijkingen.

Hierdoor wordt volgende aanbeveling bekomen:

- **Echografie is zinvol bij kinderen ouder dan 6 maanden in de acute fase wanneer ze een atypische infectie (gedefinieerd als ernstig ziek, beperkte urinedebiet, abdominale of blaasmassa, gestegen creatinine, septicaemie, niet reageren op behandeling met de geschikte antibiotica binnen de 48u, infectie met een non-E. coli organisme) hebben of binnen de 6 weken bij wederkerende infecties.**
  GRADE 1C

5.1.5.3 Stelling 3: Verwijs naar een pediater indien de echografie afwijkend is. Bij kinderen onder de 3 jaar indien de echografie normaal is en er atypische of wederkerende infecties zijn. En bij kinderen ouder dan 3 jaar met een normale echografie en wederkerende infecties. GRADE 1C

De huisartsen gaven bij deze stelling terecht aan dat het een goede aanbeveling is gezien de beperkte kennis in de beroepsgroep om verdere onderzoeken juist aan te vragen en te interpreteren. De pediaters waren ook akkoord om bij deze groep een verwijzing te adviseren gezien zij wel gericht verder onderzoek kunnen doen en hierop een verder plan kunnen opstellen om verdere schade te voorkomen.

Hierdoor wordt volgende aanbeveling bekomen:

- **Verwijs naar een pediater indien de echografie afwijkend is. Bij kinderen onder de 3 jaar indien de echografie normaal is en er atypische of wederkerende infecties zijn. En bij kinderen ouder dan 3 jaar met een normale echografie en wederkerende infecties. GRADE 1C**

5.1.6 Klinische vraag 4: Welke medicamenteuze behandelingen krijgen de voorkeur bij het behandelen van bevestigde urineweginfectie bij kinderen?

5.1.6.1 Stelling 1: Plaats van behandeling: kinderen onder de leeftijd van 3 maanden die koorts hebben moeten initieel behandeld worden in het ziekenhuis. Kinderen ouder dan 3 maanden moeten doorgestuurd worden naar het ziekenhuis bij serieuze gegeneraliseerde symptomen of als ze geen orale behandeling kunnen tolereren. GRADE 1C

Initieel waren de pediaters hier niet mee akkoord gezien ze de leeftijdsgrens van 3 maanden heel jong vonden. De Huisartsen haalden ook aan dat in de huisartsenpraktijk heel weinig diagnoses van urineweginfectie gesteld worden bij kinderen onder het jaar. Deze worden voor een diagnose wegens koorts zonder focus doorverwezen naar het ziekenhuis en indien de diagnose urineweginfectie gesteld wordt, volgt er vaak een opname. De huisartsen vinden het wel verantwoord om kinderen die orale behandeling goed verdragen en niet toxisch ziek zijn vanaf de leeftijd van 3 maanden thuis te behandelen. Na de discussie beaamden de kinderartsen dat ze hiermee akkoord waren. Alle experten denken wel dat in de praktijk het niet altijd makkelijk toepasbaar is en er nog vaak kinderen ouder dan 3 maanden met een pyelonefritis in het ziekenhuis zullen worden behandeld ook bij beperkte symptomen.

Hierdoor wordt na discussie volgende aanbeveling bekomen:

- **Plaats van behandeling: kinderen onder de leeftijd van 3 maanden die koorts hebben moeten initieel behandeld worden in het ziekenhuis. Kinderen ouder dan 3 maanden moeten doorgestuurd worden naar het ziekenhuis bij ernstige gegeneraliseerde symptomen of als ze geen orale behandeling kunnen tolereren. GRADE 1C**

5.1.6.2 Stelling 2: Zelfs nierinfecties kunnen bij kinderen onder of op schoolleeftijd peroraal worden behandeld met cefalosporines (bv. Cefalexine 50 – 100 mg/kg/24 h verdeeld over 2-3 dosissen) of met Amoxicilline-clavulaanzuur (bv. 50 mg/kg/ 24h verdeeld over 3 dosissen en verdubbeld bij een ernstige infectie) indien cultuur beschikbaar en gevoelig. GRADE 1C

Alle experten gingen akkoord met het niveau van bewijskracht, ze waren ook akkoord om amoxicilline-clavulaanzuur alleen te gebruiken in een gerichte behandeling. De kinderartsen stelden wel voor om te switchen van aanbevolen cefalosporine naar cefuroxim gezien dit in België meer wordt gebruikt en er hiervan ook een siroop op de markt is. Deze verandering werd door de huisartsen ook goedgekeurd.

