Herziening van de WOREL-richtlijn: Cystitis bij de vrouw 2016

Thomas Op de Beeck, Universiteit Antwerpen

Promotor: [Prof. dr. Van Royen Paul, Universiteit Antwerpen]

Co-promotoren: [Dr. Janssen Anneleen, Domus Medica]

[Dr. Mokrane Saphia, Université Libre de Bruxelles]

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2024 – 2025]

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotoren als de auteur 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 promotoren 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.

Graag bedank ik mijn promotoren prof. dr. Van Royen Paul, dr. Janssen Anneleen en dr. Mokrane Saphia voor de continue begeleiding en ondersteuning bij het ontwikkelen van deze masterthesis. Verder wens ik Somija Kaddouri, een medestudent die gestopt is met de opleiding huisartsgeneeskunde, te bedanken voor het meewerken aan deze thesis tijdens de eerste fase van dit proces. Een laatste dank gaat naar Loredana Ordonez, een medestudent uit de ULB die geholpen heeft bij de data-extractie en parallel werkt aan deze thesis zich richtend op het uitwerken van andere onderzoeksvragen aangehaald in deze studie.

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave 4
Abstract 5
Introductie 5
Methoden 5
Resultaten en discussie 5
Conclusie 5
Introductie 6
Methoden 6
Literatuursurveillance fase 7
Definiëren van de klinische vragen - PIPOH 7
Literatuurzoektocht – Relevante richtlijnen 9
Literatuurzoektocht – Relevante systematische reviews 12
Extractie van de gevonden literatuur 13
Resultaten 14
Klinische vraag 2 14
Aanbeveling 1 14
Aanbeveling 2 15
Aanbeveling 3 17
Addendum 18
Klinische vraag 3 18
Aanbeveling 4 19
Aanbeveling 5 20
Discussie 21
Aanbeveling 1 21
Aanbeveling 2 22
Aanbeveling 3 23
Aanbeveling 4 24
Aanbeveling 5 26
Conclusie 26
Bibliografie 27
Bijlagen 29
Bijlage 1: Graderingssystemen voor Niveau van evidentie 29
Bijlage 2: Matrix 30
Agree-II Checklist richtlijnen 30
Data-extractie 34
Systematic Reviews 39
Bijlage 3: SIGN-Checklist geëxcludeerde studies 43

Abstract

Introductie

Deze masterthesis beoogt een kritische herziening van de WOREL-richtlijn rond cystitis bij de vrouw van 2016 met als doel de actualisatie hiervan op basis van recente richtlijnen en evidentie. In deze thesis wordt de nadruk gelegd op de diagnostiek en behandeling van acute ongecompliceerde cystitis bij volwassen vrouwen in de eerste lijn.

Methoden

Voorafgaand aan de literatuurzoektocht werd de WOREL-richtlijn geanalyseerd en opgedeeld in zes klinische onderzoeksvragen volgens de PIPOH-elementen. De systematische literatuurzoektocht naar recente richtlijnen en systematische reviews werd vervolgens uitgevoerd in relevante nationale en internationale databanken (o.a. G-I-N, NICE, SIGN, Trip Database, PubMed en Cochrane Library). De geselecteerde richtlijnen werden hierna beoordeeld met behulp van het AGREE II-instrument, en de systematische reviews aan een kritische kwaliteitsbeoordeling onderworpen via de SIGN-checklist. De data van de behouden richtlijnen en systematische reviews werden vervolgens geëxtraheerd in een matrix en gebruikt als basis voor de toetsing van de aanbevelingen.

Resultaten en discussie

De analyse van recente richtlijnen en systematische reviews toont aan dat verscheidene aanbevelingen uit deze WOREL-richtlijn potentieel herzien dienen te worden. De aanbevolen behandelduur met nitrofurantoïne zou verlengd kunnen worden van drie à vijf dagen tot vijf dagen, conform de meest recente evidentie. De plaatsbepaling van trimethoprim vergt heroverweging in het licht van toenemende resistentie alhoewel de daadwerkelijke klinische impact hiervan onduidelijk blijft. Fosfomycine blijft relevant als tweedekeuzemiddel, maar er zijn signalen van lagere genezingspercentages en de evidentie blijft heterogeen. Voor de plaatsbepaling van het stellen van de diagnose van een ongecompliceerde cystitis zonder verder onderzoek moet men kritisch nadenken waar de actiedrempel geplaatst moet worden. Is een diagnostische zekerheid van >70% voldoende voor het starten van een antibiotische behandeling? De waarde van de leukocytenesterasetest dient eveneens herbekeken te worden op basis van nieuwe evidentie dewelke een zwakke doch bruikbare uitsluitende kracht aantoont.

Conclusie

Deze thesis vormt de aanzet tot de volledige herziening van de WOREL-richtlijn over cystitis bij de vrouw met als doel om Belgische huisartsen te ondersteunen in het bieden van kwaliteitsvolle, evidence-based zorg aan vrouwelijke patiënten met ongecompliceerde cystitis.

Introductie

Wij, Loredana Ordonez Rosati en Thomas Op de Beeck, zullen in samenwerking met WOREL (Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn) de richtlijn rond cystitis bij de vrouw van WOREL herzien, met implementatie van de meest recente literatuur. Dit project wordt begeleid door onze promotor Prof. Paul van Royen en co-promotoren dr. Saphia Mokrane en Anneleen Janssen. In deze masterthesis zal ik de behandeling en diagnostiek van acute cystitis bij de vrouw bespreken.

Cystitis is een aandoening waar huisartsen frequent mee geconfronteerd worden in de dagelijkse praktijk, met een prevalentie van acute ongecompliceerde cystitis tussen de 30 en 50 per 1000 volwassen vrouwen. Een ongecompliceerde urineweginfectie zal gedefinieerd worden als een lage urineweginfectie bij een niet-zwangere volwassen vrouw. Deze vrouwen presenteren zich vaak met typische klachten zoals plots optredende dysurie, urgency en frequente mictie, waarbij een dipstick vaak wordt gebruikt ter ondersteuning van de diagnosestelling. De meest frequente uitlokkers in de eerste lijn zijn Escherichia Coli (75-85%) en Staphylococcus Saprophyticus (10-15%), met Klebsiella, Pseudomonas en Enterobacter als zeldzamere verwekkers. (1) Antibiotica spelen een belangrijke rol in de behandeling van ongecompliceerde cystitis, waarbij het waarborgen van rationeel gebruik ervan des te belangrijker is in het kader van resistentie. Het voor de hand hebben van een actuele richtlijn dewelke de meest recente literatuur samenvat, is daarom van onmiskenbaar belang als beslishulpmiddel voor de huisarts. De WOREL-richtlijn over cystitis dateert van oktober 2016 en is aan herziening toe, aangezien ze ouder is dan vijf jaar en er sindsdien nieuwe evidentie beschikbaar is gekomen die in overweging genomen moet worden.

Het doel van deze thesis is het vergelijken van de bestaande richtlijnen betreffende dit onderwerp met het verklaren van hun discrepanties aan de hand van de gebruikte evidentie om zo de basis te leggen voor de herziening van de WOREL-richtlijn. Nieuwe evidentie zal eveneens naast deze bestaande richtlijnen gelegd worden. We beogen zo de meest recente en relevante evidentie te incorporeren in de herziening van deze richtlijn.

In deze masterthesis wordt dus de basis gelegd voor het updaten van de WOREL-richtlijn van 2016 over cystitis bij de vrouw. Deze thesis werd geschreven in het kader van de master-na-master in de huisartsgeneeskunde. Ik heb gekozen voor dit project wegens het belang van het up-to-date houden van de richtlijnen om zo de meest recente aanbevelingen vlot beschikbaar te stellen voor de Belgische huisartsen waardoor een goede zorg voor de patiënt verzekerd wordt. Zelf grijpen we als huisartsen-in-opleiding regelmatig naar richtlijnen om ons te begeleiden in de klinische praktijk. Het is voor ons een belangrijk leermiddel om bij te blijven met de meest recente aanbevelingen en hechten hierdoor belang aan het up-to-date blijven van deze richtlijnen.

Methoden

De procedure van het updaten van de richtlijn is een driejarig traject dat bestaat uit volgende stappen:

1. Literatuursurveillance fase
2. Extractie van de gevonden literatuur
3. Uitwerking selecte onderzoeksvragen binnen de richtlijn

Literatuursurveillance fase

Definiëren van de klinische vragen- PIPOH

In deze stap hebben we eerst de huidige WOREL-richtlijn doornomen worden met oog op het opsplitsen van deze richtlijn in klinische vragen volgens de PIPOH-elementen (Population, Intervention, Professions, Outcomes and Healthcare system). Deze klinische vragen vormden de basis voor onze literatuurzoektocht. Gezien de huidige richtlijn zijn aanbevelingen reeds groepeert hebben we besloten tot het ons baseren hierop voor het opstellen van de klinische vragen. Deze vragen zijn als volgt:

- **Klinische vraag 1**: Welke niet-antimicrobiële behandelingen zijn in de eerste lijn aangewezen bij een acute cystitis bij de vrouw?
- **Klinische vraag 2**: Welke medicamenteuze behandelingen zijn werkzaam voor een acute cystitis bij de vrouw in de eerste lijn?
- **Klinische vraag 3**: Welke technische onderzoeken zijn aangewezen voor het diagnosticeren van een acute cystitis bij de vrouw in de eerste lijn?
- **Klinische vraag 4**: Welke niet-antimicrobiële preventieve maatregelen zijn werkzaam voor een recidiverende cystitis bij de vrouw in de eerste lijn?
- **Klinische vraag 5**: Welke antimicrobiële middelen zijn werkzaam voor de preventie van een recidiverende cystitis bij de vrouw in de eerste lijn?
- **Klinische vraag 6**: Welke follow-up is aangewezen bij vrouwen met een acute cystitis in de eerste lijn?

De patiëntenpopulatie waarvoor deze richtlijn van toepassing is, betreft volwassen vrouwen met een ongecompliceerde cystitis. Een gecompliceerde urineweginfectie bij vrouwen wordt beschouwd als een infectie van het pyelum of urinaire infectie met sepsis. Risicopatiënten met urineweginfecties worden eveneens geëxcludeerd. Onder risicopatiënten vallen zwangeren, mannen, leeftijd <12j, bejaarden in een woonzorgcentrum, bejaarden met comorbiditeiten, patiënten met een urinaire katheter, patiënten met een verminderde weerstand (patiënten onder immunosuppressiva, ten gevolge van bestraling) en patiënten met afwijkingen aan de urinewegen en nieren (o.a. ernstige nierinsufficiëntie, cystenieren, nierstenen, neurogenen blaas). Diabetici zullen apart besproken worden.(1)

In onderstaande tabel staan de geselecteerde klinische vragen voor review opgelijst met hun bijbehorende PIPOH-elementen evenals in- en exclusiecriteria.

1. Welke niet-antimicrobiële behandelingen zijn in de eerste lijn aangewezen bij een acute cystitis bij de vrouw?		
PIPOH-Elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Vrouwen met een acute cystitis	Gecompliceerde cystitis* of urineweginfecties bij risicopatiënten**
Interventions	Niet-antimicrobiële behandelingen of adviezen	
Professionals	Gezondheidswerkers werkzaam in de eerste lijn	

Outcomes	Klinische opklaring, nevenwerkingen, complicaties	
Healthcare Setting	Eerste lijn	
2. Welke medicamenteuze behandelingen zijn werkzaam voor een acute cystitis bij de vrouw in de eerste lijn?		
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Vrouwen met een acute cystitis	Gecompliceerde cystitis* of urineweginfecties bij risicopatiënten**
Interventions	Antimicrobiële behandelingen	
Professionals	Gezondheidswerkers werkzaam in de eerste lijn	
Outcomes	Klinische opklaring, nevenwerkingen, complicaties	
Healthcare Setting	Eerste lijn	
3. Welke technische onderzoeken zijn aangewezen voor het diagnosticeren van een acute cystitis bij de vrouw in de eerste lijn?		
PIPOH-Elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Vrouwen met klinische verdenking van een acute cystitis	Gecompliceerde cystitis* of urineweginfecties bij risicopatiënten**
Interventions	Technische onderzoeken (Dipstick, urineanalyse, urinecultuur)	
Professionals	Gezondheidswerkers werkzaam in de eerste lijn	
Outcomes	Aantonen of uitsluiten van acute cystitis	
Healthcare Setting	Eerste lijn	
4. Welke niet-antimicrobiële preventieve maatregelen zijn werkzaam voor een recidiverende cystitis bij de vrouw in de eerste lijn?		
PIPOH-Elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Vrouwen met recidiverende cystitis	Gecompliceerde cystitis* of urineweginfecties bij risicopatiënten**
Interventions	Niet-antimicrobiële behandelingen of adviezen	
Professionals	Gezondheidswerkers werkzaam in de eerste lijn	
Outcomes	Reductie in opstoten van acute cystitis	
Healthcare Setting	Eerste lijn	
5. Welke antimicrobiële middelen zijn werkzaam voor de preventie van een recidiverende cystitis bij de vrouw in de eerste lijn?		
PIPOH-Elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Vrouwen met recidiverende cystitis	Gecompliceerde cystitis* of urineweginfecties bij risicopatiënten**
Interventions	Antimicrobiële behandelingen	
Professionals	Gezondheidswerkers werkzaam in de eerste lijn	
Outcomes	Reductie in opstoten van acute cystitis	
Healthcare Setting	Eerste lijn	
6. Welke follow-up is aangewezen bij vrouwen met een acute cystitis in de eerste lijn?		
PIPOH-Elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Vrouwen met een acute cystitis	Gecompliceerde cystitis* of urineweginfecties bij risicopatiënten**
Interventions	Follow-up	

Professionals	Gezondheidswerkers werkzaam in de eerste lijn	
Outcomes	Klinische opklaring, vermijden van complicaties of recidieven	
Healthcare Setting	Eerste lijn	
*Bij gecompliceerde urineweginfecties bij vrouwen is er sprake van een infectie van het pyelum of urinaire infecties met sepsis. **Onder risicopatiënten vallen zwangeren, mannen, leeftijd <12j, bejaarden in een woonzorgcentrum, bejaarden met comorbiditeiten, patiënten met een urinaire katheter, patiënten met een verminderde weerstand (patiënten onder immunosuppressiva, ten gevolge van bestraling) en patiënten met afwijkingen aan de urinewegen en nieren (o.a. ernstige nierinsufficiëntie, cystenieren, nierstenen, neurogene blaas).(1)		

Tabel 1: Klinische vragen

In deze masterthesis zal de focus gelegd worden op klinische vraag 2 met een kortere uitweiding op selecte aanbevelingen van klinische vraag 3.

Literatuurzoektocht – Relevante richtlijnen

We hebben voor ons literatuuronderzoek gebruik gemaakt van verscheidene databanken (G-I-N, NHG, NICE, SIGN, HAS, Guideline central, Trip Database) om recente relevante richtlijnen te vinden. Verder hebben we ook naar de beschikbare informatie in Belgische bronnen gezocht (FOD Volksgezondheid, Riziv, KCE, HGR-CSS, Minerva, BCFI, Vlaams agentschap, Sciensano, ITG). Deze literatuurzoektocht werd uitgevoerd in de periode van 06/03/2023 t.e.m. 14/03/2023. De zoekstrategie hiervan is te vinden in de onderstaande tabel.

Databank	Zoektermen	Hits
G-I-N	Cystitis	5
G-I-N	UTI	2
G-I-N	Urinary tract infection	18
NHG	Cystitis	1
NICE	("cystitis" OR "uti" OR "urinary tract infection") AND "uncomplicated" AND "woman"	6
SIGN	Cystitis	1
HAS	Cystitis	10
Guideline Central	"cystitis" AND "primary care"	11
Trip Database	("urinary tract infection" OR "cystitis" OR "uti") AND "uncomplicated" AND "women" AND "primary care" from_date:2018	62
Trip Database	("urinary tract infection" OR "cystitis" OR "uti" OR "urological infections") from_date:2018	479
FOD Volksgezondheid	Cystitis	15
Riziv	("Urinary tract infection" OR "Cystitis" OR "UTI") AND "guideline*"	34
KCE	Cystitis	1
HGR-CSS	Cystitis	0
Minerva	Cystitis	8
Minerva	Urinary tract infection – 18	18
Bcfi	Cystitis	/
Vlaams agentschap	Cystitis	0

Sciensano	Cystitis	11
ITG	Cystitis	0

Tabel 2: Zoekstrategie richtlijnen

De zoekresultaten werden vervolgens manueel gescreend en geselecteerd. Selectiecriteria waren toepasbaarheid van titel, leeftijd (maximaal 5 jaar oud) en taal (Nederlands of Engels). De volgende richtlijnen werden geselecteerd voor beoordeling:

Richtlijntitel	Organisatie	Land	Publicatiejaar	Literatuurstudie
SIGN 160: Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult women	Healthcare Improvement Scotland – SIGN	Schotland	2020	2003-2018
European Association of Urology Guidelines on Urological Infections	EAU - European Association of Urology	Europa	2023	t.e.m. 2022 - Revisie van 2022 guideline met literatuurzoektocht 2021-2022
NHG Standaard Urineweginfecties	NHG	Nederland	2020	2012-2018
NICE Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing	NICE	UK	2018 (Gecontroleerd in 2019 zonder aanpassingen)	t.e.m. 2018
NICE Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing	NICE	UK	2018 (Gecontroleerd in 2019 zonder aanpassingen)	t.e.m. 2018
Michigan Medicine Ambulatory Adult Urinary Tract Infection Guideline	University of Michigan	Amerika	2021	2009-2019

Tabel 3: Gegevens toepasselijke richtlijnen

De gevonden relevante richtlijnen werden vervolgens individueel beoordeeld via het AGREE II – instrument (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation). Met deze tool kan de methodologische kwaliteit van richtlijnen nagegaan worden met behulp van 23 items over 6 kwaliteitsdomeinen. Deze scoring werd individueel door beide auteurs verricht en discrepanties vervolgens besproken en uitgeklaard. De resultaten van de AGREE II beoordeling is te vinden in onderstaande tabel.

Richtlijntitel	Scope and purpose /21	Stakeholder involvement /21	Rigour of development /56	Clarity and presentation /21	Applicability /28	Editorial independence /14
SIGN 160: Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult women	20	20	52	21	23	10
European Association of Urology Guidelines on Urological Infections	21	17	51	21	22	14
NHG Standaard Urineweginfecties	21	19	52	21	24	13
NICE Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing	20	15	49	20	23	12
NICE Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing	20	16	50	20	25	13
Michigan Medicine Ambulatory Adult Urinary Tract Infection Guideline	/	/	Geen vermelding limitaties en sterktes in body of evidence!	/	/	/

Tabel 4: Beoordeling richtlijnen via AGREE II

De 'Michigan Medicine Ambulatory Adult Urinary Tract Infection Guideline' richtlijn werd geëxcludeerd na beoordeling van het 'Rigour of development' domein gezien geen vermelding van sterktes en limitaties in de body of evidence, hiernaast betreft het een kleine Amerikaanse richtlijn. De 'European Association of Urology Guidelines on Urological Infections' richtlijn, alhoewel van goede methodologische kwaliteit, is gemaakt door urologen en niet specifiek bedoeld voor huisartsen. Alhoewel deze richtlijn niet direct extraheerbaar is, zullen de overwegingen en evidentie in acht genomen worden indien toepasselijk. De volledige beoordeling per richtlijn kan gevonden worden in de matrix (zie bijlage).

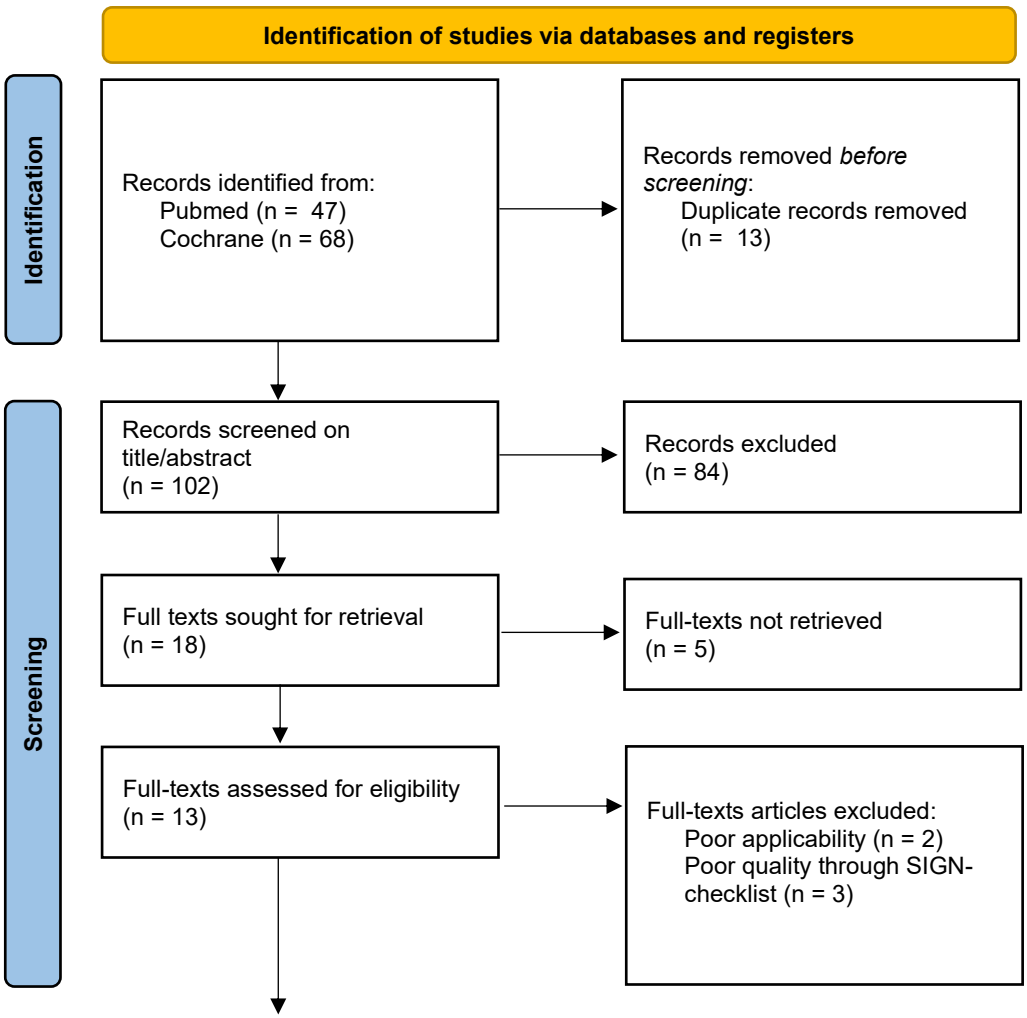
Uit de literatuurzoektocht in Belgische bronnen zijn het BCFI en de BAPCOC naar voren gekomen als belangrijke lokale informatiebronnen.

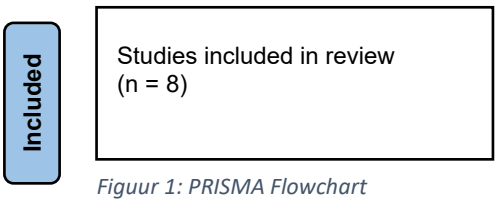
Literatuurzoektocht – Relevante systematische reviews

De literatuurzoektocht van de meest recente geïncludeerde richtlijn (SIGN 160: Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult women) liep tot en met 2018. Om geen belangrijke studies te missen opteerden we tot het uitvoeren van een zoektocht in Pubmed en Cochrane Library naar relevante systematische reviews vanaf 1/1/2019. De zoekstrategie hiervan is terug te vinden in onderstaande tabel.

Database	Zoektermen	Filters	Hits
Pubmed	(("Cystitis"[Mesh]) OR "Urinary Tract Infections"[Mesh]) AND "Primary care"	Systematic Review, 1/1/2019-6/8/2024	21
Pubmed	(("Cystitis"[Mesh]) OR "Urinary Tract Infections"[Mesh]) AND "uncomplicated"	Systematic Review, 1/1/2019-6/8/2024	26
Cochrane	All text: ('Cystit*' OR 'Urinary tract infection*' OR UTI OR 'Bladder infection ') AND ('Uncomplicated')	Systematic Review, 1/1/2019-6/8/2024	16
Cochrane	Title Abstract Keyword: ('Cystit*' OR 'Urinary tract infection*' OR UTI OR 'Bladder infection')	Systematic Review, 1/1/2019-6/8/2024	52

Tabel 5: Zoekstrategie systematische reviews





Figuur 1: PRISMA Flowchart

Deze zoekstrategie leverde 47 hits op Pubmed en 68 op Cochrane Library. Na het verwijderen van 13 duplicaten werden deze 102 artikels gescreend op toepasselijkheid. Na manuele selectie op basis van titel en abstract werden 18 artikels behouden waarvan 5 geëxcludeerd werden wegens onbeschikbaarheid van full-text. De 13 geselecteerde artikels werden kwalitatief beoordeeld via de SIGN Methodology Checklist for Systematic Reviews and Meta-analyses. Deze beoordeling valt eveneens te vinden in het bijgevoegde pdf-bestand. 3 artikels werden verder geëxcludeerd wegens lage kwaliteit en 2 studies werden na verdere consideratie en review geëxcludeerd wegens lage toepasselijkheid. Voor de in deze masterthesis uiteindelijk geselecteerde klinische vragen voor review waren 2 meta-analyses toepasselijk, de andere 6 meta-analyses kunnen gevonden worden in de matrix (zie bijlage).

Titel	Auteurs	Jaar	Klinische vraag	SIGN gradering
Comparison of single-dose fosfomycin tromethamine and other antibiotics for lower uncomplicated urinary tract infection in women and asymptomatic bacteriuria in pregnant women: A systematic review and meta-analysis	Tianqi W. et al.	2020	2	Acceptable (+)
Evaluation of efficacy and safety of fosfomycin versus nitrofurantoin for the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection (UTI) in women - A systematic review and meta-analysis	Konwar M. et al.	2021	2	Acceptable (+)

Tabel 6: Toepasselijke systematische reviews

Extractie van de gevonden literatuur

Na selectie van de te includeren richtlijnen en systematische reviews werd de data geëxtraheerd in een matrix dewelke te vinden is in de bijlage. De belangrijkste aanbevelingen in de geselecteerde richtlijnen per klinische vraag met, inden vermeld, hun graad van aanbeveling en niveau van evidentie werden samengezet in deze matrix, evenals de gebruikte evidentie. Er werd vervolgens per vraag besloten of er een noodzaak is tot updaten van de WOREL-richtlijn met vermelding van de bemerkte discrepanties tussen de richtlijnen. De evidentie rond de gemaakte aanbevelingen werd vergeleken en nieuwe systematische reviews werden indien van toepassing naast de evidentie gelegd.