Hierdoor wordt de volgende aanbeveling aangepast naar:

- **Zelfs nierinfecties kunnen bij kinderen onder of op schoolleeftijd peroraal worden behandeld met cefalosporines (bv. Cefuroxim 30 - 50 mg/kg/24h verdeeld over 3 dosissen) of met Amoxicilline-clavulaanzuur (bv. 50 mg/kg/ 24h verdeeld over 3 dosissen en verdubbeld bij een ernstige infectie) indien cultuur beschikbaar en gevoelig.**
  GRADE 1C

5.1.6.3 Stelling 3: Parenterale behandeling in het ziekenhuis: cefuroxim (100 mg/kg/24h) en ceftriaxon (80mg/kg/24h) zijn goede keuzes voor parenterale behandeling GRADE 1C

De verschillende experten waren het zonder discussie eens over deze stelling en het toegewezen niveau van bewijskracht.

Hierdoor wordt volgende aanbeveling bekomen

- **Parenterale behandeling in het ziekenhuis: cefuroxim (100 mg/kg/24h) en ceftriaxon (80mg/kg/24h) zijn goede keuzes voor parenterale behandeling.**
  GRADE 1C

5.1.6.4 Stelling 4: Oraal: cystitis wordt behandeld met trimethoprim (8 mg/kg/ 24h) verdeeld over 2 dosissen GRADE 1C

Over het gebruik van trimethoprim bij de behandeling van cystitis waren de verschillende experten akkoord al gaven ze aan dat het in de praktijk niet altijd makkelijk is omdat de beschikbaarheid gezien de noodzaak tot magistrale bereiding beperkt is.

Hierdoor wordt volgende aanbeveling bekomen:

- **Oraal: cystitis wordt behandeld met trimethoprim (8 mg/kg/ 24h) verdeeld over 2 dosissen**
  GRADE 1C

5.1.6.5 Stelling 5: Oraal: cystitis wordt behandeld met nitrofurantoïne (5 mg/kg/ 24h) verdeeld over 2 dosissen GRADE 1C

Over het gebruik van nitrofurantoïne bij de behandeling van cystitis waren de verschillende experten akkoord al gaven ze aan dat het in de praktijk niet altijd makkelijk is omdat de beschikbaarheid gezien de magistrale bereiding vaak beperkt is.

Hierdoor wordt volgende aanbeveling bekomen:

- **Oraal: cystitis wordt behandeld met nitrofurantoïne (5 mg/kg/ 24h) verdeeld over 2 dosissen**
  GRADE 1C

5.1.6.6 Stelling 6: Behandeling dient te worden aangepast aan de cultuur en antibiogram GRADE 1A

Dit was voor alle experten een evidentie en een noodzaak om als aparte aanbeveling te vermelden. Ze gingen ook akkoord met de toegewezen niveau van evidentie.

Hierdoor wordt volgende aanbeveling bekomen:

- ***Behandeling dient te worden aangepast aan de cultuur en antibiogram*** **GRADE 1A**

6 Discussie

In deze masterproef wordt de DUODECIM-richtlijn 'urinary tract infection in a child' geactualiseerd en aangepast naar de Belgische zorgcontext. Hieronder worden per klinische vraag de belangrijkste aanbevelingen samengevat.

Koorts ≥38°C zonder focus is het belangrijkste klinische teken van een urineweginfectie bij kinderen, het is aanbevolen om bij dit symptoom binnen 24 uur een urinestaal af te nemen. Overige mogelijke symptomen van een urineweginfectie verschillen per leeftijdscategorie: <3 maanden, >3 maanden en preverbaal, >3 maanden en verbaal. Deze symptomen werden in een schematische voorstelling van meest naar minst voorkomend weergegeven.

Voor het afnemen van een betrouwbaar urinestaal is clean catch de eerste keuze. Indien dit niet mogelijk is, is het aanbevolen om andere niet-invasieve methoden zoals urine collectie zakjes of collectie pads te gebruiken als screening. Bij aangetoonde pyurie is het aanbevolen invasieve methoden zoals eenmalige blaassondage of suprapubisch aspiratie te overwegen om de diagnose te bevestigen.

Echografie wordt aangeraden tijdens een episode bij alle kinderen met een atypische infectie, binnen de 6 weken bij een urineweginfectie bij een kind jonger dan 6 maanden of bij een kind ouder dan 6 maanden met wederkerende infecties. Verwijzing naar een pediater is noodzakelijk indien echografie afwijkend is of wanneer echografie normaal is bij een kind jonger dan 3 jaar met een atypische infectie of bij een kind met een wederkerende infectie.

Therapie dient te worden aangepast aan cultuur en antibiogram. Kinderen onder de leeftijd van 3 maanden of oudere kinderen die ernstige veralgemeende symptomen hebben of orale therapie niet verdragen dienen te worden verwezen naar het ziekenhuis. Voor cystitis wordt behandeling met trimethoprim of nitrofurantoïne aanbevolen. Voor de behandeling van nierinfecties worden cefalosporines of amoxicilline-clavulaanzuur in een gerichte setting aanbevolen indien perorale behandeling kan. Parenterale behandeling bestaat uit cefalosporines.

Samengevat, tijdens de adaptatieprocedure werd het merendeel van de oorspronkelijke aanbevelingen aangepast. De belangrijkste aanpassingen zijn de schematische voorstelling van symptomen per leeftijdscategorie en clean catch als eerste keuze methode voor het bekomen van een urinestaal bij kinderen van elke leeftijd waardoor minder invasieve technieken gebruikt moeten worden. Daarnaast werd de doelgroep voor verdere investigaties beter gedefinieerd en is behandeling in het ziekenhuis voor een kleinere groep noodzakelijk.

Het proces van adaptatie van een richtlijn is voor de onderzoekers heel intensief. Zeker wanneer deze bij aanvang geen ervaring hebben hierin. Het gebrek aan ervaring kan een zwakte zijn, maar hier staat tegenover dat er vanuit EBpracticenet een duidelijke handleiding en enkele feedbackmomenten werden voorzien. Bovendien hebben beide onderzoekers wel reeds ervaring in de klinische praktijk wat een duidelijke meerwaarde is voor de adaptatieprocedure.

Een sterkte van de adaptatie procedure is dat de eerste fase parallel door 2 onderzoekers wordt doorlopen. Dit houdt in dat 2 onderzoekers apart een systematische literatuurzoektocht uitvoeren

en nadien de gevonden richtlijnen screenen naar kwaliteit. Nadien worden de resultaten samengelegd om tot een gemeenschappelijk besluit te komen voor de inclusie van de richtlijnen. De verdere uitwerking werd opgesplitst en elke onderzoeker werkte 2 klinische vragen uit.

Een andere sterkte van dit onderzoek is het gebruik van een experten panel voor de consensusprocedure. Een eerste opmerking hierbij is dat een gesprek plannen met huisartsen en pediaters in de winterperiode tijdens het infectieseizoen geen evidentie is. Een tweede opmerking is dat door het gebruik van een online medium er een grotere drempel is voor discussie. Er werd getracht de verschillende deelnemers voldoende aan het woord te laten en via handopsteking werd er geprobeerd een duidelijk beeld te krijgen van de ideeën van de verschillende deelnemers. Door gebruik van deze systemen is de consensusprocedure een verrijking voor de aanpassing van de richtlijn.

De kwaliteit van het bewijs is eerder zwak, dit is een beperking naar gebruik in de praktijk. De uitwerking van de klinische vragen gebeurde aan de hand van 2 richtlijnen, namelijk de AAP-richtlijn en de NICE-richtlijn. Voor de klinische vraag rond klinische tekens en symptomen was er geen aanbeveling in de AAP-richtlijn en voor de vraag rond verdere investigaties was de aanbeveling eerder beperkt, waardoor enkel de NICE-richtlijn gebruikt werd voor de aanpassing. Voor verschillende klinische vragen is de gebruikte evidentie voor de aanbevelingen van een laag niveau.

Het gebrek aan onderbouwde aanbevelingen rond symptomen en verdere investigaties in de AAP-richtlijn benadrukt de noodzaak aan aanvullend onderzoek om lacunes in de beschikbare evidence op te vullen en optimale aanbevelingen te formuleren. Een richtlijn is een dynamisch gegeven, bijgevolg dient bij nieuwe relevante evidentie de richtlijn herbekeken te worden en te worden aangepast.

Een groot verschil tussen deze richtlijn en richtlijnen van AAP en NICE is de doelgroep (2,3). In deze richtlijn wordt met nadruk gefocust op de toepasbaarheid in de eerste lijn met zicht op het gebruik van de richtlijn door huisartsen. Andere richtlijnen hebben naast huisartsen, ook specialisten zoals pediaters en urologen als doelgroep.