De vermelding en methode van aanbevelingsgraden en niveau van evidentie was per richtlijn inconsistent. De NHG en NICE richtlijnen maken geen vermelding van enige gradering of niveau van bewijs. Voor de aanbevelingsgraad gebruiken de SIGN en EAU richtlijnen een dichotome verdeling sterk-zwak, en de WOREL-richtlijn 1-2 (sterk of zwak). Voor het niveau van evidentie worden in de SIGN, EAU en WOREL-richtlijnen verschillende graderingssystemen gebruikt dewelke te vinden zijn in de bijlage.

Resultaten

Klinische vraag 2

Welke antimicrobiële behandelingen zijn werkzaam voor een acute cystitis bij de vrouw in de eerste lijn?

Na analyse van onze geëxtraheerde data konden we besluiten dat de huidige richtlijn van WOREL niet meer up-to-date is en een herziening vereist is.

Aanbeveling 1

Voor vrouwen zonder diabetes is de eerste keuze: nitrofurantoïne 100 mg 3 maal per dag tijdens de maaltijd gedurende 3 à 5 dagen (Grade 1B).

Duur nitrofurantoïne

WOREL heeft een sterke aanbeveling voor het gebruik van nitrofurantoïne 100mg als eerstekeuzemiddel bij vrouwen zonder diabetes gedurende 3 à 5 dagen 3 maal per dag met matige graad van evidentie. Er wordt in deze richtlijn vermeld dat alhoewel de keuze voor Nitrofurantoïne zelf sterk onderbouwd is, er minder eenduidige evidentie bestaat rond de duur van de behandeling. WOREL verantwoordt de keuze voor een 3-daagse kuur op basis van de SIGN-richtlijn van 2012. De Cochrane review van Milo uit 2005 werd hier als basis gebruikt dewelke een klinisch gelijkwaardige doeltreffendheid bemerkte tussen 3-daagse en 5-10 daagse antibiotische kuren.(2) Doch zoals reeds aangehaald in de WOREL richtlijn bevat deze review geen rechtstreeks vergelijkende studies met 3-daagse nitrofurantoïne kuren.(1) De geïncludeerde studies in deze meta-analyse bevatten vergelijkingen met, naast nitrofurantoïne, o.a. beta-lactams, quinolones en trimethoprim.(2)

De SIGN-richtlijn van 2020 behoudt een sterke aanbeveling met niveau 1++ om een korte kuur van 3 dagen te gebruiken om het risico op neveneffecten te minimaliseren op basis van de studie van Milo. Een relatieve risicoreductie voor neveneffecten van 17% wordt bemerkt in deze studie bij gebruik van een 3-daagse kuur tegenover 5-10 daagse kuren, doch, zoals eerder vermeld betreft dit resultaat verschillende types antibiotica.(2, 3)

De NICE richtlijn van 2018 gebruikt eveneens de studie van Milo om de aanbeveling voor een 3-daagse nitrofurantoïne kuur 100mg 2x/dag te verantwoorden; hierbij wordt geen duidelijke sterkte van evidentie vermeld, maar eerder een overeenkomst van het comité op basis van evidentie, ervaring en resistentie.(2, 4)

De NHG-standaard van 2020 geeft de voorkeur aan het gebruik van een 5-daagse kuur van nitrofurantoïne, gebaseerd op het feit dat de effectiviteit van een 3-daagse kuur onvoldoende aangetoond is op basis van een nieuwere meta-analyse van Huttner uit 2015.(5)

De EAU-richtlijn van 2023 geeft een sterke aanbeveling tot het gebruik hiervan op basis van dezelfde studie van Huttner.(6) Deze meta-analyse wijst op een klinische efficaciteit van ruim 80% voor een 5-daagse kuur en ruim 92% voor een 7-daagse kuur.(7) Voor de 3-daagse kuur wordt in deze studie verwezen naar oudere trials van Hooton en Christiaens waarbij een klinische efficaciteit van 61-70% bemerkt wordt. Er zijn geen direct vergelijkende studies tussen 3-daagse en 5- tot 7-daagse kuren. (8, 9)

Het BCFI en BAPCOC raden het gebruik van nitrofurantoïne aan als eerstekeuzemiddel gedurende 5 dagen driemaal 100mg per dag. Voor deze aanbeveling wordt verwezen naar de NICE-richtlijn uit

2018, de meta-analyse van Huttner evenals een publicatie van 2018 uit een Frans onafhankelijk tijdschrift 'Prescrire'.(4, 7, 10, 11)

Aanbeveling 2

Voor vrouwen zonder diabetes is de tweede keuze: trimethoprim 300 mg 1 maal per dag gedurende 3 dagen (Grade 2A) of fosfomycine 3 g in een éénmalige toediening (Grade 2B).

Trimethoprim

De huidige WOREL-richtlijn heeft een zwakke aanbeveling voor het gebruik van trimethoprim als een tweedekeuzemiddel voor ongecompliceerde cystitis met een hoge graad van evidentie. In deze richtlijn wordt uitgedrukt dat er momenteel een consensus geldt dat het empirisch gebruik van trimethoprim als eerstekeuzemiddel af te raden is boven 20% resistentie. Deze threshold van 20% is gebaseerd op expert opinie aan de hand van klinische, in vitro en wiskundige modelleringsstudies.(12, 13) Gezien de toenemende resistentie zou trimethoprim dus niet meer empirisch gegeven mogen worden.(1) Deze modelleringsstudies geven echter wel aan dat, met een aangenomen klinisch genezingspercentage van 60% bij resistente infecties, het verschil in klinisch genezingspercentage tussen 20% en 30% resistentiegraad respectievelijk 88% en 85% bedraagt. De klinische relevantie van deze grenswaarde van 20% zou in vraag gesteld kunnen worden.(12)

Voor het aantonen van de effectiviteit van trimethoprim baseert WOREL zich op vier clinical trials waarbij trimethoprim-sulfamethoxazole als comparator gebruikt wordt tegenover o.a. fluoroquinolonen en nitrofurantoïne met een dosering van 180/800mg tweemaal daags gedurende, op één studie na, 3 dagen.(14) De effectiviteit van trimethoprim op zich zou comparabel zijn aan deze van trimethoprim-sulfamethoxazole voor deze indicatie met minder neveneffecten.*(15)*

Het BCFI raadt het gebruik van trimethoprim aan een dosis van 300mg 1x/dag gedurende 3 dagen enkel als eerste keuze aan bij hoogbejaarden of patiënten met nierinsufficiëntie wegens het verhoogd risico of nevenwerkingen bij gebruik van nitrofurantoïne in deze populatie. In andere populatiegroepen wordt geen aanbeveling van gebruik gemaakt. In het formularium ouderenzorg wordt melding gemaakt van het geschrapt zijn van de vaste associatie met sulfamethoxazol als eerste keuze bij ouderen wegens het voorkomen van ernstige allergische reacties hierbij. Verder wordt vermeld dat op basis van consensus een behandelduur van 3 dagen aangewezen is met referenties naar de SIGN-richtlijn van 2020, WOREL van 2016 en de NICE-richtlijn van 2018.(10)

De SIGN-richtlijn heeft een sterke aanbeveling voor het gebruik van trimethoprim als eerstekeuzemiddel voor ongecompliceerde cystitis met niveau 1++ op basis van de Cochrane Review van Zalmanovici-Trestioreanu van 2010, dewelke non-inferioriteit concludeert van trimethoprim tegenover de andere courante antibiotica (nitrofurantoïne, co-trimoxazole, beta-lactams, quinolones).(16) Net zoals bij nitrofurantoïne is er eveneens een sterke aanbeveling met niveau 1++ tot het gebruik van een korte 3-daagse kuur op basis van de studie van Milo om neveneffecten te minimaliseren. In tegenstelling tot bij nitrofurantoïne bevatte deze systematische review wel rechtstreeks vergelijkend onderzoek met 3-daagse kuren voor trimethoprim, alhoewel in combinatie met sulfamethoxazole.(2) Opvallend is de beschouwing van dit middel als eerste keuze desondanks resistentiebepaling van 40% in Schotse laboratoria. Analyse van hun lokale data zou suggereren dat het voorschrijven van trimethoprim niet meer vervolgvoorschriften voor antibiotica teweegbrengen dan het voorschrijven van nitrofurantoïne. Dit verklaren ze door het niet representatief zijn van de geanalyseerde stalen voor de gehele populatie gezien voornamelijk de recidieven en frequente cystitiden naar het labo gestuurd worden.(3)

De NICE-richtlijn beschouwt trimethoprim eveneens als eerstekeuzemiddel aan een dosering van 200mg 2x/dag gedurende 3 dagen, doch enkel indien er een laag risico op resistentie is. Een aanbevelingssterkte of niveau van evidentie wordt niet gegeven. Alhoewel deze richtlijn eveneens gebruik maakt van de Cochrane Review van Zalmanovici-Trestioreanu van 2010 evenals de systematische review van Milo om het gebruik en duur te staven, is hun aanbeveling tot gebruik bij laag risico op resistentie gebaseerd op overeenkomst en ervaring van het comité.(16) De aanbeveling stelt dat een laag risico op resistentie waarschijnlijker is indien trimethoprim niet gebruikt werd de voorbije 3 maanden, vorige urineculturen sensitiviteit voor trimethoprim tonen, en bij jongere mensen die wonen in locaties met lage resistentiecijfers.(4)

De NHG-standaard stelt trimethoprim 300mg 1x/dag gedurende 3 dagen als derde keuze, achter respectievelijk nitrofurantoïne en fosfomycine. Er wordt geen sterkte van aanbeveling of niveau van evidentie vermeld. Volgens het Nethmap rapport van 2018 is er een resistentiepercentage van > 21% in Nederland. De aanbeveling voor het gebruik van een 3-daagse kuur werd gemaakt op basis van retrospectief cohortonderzoek van Goettsch et al. uit 2004 dewelke niet vaker therapiefalen dan bij nitrofurantoïne aantoonde. Alhoewel deze studie hiernaast concludeerde dat er een statistisch significant verschil in therapiefalen is tussen een 3-daagse (15.6%), 5-daagse (13.2%) en 7-daagse (13.7%) kuur, kan men zich vragen stellen bij de klinische relevantie van dit verschil.(5, 17) De retrospectieve studie van Lawrenson et al. uit 2001 werd eveneens gebruikt voor het staven van deze aanbeveling, waarin geen statistisch significant verschil kon aangetoond worden tussen 3-, 5- en 7-daagse kuren.(18) De NHG-standaard behoudt dit middel dus als derde keuze desondanks de resistentiegraad boven 20% gezien de NHG-werkgroep van mening is dat er nog voldoende slaagkans is, doch om overgebruik tegen te gaan in het kader van de stijgende resistentiepercentages.

De EAU-richtlijn stelt enkel dat het gebruik van trimethoprim afhankelijk is van de lokale resistentiepatronen en dus enkel overwogen kan worden als eerstekeuzemiddel indien resistentie onder 20%, zich hierbij eveneens baserend op de studies van Gupta et al.(12, 13) Een dosering van 200mg 2x/dag gedurende 5 dagen wordt hierbij aanbevolen. Er wordt referentie gemaakt naar een oudere meta-analyse van Warren et al. uit 1999 waarin vermelding gemaakt wordt dat een enkelvoudige dosis van trimethoprim ondergeschikt is aan een kuur van ≥5 dagen voor microbiologische genezing. (6, 19)

Fosfomycine

In de WOREL-richtlijn wordt een eenmalige dosis van 3g fosfomycine zwak aanbevolen als tweedekeuzemiddel voor ongecompliceerde cystitis met matige graad van evidentie. Ondanks het gebruiksgemak stelt de richtlijn dat wegens een gebrek aan recente klinische effectstudies, onzekerheid over neveneffecten en heterogeniteit van het bestaande bewijs dit product niet als eerstelijnsmiddel aanbevolen kon worden. Een Meta-analyse van Falagas et al. van 2010 wordt aangehaald in deze richtlijn waarin gesteld wordt dat fosfomycine klinisch even effectief zou zijn als andere antibiotica voor acute cystitis, doch gezien de heterogeniteit, hoog risico op bias en leeftijd van de geïncludeerde studies zijn de conclusies minder betrouwbaar.(1, 20)

De NHG-standaard behoudt fosfomycine eveneens als tweedekeuzemiddel op basis van toenemende resistentiepercentages en een recentere RCT van Huttner et al. van 2018 dewelke het klinisch herstel na 28 dagen bij een 5-daagse kuur nitrofurantoïne tegenover een eenmalige dosis fosfomycine vergeleek met respectievelijk een genezingspercentage van 70% en 58% na 28 dagen; een klinisch en statistisch significant verschil in het voordeel van nitrofurantoïne met een berekende NNT van 9 uit deze ARR van 12%.(5, 21) Voor de toenemende resistentiepercentages in Nederland wordt verwezen naar de Nethmap van 2018 waarin, alhoewel een blijvend resistentiepercentage van <2%, de laatste 5 jaar een zorgwekkende toename in resistentie voor fosfomycine gezien wordt.(22) De Nethmap van

2024 maakt deze vermelding echter niet meer en benoemt een stabiel laag resistentiepercentage van <2%.(23) Vermelde voordelen zijn het gebruiksgemak evenals het nauwe gebruiksspectrum, doch de kostprijs ligt hoger dan nitrofurantoïne.(5)

De SIGN-richtlijn vermeldt een enkelvoudige dosis fosfomycine als tweede keuze en geeft de aanbeveling voor gebruik hiervan voor gerichte behandeling op basis van de meta-analyse van Falagas evenals de RCT van Huttner met niveau 1+ evidentie.(3, 20, 21)