Voor de praktijk heeft deze richtlijn zeker implicaties. Het gebruik van clean catch voor het afnemen van een urinestaal en de duidelijke instructies die worden aangereikt in deze richtlijn zorgen voor een vereenvoudiging van het diagnostisch proces. Kinderen moeten dan niet doorgestuurd worden voor meer invasieve methoden die meestal in het ziekenhuis worden toegepast. Er zijn ook belangrijke implicaties op het vlak van medicamenteuze behandeling. Enerzijds doordat een grotere groep met perorale behandeling in de eerste lijn kan worden behandeld en anderzijds doordat het wordt aanbevolen om gebruik te maken van een zo gericht mogelijke therapie.

Kortom, deze masterproef heeft zowel sterke als zwakke punten. Desondanks biedt de aangepaste richtlijn een waardevol instrument voor de praktijk. Er is echter nog steeds behoefte aan verder onderzoek om de aanbevelingen te verfijnen en aan te vullen, met name op het gebied van symptomen, behandeling en verdere diagnostiek van urineweginfecties bij kinderen.

7 Conclusie

Binnen het kader van deze masterproef is de DUODECIM-richtlijn 'urineweginfecties bij kinderen' herzien en aangepast aan de Belgische zorgcontext. Dit proces is grondig beschreven in de methodologie.

Na het onafhankelijk screenen van relevante richtlijnen zijn de NICE- en AAP-richtlijn met betrekking tot urineweginfecties bij kinderen geselecteerd voor verdere aanpassing. Beide richtlijnen werden beoordeeld op kwaliteit, consistentie, courantheid en toepasbaarheid. Op basis van het bewijs uit deze richtlijnen en aanvullend literatuuronderzoek is een eerste versie van de nieuwe aanbevelingen opgesteld. Deze zijn vervolgens voorgelegd aan het expertenpanel, bestaande uit de beoogde eindgebruikers en inhoudelijke experts. Een schematisch overzicht vindt u in appendix 3.

Planning voor update

Een update van de richtlijn moet gebeuren bij nieuwe relevante evidentie die zou leiden tot aanpassing van de aanbevelingen. We stellen ook een systematische update voor om de 5 jaar.

Belangenvermenging

Auteurs:	Ilse Van Genechten
	Kato Van Look
Promotor:	prof. Dr. Jan Verbakel
Expertenpanel:	Dr. Nele Vanhamel, algemene kindergeneeskunde en neonatologie, kindernefrologie
	Dr. Lieselotte Wijnants, arts in opleiding, kindergeneeskunde
	Dr. Iris Rincheval, huisarts
	Dr. Els Hordies, huisarts

Allen verklaren zij geen belangenvermenging te hebben bij het schrijven van deze masterproef.

Dankwoord

Het schrijven van een masterpaper is een uitdagend proces dat we niet zonder begeleiding hadden kunnen voltooien. In het bijzonder willen we onze promotor, Prof. Dr. Jan Verbakel, bedanken voor zijn begeleiding gedurende dit proces.

Verder willen we het team van EBpracticenet, in het bijzonder Prof. Dr. Nicolas Delvaux, voor de begeleiding van het traject rond de adaptatie van een richtlijn. De beschikbare handleiding en begeleidingsmomenten zijn een hulp geweest in het gehele proces.

Graag bedanken we ook het expertenpanel bestaande uit dr. Nele Vanhamel, dr. Lieselotte Wijnants, dr. Iris Rincheval en dr. Els Hordies. Hun tijd en expertise hebben een grote meerwaarde betekend voor de consensusprocedure van onze masterpaper.

Als laatste willen we als auteurs elkaar bedanken voor de vlotte samenwerking. De afgelopen 3 jaar hebben wij een sterk team gevormd dat elkaar aanvulde waar nodig. Zonder deze samenwerking was het proces moeizamer verlopen.

Bibliografie

1. Boon HA, Struyf T, Crèvecoeur J, Delvaux N, Van Pottelbergh G, Vaes B, et al. Incidence rates and trends of childhood urinary tract infections and antibiotic prescribing: registry-based study in general practices (2000 to 2020). BMC Prim Care [Internet]. 2022;23(1):1–10. Available from: https://doi.org/10.1186/s12875-022-01784-x
2. National Institute for Health, Care. Urinary tract infection in under 16s : diagnosis and management. Nice. 2022;(August 2007).
3. Roberts KB, Downs SM, Finnell SME, Hellerstein S, Shortliffe LD, Wald ER, et al. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. Pediatrics. 2011;128(3):595–610.
4. Duodecim. Urineweginfectie bij een kind [Internet]. 2017. [cited 2024 Apr 16]. Available from: https://ebpnet.be/nl/ebsources/759?searchTerm=urineweginfectie
5. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: Traditional and emerging pathogens. Disease-a-Month. 2003;49(2):71–82.
6. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. Lancet [Internet]. 2020;395(10237):1659–68. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30676-0
7. De Sutter A, Piessens V, Poelman T, Van Roy K. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. 2021; Available from: https://www.health.belgium.be/nl/news/bapcoc-gids-2021-nu-beschikbaar
8. Delvaux N, Van de Velde S, Philips H, Van Royen P, Vanschoenbeek J, Goossens M, et al. Adaptatie Duodecim Richtlijnen, versie 9. Ebpracticenet. 2020;(november).
9. The ADAPTE Collaboration. ADAPTE-Resource-toolkit-March-2010.pdf. 2009.
10. Brouwers, Melissa C.; Browman, George P.; Burgers, Jako S.; Cluzeau, F.; Davis, Dave; Fedeer, Gene; Fervers, Béatrice; Graham, Ian; Grimshaw, Jeremy; Hanna, Steve E.; Kho, Michelle E.; Littlejohns, Peter; Makrski, Julie; Zitzelsberger L. Instrument Voor Beoordeling van richtlijnen. 2009;
11. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Chinese J Evidence-Based Med. 2009;9(1):8–11.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. GRADE: Going from Evidence to Recommendations. Chinese J Evidence-Based Med. 2009;9(3):257–9.
13. Se G, Bj K, Tn P, Ea R, Hs V, Versie WRJ. NHG-Standaard. 2020;(april):1–128.
14. England PH. Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing. Nice [Internet]. 2018;(October 2018):35p. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/infections/antimicrobial-stewardship/products?ProductType=Guidance&Status=Published
15. Boaz K. Karmazyn, MD; Adina L Alazraki, MD; Sudha A. Anupindi, MD; Molly E. Dempsey, MD; Jonathan R. Dillman, MD; Scott R. Dorfman, MD; Matthew D. Garber, MD; Sheila G.Moore, MD; Craig A. Peters, MD; Henry E. Rice, MD; Cynthia K. Rigsby, MD; Nabile M. Saf M. American College of Radiology Urinary Tract Infection – Child. 2016;1–12.
16. Radmayr C, Bogaert G, Burgu B, Dogan HS, Vice-chair JMN, Quaedackers J, et al. Paediatric Urology - THE GUIDELINE - Uroweb. 2022; Available from: https://uroweb.org/guidelines/paediatric-urology/chapter/the-guideline
17. National Collaborating Centre for Women's and Children's Healt. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment and long-term management, search strategies. Vol. 36, Canadian Family Physician. 2007. 1597–1600 p.
18. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment and long-term management. excluded studies. Vol. 36, Canadian

Family Physician. 2007. 1597–1600 p.
19. Finnell SME, Carroll AE, Roberts KB, Hellerstein S, Shortliffe LD, Wald ER, et al. Technical report - Diagnosis and management of an initial UTI in febrile infants and young children. Pediatrics. 2011;128(3).
20. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment and long-term management. evidence tables. Vol. 36, Canadian Family Physician. 2007. 1597–1600 p.
21. P. W, M. W, L. B, S. P, G. R, J. C, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and investigation of urinary tract infection in children: a systematic review and economic model. Health Technol Assess (Rockv) [Internet]. 2006;10(36):iii–154. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=44794888%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med5&NEWS=N&AN=17014747
22. R.I.Z.I.V. Tarieven; artsen-klinische biologie [Internet]. 2024 [cited 2024 Mar 19]. Available from: https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/tarief_artsen_deel05_20240101.pdf
23. Thuisarts. Hoe vang ik de plas op van mijn kind? [Internet]. [cited 2024 Apr 9]. Available from: https://www.thuisarts.nl/blaasontsteking-bij-kinderen/hoe-vang-ik-plas-van-mijn-kind-op
24. Kozer E, Rosenbloom E, Goldman D, Lavy G, Rosenfeld N, Goldman M. Pain in infants who are younger than 2 months during suprapubic aspiration and transurethral bladder catheterization: A randomized, controlled study. Pediatrics. 2006;118(1):51–6.
25. R.I.Z.I.V. Geneesheer-specialist voor rontgendiagnose echografieën [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 19]. p. 1–11. Available from: https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/nomenclatuurart17bis_20210801_01.pdf
26. R.I.Z.I.V. tarieven: artsen-medische beeldvorming [Internet]. 2024 [cited 2024 Mar 19]. Available from: https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/tarief_artsen_deel04_20230101.pdf
27. R.I.Z.I.V. tarieven; artsen - raadplegingen en bezoeken [Internet]. 2024 [cited 2024 Mar 19]. Available from: https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/tarief_artsen_deel01_20240401corr.pdf
28. Belgian Antibiotic Policy Coordination Commission. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. 2022;(November).
29. NICE. Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing. 2018;(October 2018):1–31.
30. NICE. Urinary tract infection: antimicrobial prescribing. Natl Inst Heal Care Excell [Internet]. 2018;(October 2018):35p. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng109/resources/urinary-tract-infection-lower-antimicrobial-prescribing-pdf-66141546350533
31. R.I.Z.I.V. Lijst magistrale bereidingen [Internet]. 2024 [cited 2024 Mar 19]. p. 1–3. Available from: https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/lijst_magistrale_bereidingen_hoofdstukI.pdf
32. NICE. Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use. JAC-Antimicrobial Resist. 2019;1(2).