De NICE-richtlijn geeft de aanbeveling tot het gebruik van een enkelvoudige dosis fosfomycine als tweedekeuzemiddel via overeenkomst van het comité op basis van ervaring, evidentie en resistentiecijfers, te overwegen als er geen verbetering van klachten optreedt na 48 uur of eerste keuzes niet geschikt zijn. Deze aanbeveling werd gemaakt op basis van de meta-analyse van Falagas.(4, 20)

Het BCFI stelt fosfomycine eveneens als tweede keuze voor op basis van de lagere genezingspercentages en vermeldt, zoals eerder beschreven, enkel de plaats als eerstekeuzemiddel tijdens de laatste weken van zwangerschap. De exacte gebruikte referentie om deze lagere genezingspercentages te staven zijn onduidelijk. Er wordt gerefereerd naar de NICE-richtlijn van 2018 waarin geen melding gemaakt wordt evenals naar een Frans onafhankelijk tijdschrift 'Prescrire'.(10, 11)

De EAU-richtlijn behoudt een sterke aanbeveling voor fosfomycine als eerste keuze op basis van een oude meta-analyse van 1996 van Lecomte et al. dewelke evenwaardigheid met andere antibiotische middelen op vlak van efficaciteit en neveneffecten concludeert.(6, 24)

Een nieuwe Meta-analyse van Konwar et al. van 2022 ging de efficaciteit en neveneffecten van fosfomycine tegenover nitrofurantoïne na. Alhoewel deze systematisch review klinische en microbiologische evenwaardigheid kon aantonen, waren 3 van de 4 gebruikte studies zeer oud en met hoog risico op bias. Er werd een significante heterogeniteit van de data bemerkt, waardoor de resultaten van deze studie minder betrouwbaar zijn.(25) Een andere nieuwe meta-analyse van Wang et al. van 2020 dewelke genezingspercentages vergeleek tussen fosfomycine en andere antibiotische middelen bij een ongecompliceerde cystitis toonde eveneens klinische en microbiologische evenwaardigheid aan. Doch gezien de verschillen in dosissen en types van de gebruikte antibiotica in de geïncludeerde studies evenals de grote verschillen in follow-up periodes en uitkomstdefinities blijven we te maken hebben met hoog risico op bias.(26)

Aanbeveling 3

Voor vrouwen met diabetes (Grade 1C):

- **Eerste keuze: nitrofurantoïne 100 mg 3 maal per dag tijdens de maaltijd gedurende 7 dagen**
- **Tweede keuze: trimethoprim 300 mg 1 maal per dag gedurende 7 dagen.**

Fosfomycine bij diabetici

In de WOREL-richtlijn maakt men onderscheid in aanbevelingen tussen diabetische en niet-diabetische patiënten. Een eerste verschil is het niet beschouwen van een eenmalige dosis fosfomycine 3g als tweedekeuzemiddel bij deze groep wegens het ontbreken van evidentie en gegevens hieromtrent.(1) De NHG-standaard van 2020 stelt, in het kader van de toenemende resistentie voor trimethoprim, dat fosfomycine wel in deze risicogroep beschouwd dient te worden als tweede keuze gezien het niet aannemelijk is dat de effectiviteit anders zou zijn.(5) Het BCFI geeft

het ontbreken van bewijs omtrent het gebruik van fosfomycine in risicogroepen aan en vermeldt in de aanbeveling enkel het gebruik van fosfomycine als alternatief voor nitrofurantoïne tijdens de laatste weken van de zwangerschap.(10) De SIGN, EAU en NICE richtlijnen maken geen duidelijk onderscheid in hun aanbevelingen betreffende antibioticakeuze bij diabetische patiënten.(3, 4, 6)

Behandelduur bij diabetici

De WOREL-richtlijn maakt een sterke aanbeveling voor het gebruik van een behandelingsduur van 7 dagen met nitrofurantoïne als eerste keuze of trimethoprim als tweede keuze bij diabetische patiënten met een lage graad van evidentie (Grade 1C). WOREL baseert zich hierbij op de NHG-standaard van 2013 dewelke gebruik maakt van de retrospectieve studie van Schneeberger uit et al. uit 2008.(1) Een duur van 7 dagen bij risicogroepen zoals diabetische patiënten wordt in de huidige NHG-standaard nog steeds aanbevolen op basis van dezelfde retrospectieve studie.(5) Deze studie kon aantonen dat vrouwen met diabetes frequenter recidieven hadden desondanks regelmatig langere en agressievere behandelingen te krijgen. Er konden echter geen conclusies gemaakt worden betreffende het daadwerkelijke nut van langere behandelingen.(27) Het BCFI behoudt eveneens zijn aanbeveling om een behandelduur van 7 dagen bij risicogroepen in te stellen met referentie naar de NHG-standaard van 2013.(10)

Addendum

Pivmecillinam

Pivmecillinam is een smalspectrum penicilline dat in november 2020 op de Belgische markt gekomen is. In verschillende Europese richtlijnen heeft dit antibioticum reeds langdurig een plaats in de behandeling van een ongecompliceerde cystitis. De EAU-richtlijn heeft een sterke aanbeveling voor pivmecillinam als eerstekeuzemiddel 3 maal per dag 400mg gedurende 3 tot 5 dagen zonder vermeld niveau van evidentie op basis van een dubbelblinde RCT van 2018 van Vik, I. et al dat superioriteit tegenover ibuprofen kon aantonen.(28) Een literatuurreview uit 2000 van Nicolle L.E. werd eveneens gebruikt voor het staven van deze aanbeveling, dewelke klinische evenwaardigheid concludeerde tussen pivmecillinam en andere antimicrobiële middelen na literatuuronderzoek van studies uitgevoerd tussen 1977 en 2000.(6, 29) De SIGN-richtlijn maakt een aanbeveling met niveau 1++ evidentie op basis van dezelfde RCT van Vik, I. et al. om dit antibioticum als tweedekeuzemiddel te gebruiken om resistentie te voorkomen.(3) De NICE-richtlijn stelt dit eveneens als tweedekeuzemiddel voor en doen dit op basis van een systematische review van Guinto et al. van 2010 dewelke non-inferioriteit aantoonde van pivmecillinam tegenover ampicilline bij asymptomatische bacteriurie bij zwangere vrouwen. Er wordt opnieuw vermeld dat deze aanbeveling steunt op overeenkomst van het comité op basis van evidentie, ervaring en resistentiecijfers.(4, 30) De huidige WOREL richtlijn maakt geen vermelding van dit antibioticum gezien de onbeschikbaarheid op de Belgische markt tot november 2020.(1) Volgens het BCFI zou het middel sinds januari 2024 opnieuw onbeschikbaar zijn in België en waarschijnlijk tot eind 2025.(10)

Klinische vraag 3

Welke technische onderzoeken zijn aangewezen voor het diagnosticeren van een acute cystitis bij de vrouw in de eerste lijn?

Na analyse van onze geëxtraheerde data konden we besluiten dat de huidige richtlijn van WOREL niet meer up-to-date is en een herziening vereist is betreffende deze klinische vraag.

Aanbeveling 4

Stel de diagnose van cystitis zonder verder technisch onderzoek bij:

- **Plotse, hevige dysurie én**
- **Afwezigheid van vaginale klachten én (Grade 1B),**
- **Geen verhoogd soa-risico (GPP).**

Stel de diagnose van cystitis zonder verder technisch onderzoek bij vrouwen die de cystitisklachten herkennen uit een vorige episode (Grade 1B).

Noodzaak dipstick

Alhoewel de dipstick algemeen aanvaard wordt als de eerste diagnostische test bij vermoeden van een acute ongecompliceerde cystitis in de gevonden richtlijnen, bestaan er discrepanties betreffende de noodzaak aan uitvoering ervan om de diagnose te stellen. De WOREL-richtlijn stelt dat een dipstick niet vereist is voor het stellen van de diagnose indien anamnestisch plotse hevige dysurie aanwezig is combinatie met de afwezigheid van vaginale klachten. Als 'Good Practice Point' wordt het afwezig zijn van een verhoogd SOA-risico eveneens toegevoegd, waarbij wordt vermeld dat dit louter op consensus gebaseerd is. De aanbeveling voor het beschouwen van de afwezigheid van vaginale klachten als diagnostisch criterium is sterk met een matige graad van evidentie. Er is ook een sterke aanbeveling voor het stellen van de diagnose indien de vrouw de klachten uit een vorige episode herkent met matige graad van evidentie. Deze aanbevelingen zijn gemaakt op basis van het cross-sectioneel onderzoek van Knottnerus et al. van 2013 dewelke constateerde dat met behulp van drie vragen bij meer dan de helft van de vrouwen het risico op een UTI kon ingeschat worden als <30% of >70%. Een dipstick wordt in de studie dan aangeraden bij patiënten met intermediair risico. De vragen peilen naar de herkenning van de klachten door de vrouw, de aanwezigheid van aanzienlijke pijn bij het plassen, en de aanwezigheid van vaginale irritatie. Hierbij wordt bemerkt dat de probabiliteit van een urineweginfectie lager is bij de aanwezigheid van vaginale irritatie met, afhankelijk van het gebruikte model, een bemerkte OR van 0,61-0,77.(1, 31)

De NHG-richtlijn is strenger betreffende het initiëren van een antibiotische behandeling zonder diagnose via dipstick en stelt dat aan alle volgende criteria moet voldaan worden: Dysurie als vooropstaande klacht; klachten bestaan korter dan een week; patiënte heeft een eerder aangetoonde urineweginfectie gehad; geen verhoogd SOA-risico; geen vaginale irritatie- of fluorklachten en patiënte vermoedt zelf dat ze een cystitis heeft. De NHG-standaard geeft aan dat een diagnose op basis van klachtenherkenning door de patiënte een positief predictieve waarde van 70% heeft, stijgend naar 81% bij dysurie en afwezigheid van vaginale irritatie. Voor deze stelling wordt in de richtlijn echter gerefereerd naar een meta-analyse van Knottnerus et al. van 2012 over de comparatieve effectiviteit van antibiotica, een ongerelateerd onderwerp. Wel wordt verder gerefereerd naar andere studies om het vermogen van vrouwen tot zelfdiagnose na te gaan. Een prospectieve trial van Gupta, K. et al. uit 2001 waarbij klachtenherkenning werd nagegaan bij 84 vrouwen met recidiverende urineweginfecties werd aangehaald. Hierbij werd bemerkt dat in 144 van de 172 gevallen, in 84%, een correcte zelfdiagnose gemaakt werd.(32) Een meer kleinschalige crossover trial van Wong, E. et al uit 1985 werd eveneens aangehaald waarin 35 van de 38, in 92%, zelfdiagnoses bevestigd werden via urinecultuur.(33) Gezien de positief predictieve waarde van zelfdiagnostisering van hoogstens 81% wordt bij minstens 1 op 5 antibiotica onterecht voorgeschreven. In het kader van de toenemende resistentie-ontwikkeling is de NHG-werkgroep van mening dat het gemak op vlak van diagnostiek hier niet tegenop weegt. De actiedrempel voor het

starten van antibiotica bij een ongecompliceerde cystitis wordt dus hoger gelegd door de NHG-werkgroep wegens het risico op toenemende antibioticaresistentie.(5)

De SIGN-richtlijn vereist een dipstick voor het stellen van een diagnose in combinatie met de aanwezigheid van 2 urinaire klachten en maakt hiertoe een sterke aanbeveling. Hiernaast wordt een sterke aanbeveling gemaakt tot het niet stellen van de diagnose van cystitis bij een enkelvoudige urinaire klacht met advisering tot afwachtend beleid, evenals een sterke aanbeveling tot het niet diagnostiseren van cystitis bij de aanwezigheid van nieuwe vaginale klachten. De meta-analyse van Giesen et al. van 2010 wordt hier aangehaald om deze aanbevelingen te staven met niveau 1++ evidentie. Deze studie toonde aan dat, bij de referentiestandaard van 10^5 CFU/mL, individuele symptomen zoals dysurie, frequentie en urgentie maar een bescheiden stijging gaven in het pre-test risico voor cystitis met een respectievelijke LR+ van 1.22, 1.09 en 1.17 en berekende pre-test probabiliteit voor cystitis van respectievelijk 50%, 47% en 49%. Voor vaginale afscheiding waren er enkel resultaten in deze studie voor een referentiestandaard van 10^2 CFU/mL, waarbij een gepoolde LR+ van 0.65 berekend werd, met dus een pre-test probabiliteit van <35%. In deze studie werd hiernaast voor de nitriettest een LR+ van 4.42 berekend evenals een LR- van 0.53. Een positieve nitriettest bij een enkel urinair symptoom zal de post-test probabiliteit naar 80-82% brengen, een negatieve test naar 32-35%. Voor de aanwezigheid van vaginale afscheiding was deze post-test probabiliteit respectievelijk <70% en <22%. Er wordt in deze studie dan geconcludeerd dat individuele symptomen zoals dysurie, frequentie, hematurie, nocturie en urgentie maar een bescheiden stijging gaf in het pre-test risico voor cystitis.(34) De meta-analyse van Medina-Bombardo et al. van 2011 wordt eveneens aangehaald met niveau 1+ evidentie om deze aanbevelingen te staven, dewelke aantoonde dat urinaire klachten, zelfs de combinatie van dysurie en urgentie, op zich maar zwakke voorspellers waren voor de aanwezigheid van een cystitis en de nitriettest, met een gepoolde LR+ van 6.51 de meest betrouwbare methode is voor het stellen van de diagnose.(35) Uit deze studies werd vastgesteld door de SIGN werkgroep dat op basis van klachten alleen geen diagnose kan gesteld worden en een enkele klacht onvoldoende is om boven de actiedrempel van een dipstick te komen. Er wordt niet gesproken over klachtenherkenning door de vrouw zelf.(3)