Appendix

Appendix 1: goedkeuring ethisch comité

Urineweginfecties bij kinderen DUODECIM

Dossiernr.:	MP022539
Masterproef:	Masterproef I HAIO, 2021-2024
Faculteit/opleiding:	Faculteit Geneeskunde Master in de huisartsgeneeskunde
Studiefase:	eerste fase
Academiejaar:	2022-2023
Korte omschrijving / abstract:	Als masterproef zullen wij de richtlijn van DUODECIM over urineweginfecties bij kinderen evalueren en vergelijken met de nieuwste richtlijnen. Hierruit gaan we dan aanbevelingen doen naar mogelijke verbeteringen van de richtlijn
Gewenste taal van communicatie:	nl
Promotor:	Prof Dr Jan Verbakel (u0042064)
Organisatie:	KU Leuven
Dienst:	Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde
Discipline:	Masterproef
Extra groepsleden:	Kato Van Look kato.vanlook@student.kuleuven.be r0595334 Ilse Van Genechten ilse.vangenechten@student.kuleuven.be r0619103

De verstrekte informatie toont aan dat het onderzoek in het kader van de masterproef een zuivere literatuurstudie betreft en dat er op geen enkele wijze gebruik wordt gemaakt van proefdieren, proefpersonen of menselijk lichaamsmateriaal.

Dit type onderzoek vereist geen goedkeuring van een gemachtigde commissie voor medische ethiek.

Onder voorbehoud van de volledigheid en correctheid van de door u verstrekte gegevens, krijgt u hierbij het akkoord om het onderzoek in het kader van de masterproef te starten. Deze mail dient als bewijs van goedkeuring mocht u uw onderzoek wensen te publiceren.

Wij willen u erop attent maken dat u zelf verantwoordelijk blijft voor uw onderzoek. Bovendien doet elke wijziging aan de door u verstrekte gegevens omtrent de onderzoeksopzet deze goedkeuring vervallen. U dient in dat geval een amendement te maken aan uw huidig dossier.

Appendix 2: MATRIX AGREE-II instrument

RICHTLIJN TITEL: NICE: Urinary tract infection in children

	Item	Evaluator 1 (Kato)	Evaluator 2 (Ilse)
Scope and purpose	1	7	7
	2	5	4
	3	7	7
TOTAAL /21		19	18
Stakeholder involvement	4	6	7
	5	7	7
	6	7	7
TOTAAL /21		20	21
Rigour of development	7	7	7
	8	7	7
	9	5	6
	10	7	7
	11	7	7
	12	7	7
	13	5	6
	14	5	6
TOTAAL /56		50	53
Clarity and presentation	15	7	7
	16	7	7
	17	7	7
TOTAAL /21		21	21
Applicability	18	5	6
	19	5	6
	20	7	7
	21	2	2
TOTAAL /28		19	21
Editorial Independence	22	1	2
	23	7	7
TOTAAL /14		8	9
OVERALL ASSESSMENT		6	6
Strongly recommend		X	X
Recommend (with provisos / alterations)			
Would not recommend			
Unsure			

RICHTLIJN TITEL: AAP: UTI in febrile infants and children 2 to 24 months

	Item	Evaluator 1 (Kato)	Evaluator 2 (Ilse)
Scope and purpose	1	7	7
	2	5	6
	3	7	7
TOTAAL /21		19	20
Stakeholder involvement	4	3	3
	5	1	2
	6	7	7
TOTAAL /21		11	12
Rigour of development	7	6	7
	8	7	7
	9	6	7
	10	7	7
	11	5	6
	12	7	7
	13	5	6
	14	5	5
TOTAAL /56		48	52
Clarity and presentation	15	7	7
	16	7	7
	17	7	7
TOTAAL /21		21	21
Applicability	18	4	5
	19	5	6
	20	7	7
	21	1	1
TOTAAL /28		17	19
Editorial Independence	22	7	7
	23	7	7
TOTAAL /14		14	14
OVERALL ASSESSMENT		6	6
Strongly recommend		X	X
Recommend (with provisos / alterations)			
Would not recommend			
Unsure			

RICHTLIJN TITEL: EAU: Guidelines on pediatric urology

	Item	Evaluator 1 (Kato)	Evaluator 2 (Ilse)
Scope and purpose	1	5	6
	2	2	2
	3	5	6
TOTAAL /21		12	14
Stakeholder involvement	4	3	3
	5	3	4
	6	3	2
TOTAAL /21		9	9
Rigour of development	7	7	7
	8	6	5
	9	4	6
	10	4	5
	11	3	5
	12	5	5
	13	5	6
	14	4	4
TOTAAL /56		38	43
Clarity and presentation	15	6	7
	16	7	7
	17	6	7
TOTAAL /21		19	21
Applicability	18	2	4
	19	5	4
	20	1	1
	21	3	1
TOTAAL /28		11	10
Editorial Independence	22	7	7
	23	7	7
TOTAAL /14		14	14
OVERALL ASSESSMENT		4.5	5
Strongly recommend			
Recommend (with provisos / alterations)		X	X
Would not recommend			
Unsure			

RICHTLIJN TITEL: ACR: Urinary tract infection child

	Item	Evaluator 1 (Kato)	Evaluator 2 (Ilse)
Scope and purpose	1	2	1
	2	1	1
	3	6	7
TOTAAL /21		9	9
Stakeholder involvement	4	5	3
	5	1	1
	6	3	5
TOTAAL /21		9	9
Rigour of development	7	6	6
	8	5	5
	9	1	2
	10	3	2
	11	3	6
	12	4	2
	13	1	1
	14	1	1
TOTAAL /56		24	25
Clarity and presentation	15	7	7
	16	7	7
	17	7	7
TOTAAL /21		21	21
Applicability	18	3	5
	19	3	4
	20	1	1
	21	1	1
TOTAAL /28		8	11
Editorial Independence	22	1	1
	23	6	5
TOTAAL /14		7	6
OVERALL ASSESSMENT		3.5	3.5
Strongly recommend			
Recommend (with provisos / alterations)			
Would not recommend		X	X
Unsure			

RICHTLIJN TITEL: NICE: Urinary tract infection: antimicrobial prescribing

	Item	Evaluator 1 (Kato)	Evaluator 2 (Ilse)
Scope and purpose	1	7	7
	2	5	4
	3	7	7
TOTAAL /21		19	18
Stakeholder involvement	4	1	1
	5	1	1
	6	6	7
TOTAAL /21		8	9
Rigour of development	7	7	7
	8	7	7
	9	5	6
	10	7	7
	11	6	6
	12	6	6
	13	1	1
	14	1	1
TOTAAL /56		40	41
Clarity and presentation	15	5	6
	16	7	7
	17	4	2
TOTAAL /21		16	15
Applicability	18	1	1
	19	1	1
	20	3	5
	21	1	1
TOTAAL /28		6	8
Editorial Independence	22	1	1
	23	1	1
TOTAAL /14		2	2
OVERALL ASSESSMENT		4	4
Strongly recommend			
Recommend (with provisos / alterations)			
Would not recommend			
Unsure		X	X

RICHTLIJN TITEL: NHG-standaard: urineweginfecties

	Item	Evaluator 1 (Kato)	Evaluator 2 (Ilse)
Scope and purpose	1	6	7
	2	7	7
	3	7	7
TOTAAL /21		20	21
Stakeholder involvement	4	5	4
	5	2	3
	6	6	7
TOTAAL /21		13	14
Rigour of development	7	7	7
	8	2	2
	9	5	7
	10	4	7
	11	2	3
	12	5	7
	13	3	5
	14	5	7
TOTAAL /56		33	45
Clarity and presentation	15	6	6
	16	7	7
	17	6	7
TOTAAL /21		19	20
Applicability	18	3	4
	19	4	6
	20	5	6
	21	1	1
TOTAAL /28		13	17
Editorial Independence	22	7	7
	23	7	7
TOTAAL /14		14	14
OVERALL ASSESSMENT		5	6
Strongly recommend			X
Recommend (with provisos / alterations)		X	
Would not recommend			
Unsure			

Appendix 3: Aanbevelingen

Het is aangewezen om bij zuigelingen en kinderen die zich presenteren met koorts ≥38°C zonder focus binnen 24 uur een urine sample af te nemen.
GRADE 1C

De symptomen van een urineweginfectie kunnen onderverdeeld worden in drie leeftijdscategorieën.