Aanbeveling 5

Een negatieve nitriet- en LE-test maken een cystitis onwaarschijnlijk, maar sluiten deze niet uit (Grade 2C)

Leukocytenesterase

In de WOREL richtlijn wordt de leukocytenesterasetest beschouwd als een zwakke aantoner en onbruikbare uitsluiter van een ongecompliceerde cystitis aan de hand van de systematische review van Deville et al. van 2004.(36) Dit onderzoek vermeldt wel dat er een aanzienlijke heterogeniteit tussen de geïncludeerde studies is. Er wordt dan ook een zwakke aanbeveling gemaakt met een lage graad van evidentie dat een negatieve nitriet- en LE-test een cystitis niet kan uitsluiten. De NHG-standaard vermeldt echter dat een negatieve uitslag van de LE-test de kans op een urineweginfectie klein maakt en maakt deze aanbeveling op basis van het onderzoek van Deville et al. in combinatie met 3 cross-sectionele onderzoeken van Little et al. van 2010, Knottnerus et al. van 2013 en van Ferry et al. van 2015 met een nieuwe gepoolde sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 87% en 36%.(5, 31, 36-38) Hiermee kan een zwakke, doch bruikbare uitsluitende kracht van 2.78 berekend worden evenals een onbruikbare aantonende kracht van 1.36. De NHG-standaard beveelt dan ook aan dat, indien de nitriettest negatief is, een negatieve uitslag van de leukocytenesterase test toelaat

om de diagnose te verwerpen. Gezien de slechte aantonende kracht wordt bij een positieve LE-test na een negatieve nitriettest wel de aanbeveling tot het verrichten van vervolgonderzoek gemaakt.(5)

Discussie

Aanbeveling 1

Voor vrouwen zonder diabetes is de eerste keuze: nitrofurantoïne 100 mg 3 maal per dag tijdens de maaltijd gedurende 3 à 5 dagen (Grade 1B).

Duur nitrofurantoïne

Alhoewel het gebruik van nitrofurantoïne algemeen aanvaard is als een eerstekeuzemiddel bij ongecompliceerde cystitis bij de vrouw zijn er veel conflicterende aanbevelingen betreffende dosering en behandelduur. De WOREL-richtlijn, evenals de SIGN- en NICE-richtlijn staven hun aanbeveling voor het gebruik van een 3-daagse kuur met de Cochrane Review van Milo et al. van 2005.(1, 3, 4) Deze Cochrane Review bevatte echter geen studies dewelke de effectiviteit van 3-daagse nitrofurantoïne kuren onderzochten. De toxiciteit werd hiernaast berekend uit een gepoold resultaat van de studies zonder stratificatie per gebruikt antibioticum.(2) Men dient de overweging te maken of deze resultaten voor direct extrapoleerbaar zijn naar een aanbeveling voor nitrofurantoïne, aangezien zij gebaseerd zijn op een gepoolde analyse van verschillende antibiotica en niet exclusief betrekking hebben op nitrofurantoïne.

De NHG-Standaard evenals de EAU-richtlijn en het BCFI baseren zich op de Meta-analyse van Huttner et al. van 2015 voor hun aanbeveling te staven.(5, 6, 10) Deze studie concludeerde dat een behandelduur van ten minste 5 dagen geprefereerd wordt voor een optimale efficaciteit gezien ook de zeldzaamheid van ernstige toxiciteit zoals longfibrose en het voorkomen van milde, reversibele neveneffecten zoals gastro-intestinale klachten, in slechts 5-16%.(7) Men dient wel rekening te houden met het niet beschikbaar zijn van studies dewelke het effect van 5-7 daagse kuren rechtstreeks vergelijken met 3-daagse kuren voor het interpreteren van deze resultaten.

Nitrofurantoïne blijft verder een goedkoop en gemakkelijk beschikbaar middel met een zeer smal werkingsspectrum en weinig resistentie. Een langere behandelduur zou een negatieve invloed kunnen hebben op de therapietrouw; echter, neveneffecten zijn weinig frequent of mild en het gebruik leidt maar zeer zelden tot ernstige toxiciteit.

Besluit: Rekening houdend met de nieuwe evidentie van Huttner et al. evenals de aanbeveling van het BCFI het voorstel tot volgende update:

- **Voor vrouwen zonder diabetes is de eerste keuze: nitrofurantoïne 100 mg 3 maal per dag tijdens de maaltijd gedurende 5 dagen (Grade 1B).**

Een sterke aanbeveling kan behouden worden gezien het onmiskenbaar belang van het gebruik van nitrofurantoïne als eerstekeuzemiddel, doch gezien het tekortschieten aan rechtstreeks vergelijkende studies met 3-daagse kuren kan graad B evidentie eveneens behouden worden.

Het gebruik van een tweemalige dosis tegenover een driemalige dosis wordt in noch richtlijnen noch evidentie besproken. Het werkelijk verschil in effectiviteit is onduidelijk. Lokale aanbevelingen dienen hierbij gevolgd te worden.

Aanbeveling 2

Voor vrouwen zonder diabetes is de tweede keuze: trimethoprim 300 mg 1 maal per dag gedurende 3 dagen (Grade 2A) of fosfomycine 3 g in een éénmalige toediening (Grade 2B).

Trimethoprim

Desondanks de grote ervaring in gebruik van trimethoprim bij de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties blijven de aanbevelingen tussen richtlijnen sterk verschillen, met de plaatsneming variërend tussen eerste-, tweede- en zelfs derdekeuzemiddel. Deze discrepanties kunnen verklaard worden door lokale verschillen in resistentiepatronen en consensus. Er heerst momenteel een consensus dat het gebruik hiervan af te raden is bij een resistentiegraad boven 20%, gebaseerd op expert opinie aan de hand van klinische, in vitro en wiskundige modelleringsstudies.

Er is dus een grote nadruk gelegd op de resistentiepercentages voor trimethoprim in vele richtlijnen met het beschouwen van 20% als een belangrijke cutoff waarboven het gebruik in overweging dient genomen te worden. Hoe met deze grenswaarde omgegaan wordt per richtlijn is sterk afhankelijk van lokale consensus en expert opinie. Alhoewel deze cutoff gebaseerd is op modelleringsstudies, geven dezen echter wel aan dat, met een aangenomen klinisch genezingspercentage van 60% bij resistente infecties, het verschil in klinisch genezingspercentage tussen 20% en 30% resistentiegraad respectievelijk 88% en 85% bedraagt.(12) De klinische relevantie van deze grenswaarde van 20% zou dus in vraag gesteld kunnen worden. Aangezien de meeste klinische studies die het effect van trimethoprim onderzoeken, oudere studies zijn dewelke uitgevoerd werden in populaties met een resistentiegraad van minder dan 20% is het daadwerkelijk effect van de toenemende resistentiegraad slecht bestudeerd.

De gebruiksduur van 3 dagen wordt door alle richtlijnen buiten de EAU-richtlijn aangenomen, dewelke een kuur van 5 dagen aanbeveelt op basis van een oudere meta-analyse van 1999 waarbij vergeleken wordt met een enkelvoudige dosis.(6, 19)

Het gebruik van trimethoprim blijft, desondanks de grote hoeveelheid ervaring in gebruik, tekortschieten op vlak van evidentie betreffende effect van de stijgende resistentiegraad waardoor de aanbevelingen tussen richtlijnen verschillen en de manier van omgang hiermee veelal op consensus gebaseerd is. De daadwerkelijke klinische impact van de toenemende resistentie boven de afkapwaarde van 20% blijft dus onduidelijk.

Trimethoprim blijft een goedkoop en voor de patiënt gebruiksvriendelijk middel, doch moet door de arts magistraal worden voorgeschreven. Een belangrijk voordeel is de betere tolerantie bij patiënten met een slechte nierfunctie. Gezien de toenemende resistentie kan dit voor artsen een drempel vormen om trimethoprim voor te schrijven tenzij op geleide van cultuur.

De huidige WOREL stelt tot het gebruik van trimethoprim 100mg als tweedekeuzemiddel 1x/d gedurende 3 dagen met een aanbeveling van graad 2A. Gezien de nog onduidelijke klinische impact van de toenemende resistentie zou de overweging gemaakt kunnen worden tot het verlagen van het niveau van evidentie naar B. Alternatief kan de aanbeveling van het BCFI gehanteerd worden met het beperken van het gebruik tot hoogrisicogroepen, namelijk hoogbejaarden en patiënten met nierinsufficiëntie, waarbij het gebruik van nitrofurantoïne niet aanbevolen wordt.

Fosfomycine

Fosfomycine wordt veelal beschouwd in richtlijnen als tweedekeuzemiddel voor een ongecompliceerde cystitis bij vrouwen zonder diabetes desondanks het gebruiksgemak. De WOREL-richtlijn vermeldt hierbij een tekort aan recente klinische effectstudies met onzekerheid van

neveneffecten en heterogeniteit van de bestaande evidentie als reden met verwijzing naar de Meta-Analyse van Falagas uit 2010 dewelke klinische evenwaardigheid toonde met andere antibiotica.(1, 20) De NHG-standaard van 2020 stelt dit middel eveneens als tweedekeuze, maar geeft als reden hiervoor de lagere genezingspercentages op basis van de RCT van Huttner et al. uit 2018.(21) Toenemende resistentiepercentages in Nederland worden eveneens vermeld als argument op basis van de Nethmap van 2018, alhoewel de recentere Nethmap van 2024 hier geen melding meer van maakt.(22, 23) Alhoewel het BCFI eveneens deze lagere genezingspercentages vermeldt, is het onduidelijk vanwaar deze aanbeveling ontspringt.(10) Enkel de EAU-richtlijn maakt nog steeds een sterke aanbeveling voor fosfomycine als een eerstekeuzemiddel doch maakt hiervoor gebruik van een oudere meta-analyse van Lecompte et al. uit 1996.(6, 24)

Alhoewel 2 nieuwere meta-analyses van Konwar et al. van 2022 en van Wang et al. van 2020 beiden klinische en microbiologische evenwaardigheid konden aantonen blijven we te maken hebben met een hoog risico op bias. 3 op 4 van de geïncludeerde studies in de meta-analyse van Konwar waren echter zeer gedateerd en de heterogeniteit van de data was significant. In de studie van Wang was een significante variatie in studie-opzet, doseringen en follow-up periodes te bemerken.(25, 26)

Desondanks de bemerkte lagere genezingspercentages en relatief hogere kostprijs dan nitrofurantoïne en trimethoprim blijft fosfomycine een aantrekkelijk middel voor patiënten door het gebruiksgemak, wat ook tot een goede therapietrouw leidt.

De WOREL-richtlijn maakt momenteel een aanbeveling met Grade 2B tot het gebruik van fosfomycine als tweedekeuzemiddel. Gezien de overeenstemming tussen richtlijnen evenals de bemerkte lagere genezingspercentages in de studie van Huttner is het behoud als tweedekeuzemiddel te verantwoorden. Men kan het behoud van Grade 2B eveneens verdedigen wegens het hoog risico op bias van recente meta-analyses en de inconsistente resultaten tussen de studies betreffende genezingspercentages.

Besluit: Rekening houdend met deze opmerkingen, zou deze aanbeveling kunnen geherformuleerd worden als:

- **Voor vrouwen zonder diabetes is de tweede keuze: fosfomycine 3 g in een éénmalige toediening of bij hoogrisicogroepen (hoogbejaarden en patiënten met nierinsufficiëntie) trimethoprim 300 mg 1 maal per dag gedurende 3 dagen (Grade 2B).**

Aanbeveling 3

Voor vrouwen met diabetes (Grade 1C):

• Eerste keuze: nitrofurantoïne 100 mg 3 maal per dag tijdens de maaltijd gedurende 7 dagen

• Tweede keuze: trimethoprim 300 mg 1 maal per dag gedurende 7 dagen.

Fosfomycine bij diabetici

In de WOREL-richtlijn wordt fosfomycine niet beschouwd als tweedekeuzemiddel voor een ongecompliceerde cystitis bij diabetische patiënten.(1) Gezien het tekortschieten aan gegevens en evidentie kunnen geen vaste conclusies gemaakt worden omtrent de bruikbaarheid van fosfomycine bij diabetici als tweedekeuzemiddel, doch zoals aangehaald in de NHG-standaard dient rekening gehouden te worden met de stijgende resistentiegraad van trimethoprim indien een alternatief voor nitrofurantoïne in deze populatie verkieslijk is.(5)

Behandelduur bij diabetici

De WOREL-richtlijn evenals het BCFI maken voor hun aanbeveling gebruik van de NHG-standaard van 2013 voor het staven van het gebruik van een kuur van 7 dagen bij risicogroepen zoals diabetische patiënten.(1, 10) De huidige NHG-standaard maakt nog steeds gebruik van dezelfde retrospectieve studie van Schneeberger et al. uit 2008, alhoewel geen vaste conclusies gemaakt kunnen worden betreffende het daadwerkelijke nut van langere behandelingen.(5, 27)

Besluit: De huidige WOREL-aanbeveling aangaande de duur van de behandeling kan behouden worden gezien er geen nieuwe evidentie beschikbaar is.

Aanbeveling 4

Stel de diagnose van cystitis zonder verder technisch onderzoek bij:

- **Plotse, hevige dysurie én**
- **Afwezigheid van vaginale klachten én (Grade 1B),**
- **Geen verhoogd soa-risico (GPP).**

Stel de diagnose van cystitis zonder verder technisch onderzoek bij vrouwen die de cystitisklachten herkennen uit een vorige episode (Grade 1B).

Noodzaak dipstick

De huidige WOREL-richtlijn stelt dat de diagnose van een cystitis gesteld kan worden zonder verder onderzoek bij vrouwen met plotselinge hevige dysurie, zonder vaginale klachten en zonder verhoogd SOA-risico of indien zij de klachten herkennen uit een vorige episode.(1) De NHG-Standaard stelt dezelfde vereisten als WOREL in combinatie met het herkennen van de klachten uit een vorige episode vooraleer men de diagnose kan stellen zonder het uitvoeren van verder onderzoek. Een eerste diagnose van ongecompliceerde cystitis kan dus niet zonder verder onderzoek gesteld worden volgens de NHG-Standaard.(5) De SIGN-Richtlijn gaat een stap verder en vereist het gebruik van een dipstick voor het stellen van de diagnose samen met het aanwezig zijn van ten minste 2 urinaire klachten.(3)

De WOREL-richtlijn staaft zijn aanbeveling met het cross-sectioneel onderzoek van Knottnerus et al. van 2013 dewelke concludeerde dat met behulp van 3 vragen de probabiliteit van een cystitis kan brengen tot >70% waarboven een dipstick niet vereist is. De NHG-Standaard stelt met onduidelijke referentie dat klachtenherkenning bij de patiënt een positief predictieve waarde van 70% heeft, stijgend naar 81% bij dysurie en de afwezigheid van vaginale irritatie.(1, 31) Desondanks deze gelijkaardige bevindingen stelt de NHG-Richtlijn zich strenger op tegenover het stellen van de diagnose en de opstart van een behandeling. We hebben hier te maken met het verschillend gelegd worden van de actiedrempel voor het starten van antibiotica door de NHG-Richtlijn. Zij stellen echter dat het onterecht voorschrijven van antibiotica in ten minste 1/5 van de gediagnosticeerde patiënten te hoog ligt in het licht van toenemende antibioticaresistentie en hechten daardoor meer belang aan diagnostische zekerheid. Ze wensen de optie tot het stellen van de diagnose van cystitis zonder gebruik van dipstick nog toe te laten voor het gemak van de huisartsen, doch onder strengere voorwaarden.(5) De SIGN-Richtlijn maakt geen sprake van zelfdiagnose en vereist het gebruik hiervan, waarbij een dipstick pas aangeraden wordt bij de aanwezigheid van 2 urinaire symptomen. De meta-analyse van Giesen et al. uit 2010 wordt hier vooral gebruikt dewelke aantoont dat urinaire symptomen individueel slechte voorspellers zijn.(34) De SIGN-richtlijn vindt het berekende post-test risico van 80-82% bij positieve nitriettest na een enkele urinaire klacht te laag voor een diagnose te

concluderen en stelt voor om bij een enkele urinaire klacht een afwachtende houding aan te nemen.(3)

De afwezigheid van vaginale klachten wordt in de WOREL-richtlijn, indien de vrouw de klachten niet herkent als urineweginfectie uit een vorige episode, als een vereiste gezien voor het stellen van de diagnose zonder verder onderzoek. Dit op basis van het onderzoek van Knottnerus dewelke een OR van 0,61-0,77 bemerkte voor de aanwezigheid van vaginale irritatie afhankelijk van het gebruikte model.(1, 31) In de NHG-richtlijn wordt gesteld dat bij de aanwezigheid van nieuwe vaginale klachten de diagnose niet kan gesteld worden zonder gebruik van een dipstick.(5) De SIGN-Richtlijn maakt een sterke aanbeveling tot het afraden van de diagnosestelling bij de aanwezigheid van nieuwe vaginale klachten, en raadt het gebruik van een dipstick hier dus niet aan. De meta-analyse van Giesen et al. stelt echter dat zelfs na een positieve dipstick voor nitrieten, de post-test kans voor cystitis <70% bedraagt, wat de SIGN-richtlijn als ontoereikend beschouwd voor diagnosestelling.(3, 34)

WOREL maakt momenteel een sterke aanbeveling om zonder verder onderzoek de diagnose van cystitis te stellen bij vrouwen die de klachten herkennen uit een vorige episode met niveau van evidentie B. In het licht van de toenemende antibioticaresistentie is het belangrijk om zorgvuldig te overwegen waar de drempel gelegd dient te worden om antibiotica op te starten. Is een zekerheid van >70% voldoende om de diagnose te stellen en antimicrobiële behandeling te starten? Men dient verder de overweging te maken hoe zwaar het diagnostisch gemak voor de huisarts moet meewegen in deze afweging. Het gebruik van dipsticks heeft een lage kostprijs, maar frequenter gebruik bij patiënten die de klachten herkennen kan cumulatief tot een oplopende kost leiden. Daartegen kan het frequenter onnodige gebruik van antibiotica en oplopende resistentie eveneens tot kosten leiden. Men zou verder rekening kunnen houden met de voorkeur van de patiënte; wenst zij extra bevestiging of is er een voorkeur voor snelle behandeling zonder bijkomende test in geval van klachtenherkenning?

In het kader van de stijgende antibioticaresistentie kan een zwakkere aanbeveling gemaakt worden met graad 2B voor het stellen van de diagnose zonder verder onderzoek bij klachtenherkenning. Alternatief kan men de aanbeveling van de NHG aannemen met het vereisen van de klachtenherkenning in combinatie met de aanwezigheid van plotse, hevige dysurie, de afwezigheid van vaginale klachten en afwezigheid van verhoogd SOA-risico met graad 1B. Een zorgvuldige overweging over de drempelbepaling voor het opstarten van een antibiotische behandeling is noodzakelijk.

Gezien het gebaseerd zijn van het niet aanwezig zijn van verhoogd SOA-risico op consensus in de WOREL-richtlijn en het niet duidelijk gerefereerd worden naar een bron bij deze aanbeveling in de NHG-richtlijn kan dit behouden worden als GPP.

De sterke aanbeveling tot het beschouwen van de afwezigheid van vaginale klachten als diagnostisch criterium voor het stellen van de diagnose van cystitis met niveau van evidentie B kan behouden worden gezien de consensus hiervan tussen richtlijnen. De meta-analyse van Giesen beschouw ik als onvoldoende om het niveau van evidentie naar graad A te verhogen gezien de resultaten bij een referentiestandaard van CFU 10^2 de betrouwbaarheid van de conclusie beperkt.

Besluit: Rekening houdend met deze opmerkingen, zou deze aanbeveling kunnen geherformuleerd worden als:

- **Stel de diagnose van cystitis zonder verder technisch onderzoek bij:**
    - **Plotse, hevige dysurie én**
    - **Afwezigheid van vaginale klachten én (Grade 1B),**

    - **Geen verhoogd soa-risico (GPP).**
- **Stel de diagnose van cystitis zonder verder technisch onderzoek bij vrouwen die de cystitisklachten herkennen uit een vorige episode (Grade 2B).**

Of, meer aanleunend bij de aanbeveling van de NHG-Standaard:

- **Stel de diagnose van cystitis zonder verder technisch onderzoek bij:**
    - **Plotse, hevige dysurie én**
    - **Afwezigheid van vaginale klachten én (Grade 1B),**
    - **Geen verhoogd soa-risico (GPP).**
    - **Klachtenherkenning van de vrouw uit een vorige episode (Grade 1B).**

Aanbeveling 5

Een negatieve nitriet- en LE-test maken een cystitis onwaarschijnlijk, maar sluiten deze niet uit (Grade 2C)

Leukocytenesterase

De WOREL-richtlijn maakt een zwakke aanbeveling met lage graad van evidentie tot het niet bruikbaar zijn van negatieve nitriet- en LE-testen voor het uitsluiten van cystitis. De data van de meta-analyse van Deville et al. van 2004 wordt gebruikt om deze aanbeveling te staven, doch de heterogeniteit tussen de geïncludeerde studies maakt dat geen vaste conclusie uit deze resultaten kan worden getrokken.(1, 36) De NHG-richtlijn poolt deze resultaten met 3 recentere cross-sectionele onderzoeken waaruit een aan zwakke doch bruikbare uitsluitende kracht van 2.78 berekend kan worden, doch een onbruikbare aantonende kracht van 1.36. Alhoewel de kwaliteit van evidentie laag blijft, toont dit de bruikbaarheid van de LE-test voor het uitsluiten van de diagnose van een cystitis aan.(5)

Besluit: Gezien deze nieuwe bevindingen zou men de overweging kunnen maken om volgende aanpassing aan de aanbeveling te maken, gebaseerd op de aanbeveling van de NHG-standaard.

- **Een negatieve LE-test kan bijdragen tot het uitsluiten van een ongecompliceerde cystitis**

De Grade 2C kan behouden worden gezien de blijvende onzekerheid van de getrokken conclusies door de lage kwaliteit van evidentie.

Conclusie

Deze thesis vormt de aanzet tot de volledige herziening van de WOREL-richtlijn over cystitis bij de vrouw. Door het systematisch vergelijken van recente evidentie en bestaande richtlijnen werd duidelijk dat meerdere aanbevelingen omtrent diagnostiek en behandeling verouderd zijn. De geactualiseerde richtlijn zal Belgische huisartsen ondersteunen in het bieden van kwaliteitsvolle, evidence-based zorg aan vrouwelijke patiënten met ongecompliceerde cystitis.

Bibliografie

1. WOREL: Heytens Stefan DN, Christiaens Thierry, De Sutter An. Cystitis bij de vrouw. 2016.
2. Milo G, Katchman EA, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. Cochrane Database Syst Rev. 2005(2):CD004682.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult women. 2020.
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing. 2018.
5. NHG-werkgroep. NHG-Standaard Urineweginfecties. 2020.
6. European Association of Urology. EAU Guidelines on Urological Infections. 2023.
7. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2015;70(9):2456-64.
8. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. Arch Intern Med. 2007;167(20):2207-12.
9. Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. Br J Gen Pract. 2002;52(482):729-34.
10. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. BCFI [cited 2024. Available from: https://www.bcfi.be/nl.
11. Premiers Choix Prescrire. Cystite aiguë simple chez une femme. Actualisation mai 2018. Prescrire. 2018.
12. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. Ann Intern Med. 2001;135(1):41-50.
13. Gupta K, Stamm WE. Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. Int J Antimicrob Agents. 2002;19(6):554-6.
14. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. Int J Antimicrob Agents. 1998;10(1):39-47.
15. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis. 2011;52(5):e103-20.
16. Zalmanovici Trestioreanu A, Green H, Paul M, Yaphe J, Leibovici L. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. Cochrane Database Syst Rev. 2010(10):CD007182.
17. Goettsch WG, Janknegt R, Herings RM. Increased treatment failure after 3-days' courses of nitrofurantoin and trimethoprim for urinary tract infections in women: a population-based retrospective cohort study using the PHARMO database. Br J Clin Pharmacol. 2004;58(2):184-9.
18. Lawrenson RA, Logie JW. Antibiotic failure in the treatment of urinary tract infections in young women. J Antimicrob Chemother. 2001;48(6):895-901.
19. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis. 1999;29(4):745-58.
20. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2010;65(9):1862-77.

21. Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, Babich T, Brossier C, Eliakim-Raz N, et al. Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;319(17):1781-9.
22. SC de Greeff JM. NethMap 2018: Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands / MARAN 2018: Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2017. 2018. Report No.: 2018-0046.
23. SC de Greeff EK, AF Schoffelen. NethMap 2024. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands in 2023 / MARAN 2024. Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2023. 2024. Report No.: 2024-0117.
24. Lecomte FA, F.A. Le traitement monodose de la cystite par fosfomycine trométamol (Monuril®) : analyse de 15 essais comparatifs portant sur 2048 malades. Médecine et Maladies Infectieuses. 1996;26(3):338-43.
25. Konwar M, Gogtay NJ, Ravi R, Thatte UM, Bose D. Evaluation of efficacy and safety of fosfomycin versus nitrofurantoin for the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection (UTI) in women - A systematic review and meta-analysis. J Chemother. 2022;34(3):139-48.
26. Wang T, Wu G, Wang J, Cui Y, Ma J, Zhu Z, et al. Comparison of single-dose fosfomycin tromethamine and other antibiotics for lower uncomplicated urinary tract infection in women and asymptomatic bacteriuria in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(1):106018.
27. Schneeberger C, Stolk RP, Devries JH, Schneeberger PM, Herings RM, Geerlings SE. Differences in the pattern of antibiotic prescription profile and recurrence rate for possible urinary tract infections in women with and without diabetes. Diabetes Care. 2008;31(7):1380-5.
28. Vik I, Bollestad M, Grude N, Baerheim A, Damsgaard E, Neumark T, et al. Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women-A double-blind, randomized non-inferiority trial. PLoS Med. 2018;15(5):e1002569.
29. Nicolle LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. J Antimicrob Chemother. 2000;46 Suppl 1:35-9; discussion 63-5.
30. Guinto VT, De Guia B, Festin MR, Dowswell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2010(9):CD007855.
31. Knottnerus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, Ter Riet G. Toward a simple diagnostic index for acute uncomplicated urinary tract infections. Ann Fam Med. 2013;11(5):442-51.
32. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. Ann Intern Med. 2001;135(1):9-16.
33. Wong ES, McKevitt M, Running K, Counts GW, Turck M, Stamm WE. Management of recurrent urinary tract infections with patient-administered single-dose therapy. Ann Intern Med. 1985;102(3):302-7.
34. Giesen LG, Cousins G, Dimitrov BD, van de Laar FA, Fahey T. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. BMC Fam Pract. 2010;11:78.
35. Medina-Bombardo D, Jover-Palmer A. Does clinical examination aid in the diagnosis of urinary tract infections in women? A systematic review and meta-analysis. BMC Fam Pract. 2011;12:111.
36. Deville WL, Yzermans JC, van Duijn NP, Bezemer PD, van der Windt DA, Bouter LM. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. BMC Urol. 2004;4:4.
37. Little P, Turner S, Rumsby K, Jones R, Warner G, Moore M, et al. Validating the prediction of lower urinary tract infection in primary care: sensitivity and specificity of urinary dipsticks and clinical scores in women. Br J Gen Pract. 2010;60(576):495-500.
38. Ferry SA, S EH, Ferry BM, Monsen TJ. High Diagnostic Accuracy of Nitrite Test Paired with Urine Sediment can Reduce Unnecessary Antibiotic Therapy. Open Microbiol J. 2015;9:150-9.