	Meest voorkomend		Minst voorkomend
<3 maanden	Koorts, braken, lethargie, prikkelbaarheid	Verminderde eetlust, failure to thrive	Abdominale pijn, icterus, hematurie, slechtriekende urine
>3 maanden preverbaal	Koorts	Abdominale pijn, drukpijn flanken, braken, verminderde eetlust	Lethargie, prikkelbaarheid, hematuria, offensive urine, failure to thrive
>3 maanden verbaal	Pollakisurie, dysurie	Verminderde lediging, verandering in continentie, abdominale pijn, drukpijn flanken.	Koorts, malaise, braken, hematurie, slechtriekende urine, failure to thrive

GRADE 1C

Het is aanbevolen om bij kinderen de clean catch methode als eerste keuze te gebruiken voor urine collectie.
GRADE 1B

Indien een clean catch urinestaal niet mogelijk is, is het aanbevolen om andere niet-invasieve methoden zoals urine collectie zakjes of collectie pads te gebruiken als screening. Bij aangetoonde pyurie is het aanbevolen invasieve methoden te gebruiken om de diagnose te bevestigen.
GRADE 1C

Indien een urinestaal bekomen via urine collectie zakjes of collectie pads pyurie aantoont, is het aanbevolen de diagnose te bevestigen via eenmalige blaassondage of SPA. Echografie moet gebruikt worden om te bevestigen of er urine aanwezig is in de blaas vooraleer een SPA uit te voeren.
GRADE 1A

Echografie is aanbevolen bij alle kinderen jonger dan 6 maanden met een eerste UWI, en dit tijdens de episode als het een atypische infectie (gedefinieerd als ernstig ziek, beperkte urinedebiet, abdominale of blaasmassa, gestegen creatinine, septicaemie, niet reageren op behandeling met de geschikte antibiotica binnen de 48u, infectie met een non-E. coli organisme) is, anders binnen de 6 weken na de infectie.
GRADE 1C

Echografie is aanbevolen bij alle kinderen jonger dan 6 maanden met een eerste UWI, en dit tijdens de episode als het een atypische infectie (gedefinieerd als ernstig ziek, beperkte urinedebiet, abdominale of blaasmassa, gestegen creatinine, septicaemie, niet reageren op behandeling met de geschikte antibiotica binnen de 48u, infectie met een non-E. coli organisme) is, anders binnen de 6 weken na de infectie.
GRADE 1C

Verwijs naar een pediater indien de echografie afwijkend is. Bij kinderen onder de 3 jaar indien de echografie normaal is en er atypische of wederkerende infecties zijn. En bij kinderen ouder dan 3 jaar met een normale echografie en wederkerende infecties. **GRADE 1C**
Plaats van behandeling: kinderen onder de leeftijd van 3 maanden die koorts hebben moeten initieel behandeld worden in het ziekenhuis. Kinderen ouder dan 3 maanden moeten doorgestuurd worden naar het ziekenhuis bij serieuze gegeneraliseerde symptomen of als ze geen orale behandeling kunnen tolereren. **GRADE 1C**
Plaats van behandeling: kinderen onder de leeftijd van 3 maanden die koorts hebben moeten initieel behandeld worden in het ziekenhuis. Kinderen ouder dan 3 maanden moeten doorgestuurd worden naar het ziekenhuis bij serieuze gegeneraliseerde symptomen of als ze geen orale behandeling kunnen tolereren. **GRADE 1C**
Zelfs nierinfecties kunnen bij kinderen onder of op schoolleeftijd peroraal worden behandeld met cefalosporines (bv. Cefuroxim 30 - 50 mg/kg/24h verdeeld over 3 dosissen) of met Amoxicilline-clavulaanzuur (bv. 50 mg/kg/ 24h verdeeld over 3 dosissen en verdubbeld bij een ernstige infectie) indien cultuur beschikbaar en gevoelig. **GRADE 1C**
Parenterale behandeling in het ziekenhuis: cefuroxim (100 mg/kg/24h) en ceftriaxon (80mg/kg/24h) zijn goede keuzes voor parenterale behandeling **GRADE 1C**
Oraal: cystitis wordt behandeld met trimethoprim (8 mg/kg/ 24h) verdeeld over 2 dosissen **GRADE 1C**
Oraal: cystitis wordt behandeld met nitrofurantoïne (5 mg/kg/ 24h) verdeeld over 2 dosissen **GRADE 1C**
Behandeling dient te worden aangepast aan de cultuur en antibiogram **GRADE 1A**