39. Van Royen P. GRADE: een systeem om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling aan te geven. Huisarts Nu 2008 nov;37(9):5052008.
40. SIGN HIS-. Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses [cited 2025 20/04]. Available from: https://www.sign.ac.uk/using-our-guidelines/methodology/checklists/.

Bijlagen

Bijlage 1: Graderingssystemen voor Niveau van evidentie

Graderingssysteem gebruikt in de WOREL-richtlijn: GRADE (39)

Graden van aanbeveling		Voordelen versus nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
1 A	Sterke aanbeveling, hoge graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies.	Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden.
1 B	Sterke aanbeveling, matige graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.	RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies.	Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden.
1 C	Sterke aanbeveling, lage of zeer lage graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.	Observationele studies of casestudies.	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere evidentie beschikbaar komt.
2 A	Zwakke aanbeveling, hoge graad van evidentie	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's.	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies.	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden.
2 B	Zwakke aanbeveling, matige graad van evidentie	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's.	RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies.	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden.
2 C	Zwakke aanbeveling, lage of zeer lage graad van evidentie	Onzekerheid over voor- of nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk.	Observationele studies of casestudies of RCT's met majeure beperkingen.	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn.

Graderingssysteem gebruikt in de SIGN-richtlijn (3)

Key to evidence statements and recommendations

Levels of evidence

1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

Graderingssysteem gebruikt in de EAU-richtlijn (6)

Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities

Bijlage 2: Matrix

Algemene informatie	
Naam student 1	**Thomas Op de Beeck**
Promotor	**Paul van Royen - Saphia Mokrane**
Geselecteerde richtlijn	**Cystitis bij de vrouw**
Naam student waarmee in partnerschap wordt gewerkt	**Loredana Ordonez Rosati**
Academiejaar	**2024-2025**
Universiteit	**UA - ULB**
Vakgroep	**Huisartsgeneeskunde**

Agree-II Checklist richtlijnen

RICHTLIJN TITEL: Michigan Medicine Ambulatory Adult Urinary Tract Infection Guideline

	Item	Evaluator 1	Evaluator 2	major remarks
Scope and purpose	1	1	7	Richtlijn niet verder beoordeeld wegens afwezigheid bespreking van sterktes en limitaties van de \'body of evidence\' Evenwel kleine Amerikaanse richtlijn.
	2	1	6	
	3	1	1	
TOTAAL /21		3	14	
Stakeholder involvement	4	1	1	Richtlijn niet verder beoordeeld
	5	1	1	
	6	1	1	
TOTAAL /21		3	3	
Rigour of development	7	6	1	Goede uiteenzetting zoekmethode met in- e
	8	1	1	Richtlijn niet verder beoordeeld
	9	1	1	Niet aanwezig
	10	1	1	
	11	1	1	
	12	1	1	
	13	1	7	
	14	1	1	
TOTAAL /56		13	14	
Clarity and presentation	15	1	1	Richtlijn niet verder beoordeeld
	16	1	1	
	17	1	1	
TOTAAL /21		3	3	
Applicability	18	1	1	Richtlijn niet verder beoordeeld
	19	1	1	
	20	1	1	
	21	1	1	
TOTAAL /28		4	4	
Editorial independence	22	1	1	Richtlijn niet verder beoordeeld
	23	7	7	Zeer duidelijke schematische weergave van conflict of interest
TOTAAL /14		8	8	

OVERALL ASSESSMENT			REMARKS
Strongly recommend			
Recommend (with provisos / alterations)			
Would not recommend	x	x	Richtlijn niet verder beoordeeld wegens afw
Unsure			

RICHTLIJN TITEL: SIGN 160: Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult women

	Item	Evaluator 1	Evaluator 2	major remarks
Scope and purpose	1	7	7	
	2	6	7	
	3	7	7	
TOTAAL /21		20	21	
Stakeholder involvement	4	7	7	
	5	7	6	
	6	7	7	
TOTAAL /21		21	20	
Rigour of development	7	7	7	Goede uiteenzetting search strategy in aparte pdf evenals flowchart, gebruik van systematische methode
	8	6	6	
	9	6	6	
	10	6	5	Beschreven in \'A guideline developer's handbook\' van SIGN, waar het proces van het maken van richtlijnen meer in detail uitgewerkt is
	11	7	6	
	12	7	7	
	13	7	7	
	14	7	7	
TOTAAL /56		53	51	
Clarity and presentation	15	7	7	
	16	7	7	
	17	7	7	
TOTAAL /21		21	21	
Applicability	18	2	2	Niet duidelijk beschreven
	19	7	7	
	20	7	7	
	21	7	7	
TOTAAL /28		23	23	
Editorial independence	22	5	5	niet mogelijk om mogelijke bias uit te sluiten
	23	6	5	
TOTAAL /14		11	10	

OVERALL ASSESSMENT			REMARKS
Strongly recommend	x	x	Algemeen goede richtlijn voor gebruik: methodologisch goed uitgewerkt en recent.
Recommend (with provisos / alterations)			
Would not recommend			
Unsure			

RICHTLIJN TITEL: NHG Standaard Urineweginfecties

	Item	Evaluator 1	Evaluator 2	major remarks
Scope and purpose	1	7	7	
	2	7	7	
	3	7	7	
TOTAAL /21		21	21	
Stakeholder involvement	4	6	6	
	5	7	6	
	6	7	7	
TOTAAL /21		20	19	
Rigour of development	7	6	7	
	8	5	6	
	9	6	6	
	10	7	7	
	11	6	7	
	12	7	7	
	13	7	7	
	14	7	7	
TOTAAL /56		51	54	
Clarity and presentation	15	7	7	
	16	7	7	
	17	7	7	
TOTAAL /21		21	21	
Applicability	18	4	4	Aangehaald dat barrieres voor implementa
	19	7	7	
	20	7	6	
	21	7	7	
TOTAAL /28		25	24	
Editorial independence	22	6	7	
	23	6	7	
TOTAAL /14		12	14	

OVERALL ASSESSMENT			**REMARKS**
Strongly recommend	X	X	Richtlijn van zeer hoge kwaliteit. Apart doc
Recommend (with provisos / alteratio			
Would not recommend			
Unsure			

RICHTLIJN TITEL: EAU Guidelines on Urological Infections

	Item	Evaluator 1	Evaluator 2	major remarks
Scope and purpose	1	7	7	
	2	7	7	
	3	7	7	
TOTAAL /21		21	21	
Stakeholder involvement	4	**4**	4	Richtlijn bedoeld voor urologen: vooral experten uit dit gebied - Niet huisartsgericht!
	5	7	7	
	6	6	7	
TOTAAL /21		17	18	
Rigour of development	7	7	7	
	8	5	**5**	Zoekstrategie met filters per onderwerp duidelijk aangegeven. Exclusiecriteria niet duidelijk weergegeven.
	9	7	7	
	10	6	7	
	11	7	7	
	12	7	7	
	13	6	6	
	14	6	**6**	
TOTAAL /56		51	52	
Clarity and presentation	15	7	7	
	16	7	7	
	17	7	7	
TOTAAL /21		21	21	
Applicability	18	5	5	Beperkte beschrijving
	19	6	6	
	20	6	6	
	21	6	5	
TOTAAL /28		23	22	
Editorial independence	22	7	7	
	23	7	7	
TOTAAL /14		14	14	

OVERALL ASSESSMENT			**REMARKS**
Strongly recommend			
Recommend (with provisos / alteration	X	X	Niet bedoeld voor huisartsen! Gemaakt door en voor urologen! Mee te nemen, maar niet direct extraheerbaar. Interessant om erbij te nemen ter vergelijking.
Would not recommend			
Unsure			

RICHTLIJN TITEL: NICE: Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing

	Item	Evaluator 1	Evaluator 2	major remarks
Scope and purpose	1	7	7	
	2	7	7	
	3	6	7	
TOTAAL /21		20	21	
Stakeholder involvement	4	**6**	6	Zie memebership list
	5	**3**	**3**	Views and preferences van patienten niet naar gepeild, maar in de richtlijn wordt wel de r
	6	5	7	
TOTAAL /21		14	16	
Rigour of development	7	7	7	
	8	7	7	
	9	7	7	
	10	7	6	
	11	7	6	
	12	7	6	
	13	**4**	4	1 Externe uroloog
	14	5	4	Beschreven dat het geüpdated wordt evenals het tijdsinterval, maar de
TOTAAL /56		51	47	
Clarity and presentation	15	7	6	
	16	7	7	
	17	7	7	
TOTAAL /21		21	20	
Applicability	18	6	5	
	19	7	5	
	20	6	6	
	21	6	**6**	Monitoring criteria beschreven
TOTAAL /28		25	22	
Editorial independence	22	6	6	
	23	6	7	
TOTAAL /14		12	13	

OVERALL ASSESSMENT			**REMARKS**
Strongly recommend	X	X	**Alhoewel goede richtlijn, zeer nauw ond**
Recommend (with provisos / alterations			
Would not recommend			
Unsure			

RICHTLIJN TITEL: NICE: Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing

	Item	Evaluator 1	Evaluator 2	major remarks
Scope and purpose	1	7	7	
	2	7	7	
	3	6	7	
TOTAAL /21		20	21	
Stakeholder involvement	4	**7**	7	11 experten uit verschillende disciplines
	5	**3**	**3**	Views and preferences van patienten niet naar gepeild, maar in de richtlijn wordt wel de nadruk gelegd op het belang van het mee in rekening nemen van de voorkeuren van patiënten
	6	5	7	
TOTAAL /21		15	17	
Rigour of development	7	7	7	
	8	7	7	
	9	7	7	
	10	7	7	
	11	7	7	
	12	7	7	
	13	**4**	4	1 Externe uroloog
	14	5	4	Beschreven dat het geüpdated wordt evenals het tijdsinterval, maar de procedure is niet te vinden. De updates die gemaakt zijn, zijn wel duidelijk beschreven
TOTAAL /56		51	50	
Clarity and presentation	15	7	7	
	16	7	7	
	17	7	5	
TOTAAL /21		21	19	
Applicability	18	6	6	
	19	7	6	
	20	7	6	
	21	6	**6**	Monitoring criteria beschreven
TOTAAL /28		26	24	
Editorial independence	22	6	7	
	23	6	7	
TOTAAL /14		12	14	

OVERALL ASSESSMENT			**REMARKS**
Strongly recommend	X	X	Goede richtlijn, doch specifiek over het voorschrijven van antimicrobiële middelen
Recommend (with provisos / alterations)			
Would not recommend			
Unsure			

Data-extractie

WOREL-Richtlijn

	Aanbevelingen uit de oorspronkelijke guideline (noteer hier enkel de aanbevelingen/praktijkadviezen; geen randinformatie - deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Grade of recommendation vermeld in de oorspronkelijke guideline	Niveau van evidentie vermeld in de oorspronkelijke guideline
Welke niet-antimicrobiële behandelingen zijn in de eerste lijn aangewezen bij een acute cystitis bij de vrouw?	Een acute cystitis kan niet behandeld worden met veenbesproducten. Geen enkele niet-medicamenteuze behandeling is bewezen werkzaam. Uitleg aan patiënte; cystitis zelflimiterend, snellere resolutie klachten onder antimicrobiële behandeling, maar er kunnen eind behandeling nog klachten zijn Bij mild tot matig ernstige symptomen; afwachten kan in overleg met patiënte en na uitleg. Geef al dan niet uitgesteld voorschrift antimicrobieel middel mee.	Grade 1A Geen grade vermeld - Algemene opmerking over lifestyle maatregelen na literatuurzoektocht. Grade 1B Grade 2B	A B B
Welke antimicrobiële behandelingen zijn werkzaam voor een acute cystitis bij de vrouw in de eerste lijn? Quels sont les traitements antimicrobiens efficaces contre la cystite aiguë chez les femmes en soins primaires ?	In de regel wordt gekozen voor een antimicrobiële behandeling. Behandel vrouwen met diabetes en een symptomatische urineweginfectie steeds met een antimicrobieel middel. Het heeft geen zin om asymptomatische urineweginfecties te behandelen bij niet-zwangere vrouwen, ook niet bij vrouwen met diabetes. Vrouwen zonder diabetes: • Eerste keuze: nitrofurantoïne 100 mg 3 maal per dag tijdens de maaltijd gedurende 3 à 5 dagen • Tweede keuze: - Trimethoprim 300 mg 1 maal per dag gedurende 3 dagen, - Fosfomycine 3 g in een éénmalige toediening. Vrouwen met diabetes • Eerste keuze: nitrofurantone 100 mg 3 maal per dag tijdens de maaltijd gedurende 7 dagen. • Tweede keuze: trimethoprim 300 mg 1 maal per dag gedurende 7 dagen.	Grade 1A Geen grade Geen grade Grade 1B Grade 2A Grade 2B Grade 1C Grade 1C	A 2 literatuur reviews SR, LR en RCT B A (Observ st, expert panel) B (SR) C (1 retrospectief) C (1 retrospectief)
Welke technische onderzoeken zijn aangewezen voor het diagnosticeren van een acute cystitis bij de vrouw in de eerste lijn? Quels sont les tests techniques appropriés pour diagnostiquer une cystite aiguë chez les femmes en soins primaires ?	Stel de diagnose van cystitis zonder verder technisch onderzoek bij: • plotse, hevige dysurie én • afwezigheid van vaginale klachten én • geen verhoogd soa-risico Stel de diagnose van cystitis zonder verder technisch onderzoek bij vrouwen die de cystitisklachten herkennen uit een vorige episode. Voldoet de patiënt niet aan deze criteria, maar wordt toch een cystitis vermoed, voer dan een urinedipsticktest voor nitriet en LE uit: • Stel de diagnose van cystitis bij een positieve uitslag voor nitriet. • Een negatieve nitriet- en LE-test maken een cystitis onwaarschijnlijk, maar sluiten deze niet uit; • Bij twijfel opteer voor verder onderzoek of probeer, afhankelijk van de voorkeuren van de patiënte, een tentatieve diagnose van cystitis te stellen. Wees steeds bedacht voor de mogelijkheid van een soa. Verricht verder onderzoek door middel van een urinekweek of dipslide. Een routinematige urinekweek bij vermoeden van ongecompliceerde cystitis is niet zinvol. Vraag steeds een urinekweek aan bij vermoeden van een urineweginfectie bij	Grade 1B - - GPP (Good Practice Point) Grade 1B Grade 1B Grade 2C GPP Grade 1C GPP GPP	B (Meerdere onafhankelijke trials) B (Meerdere onafhankelijke trials) B (SR) C (SR) C (Meerdere onafh trials)

NHG-Richtlijn

	Aanbevelingen uit de geselecteerde guideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/praktijkadviezen; geen randinformatie - deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Grade of recommendation vermeld in de geselecteerde guideline	Niveau van evidentie vermeld in de geselecteerde guideline	Op basis van welke evidentie is deze aanbeveling geformuleerd - evt SR of RCT uit richtlijn?
Welke niet-antimicrobiële behandelingen zijn in de eerste lijn aangewezen bij een acute cystitis bij de vrouw?	Licht de patiënte voor en bespreek de verschillende behandelopties met de voor- en nadelen. Afwachtend beleid: er zijn geen antibiotica nodig, wel ruim drinken en zo nodig pijnstilling. Het risico op een pyelonefritis is mogelijk licht verhoogd (risicoverschil ongeveer 1,6%). Dit is een optie voor ongecompliceerde urineweginfecties bij niet-zwangere, gezonde vrouwen, indien vrouwen gebruik van antibiotica willen vermijden en niet eerder een pyelonefritis hebben doorgemaakt. Pijnstilling wordt zo nodig aangeraden volgens de NHG-standaard pijn. Laat bij vereregering (koorts, algemeen ziek zijn) contact opnemen met huisarts. Start alsnog antibiotische behandeling indien de urineweginfectie langer dan een week aanhoudt bij behandeling met alleen pijnstilling.	/	/	Pijnstillers vs antibiotica: 4 RCT's. doch; "In verband met heterogeniteit tussen de onderzoeken en lage aantallen is de kwaliteit van het bewijs laag."
Welke antimicrobiële behandelingen zijn werkzaam voor een acute cystitis bij de vrouw in de eerste lijn?	Leg uit aan patiënte; met antibiotica klachten doorgaans eerder verdwenen. Klachten kunnen tot enkele dagen na afloop van de behandeling blijven bestaan. Antibioticagebruik kan echter leiden tot bijwerkingen en antibioticaresistentie. Gezonde, niet-zwangere vrouwen: - 1ste keus: een 5-daagse kuur nitrofurantoïne (2 dd 100 mg met gereguleerde afgifte of 4 dd 50 mg) (CI eGFR<30, G6PD-deficiëntie) - 2e keus: eenmalige gift fosfomycine (3 gram, indien gewicht < 50 kg 2 gram, 2-3 uur na de maaltijd), bij voorkeur voor de nacht en na het legen van de blaas. (Bij voorkeur niet bij borstvoeding) - 3e keus: een 3-daagse kuur trimethoprim (1 dd 300 mg voor de nacht) (CI ernstige leverfunctiestoornissen, ernstige afwijkingen in het bloedbeeld, acute porfyrie, methotrexaatgebruik. Risico therapeutisch falen eGFR 10-30) Cystitis bij vrouwen met diabetes mellitus, een verminderde weerstand of afwijkingen aan de nieren of urinewegen: - 1e keus: een 7-daagse kuur nitrofurantoïne (2 dd 100 mg met gereguleerde afgifte of 4 dd 50 mg). Het betreft off-label gebruik. - 2e keus: een eenmalige gift fosfomycine (3 gram, indien gewicht < 50 kg 2 gram, 2-3 uur na de maaltijd). Het betreft off-label gebruik. 3e keus: een 7-daagse kuur trimethoprim (1 dd 300 mg voor de nacht). Bij een eGFR van 10-30 ml/min/1,73 m2: geef de 1e 3 dagen de normale dosering. Geef daarna 50% van de normale dosering. Er is een risico op therapeutisch falen door verminderde concentraties in de urine. Het betreft off-label gebruik.	/	/	Nitrofurantoine; RCT's en SR Fosfomycine: RCT's, SR. Geen verwijzingen Trimethoprim: Relatief weinig evidentie! Enkele RCT
Welke technische onderzoeken zijn aangewezen voor het diagnosticeren van een acute cystitis bij de vrouw in de eerste lijn?	Stel de diagnose cystitis bij voorkeur alleen bij een positieve nitriettest, dipslide of positief sediment. Stel, indien toch geen urineonderzoek plaatsvindt, de diagnose alleen indien er sprake is van **alle** onderstaande criteria: - patiënte heeft eerder een aangetoonde urineweginfecties gehad - pijn bij het plassen is de op de voorgrond staande klacht - de klachten bestaan korter dan een week - er is geen verhoogd risico op een soa - er is geen vaginale irritatie/er zijn geen fluorklachten, en - patiënte zelf denkt dat er sprake is van een cystitis Verricht bij het vermoeden van een urineweginfectie een nitriettest en als deze negatief is een test voor leukocyten. Een positieve nitriettest is specifiek voor een UWI en bevestigt de diagnose. Een negatieve uitslag van de leukotest maakt de kans op een UWI klein. Overweeg bij het negatief blijven van de urinestick, ondanks urineweggerelateerde klachten, de urinestick na enkele dagen te herhalen. Verricht aanvullend onderzoek met een dipslide in de volgende gevallen: - negatieve nitriet-, maar positieve leukotest - aanhoudend vermoeden urineweginfectie, ondanks (bij herhaling) negatieve nitriet- en leukotest De dipslide heeft als aanvullende test de voorkeur boven het urinesediment vanwege de testeigenschappen, het gemak en de mogelijkheid om alsnog een resistentiebepaling in te laten zetten bij een positieve uitslag. Indicaties kweek met resistentiebepaling - Tweemaal therapiefalen bij een cystitis bij gezonde, niet-zwangere vrouwen - Eenmaal therapiefalen bij een cystitis bij kwetsbare ouderen - Cystitis bij patiënten die antibiotische profylaxe gebruiken in verband met recidiverende urineweginfecties - Cystitis bij patiënten uit een risicogroep. Overweeg bij vrouwen met diabetes	/	/	Aanbeveling consensus NHG werkgroep o.b.v. gerelateerde trials en meta-analyse. 1SR, 3 observat onderzoeken. Kwaliteit van bewijs wordt als laag tot zeer laag beschouwd. Meerdere RCT Diabetes: Geen studies, consensus NHG-groep

	Aanbevelingen uit de geselecteerde guideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/praktijkadviezen; geen randinformatie - deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Grade of recommendation vermeld in de geselecteerde guideline	Niveau van evidentie vermeld in de geselecteerde guideline (Key to evidence statements on the right -->)	Op basis van welke evidentie is deze aanbeveling geformuleerd - evt SR of RCT uit richtlijn?
Welke niet-antimicrobiële behandelingen zijn in de eerste lijn aangewezen bij een acute cystitis bij de vrouw? Quels sont les traitements non antimicrobiens indiqués en soins primaires pour la cystite aiguë chez la femme ?	**Under 65 years old:** While no evidence was identified for benefit, increasing fluid intake is a low-cost intervention without evidence of harm that may provide symptomatic relief Provide self-care advice for all women experiencing urinary symptoms Hydratation, symptomatic relief (paracetamol or ibuprofen), voiding behaviour, personal hygiene **Consider NSAIDs as first-line treatment in women aged <65 years with suspected uncomplicated lower UTI who describe their symptoms as mild.** **Consider NSAIDs as an alternative to an antibiotic following a discussion of risks and benefits in women aged <65 years with suspected uncomplicated lower UTI when symptoms are moderate to severe.** The decision to use an NSAID or antibiotic should be **shared between patient and prescriber** and risks and benefits should be fully discussed and considered. This is particularly important in women with comorbidities that increase renal impairment. Duration of NSAIDs should be limited to **three days** to minimise adverse effects. Patients receiving NSAIDs should be **informed to contact their prescriber if UTI symptoms do not resolve within three days or worsen.** _____ Urinary alkalisers: no recommandation, safety and efficacy unknown	/ 2 GPP GPP GPP GPP /	*1* ++ 2+ *1++*	4 RCT (NSAIDs) Cochrane Review
Quels sont les traitements non antimicrobiens indiqués en soins primaires pour la cystite aiguë chez la femme ?	Above 65 years: There is a lack of evidence for self-care interventions to reduce UTI risk in the over 65s. Exercise caution in women who are on fluid restriction for medical reasons (for example, those with chronic heart failure or on renal dialysis). The Care Inspectorate document Eating and Drinking Well in Care provides best practice guidance on older people's dietary needs and related food and fluid requirements. No evidence was identified on the use of NSAIDs specifically in women aged 65 years and over. No evidence was identified on the use of non-pharmacological treatment for UTI specifically in women aged 65 years and over.	/ GPP GPP	2- *3*	1 cohort study 1 small cross-sectional study
Welke antimicrobiële behandelingen zijn werkzaam voor een acute cystitis bij de vrouw in de eerste lijn? Quels sont les traitements antimicrobiens efficaces contre la cystite aiguë chez les femmes en soins primaires ?	**Under 65 years old:** **Use short (3-day) courses of antimicrobials for treatment for LUTI, as this is clinically effective and minimises the risk of adverse events.** Use a narrow-spectrum antimicrobial with activity against common uropathogens for empirical treatment of LUTI in suitable patients. (see table 4 on the right -->) Do not use fluroroquinolones or co-amoxiclav empirically for LUTI unless other narrow-spectrum agents are contraindicated due to comorbidity, toxicity or resistance. Advise women with LUTI, who are prescribed nitrofurantoin, not to take alkalinising agents (such as potassium citrate, sodium citrate, or sodium bicarbonate). The choice of agent for an individual patient should be based on available microbiological results, tolerability and balance of risk versus benefit. Local guidance should take local resistance patterns and risk stratification into account _____ **Above 65:** Consider use of a narrow-spectrum antimicrobial with activity against common uropathogens for treatment of LUTI in women aged 65 years and over. Consider individual patient factors such as impaired renal function, polypharmacy and adverse effects, such as CDI and antimicrobial resistance (see table 4 on the right -->) _____ **Do not treat asymptomatic bacteriuria in non-pregnant women of any age**	1 1 1 GPP GPP GPP 2 1	1++ 1++ 1+ - 4 /	1 cochrane review 1 cochrane Review (comparisons classes of AB, no significant difference symptomatic cure expect co-amoxiclav inferior to fluoroquinolone) also seen in a network meta-analysis Fluoroquinolones: unceasing gram-negative antimicrobial resistance and severe toxicity (rapport of MHRA) No studies were identified which examined choice of antimicrobial agents for treatment of LUTI in this age group. The following recommendation is extrapolated from evidence in women aged under 65 years (see section 3.2.4.1). R Cochrane review
Welke technische onderzoeken zijn aangewezen voor het diagnosticeren van een acute cystitis bij de vrouw in de eerste lijn? Quels sont les tests techniques appropriés pour diagnostiquer une cystite aiguë chez les femmes en soins primaires ?	**Under 65 years:** **Diagnose a UTI in the presence of two or more urinary symptoms (dysuria, frequency, urgency, visible haematuria or nocturia) and a positive dipstick test result for nitrite.** Do not diagnose a UTI in the presence of a combination of **new onset vaginal discharge** or irritation and urinary symptoms In making a **differential diagnosis** it is important to **investigate for urethritis and other causes of symptoms** to rule out conditions that present in similar ways to uncomplicated UTI. Do not confirm the diagnosis of a UTI in the presence of a **single urinary symptom** (dysuria, frequency, urgency, visible haematuria or nocturia). Advise the patient that a UTI cannot be confirmed based on a single urinary symptom and to **return if the symptom fails to improve or worsens** Before carrying out a **dipstick test urine** should be retained **in the bladder for at least four hours** to allow conversion of urinary nitrates to nitrite by pathogens. Shorter incubation times may lead to false negative results A **urine specimen** should only be **sent for culture** if the patient has a **history of resistant urinary isolates**, has taken any **antibiotics in the past six months** or **fails to respond to empirical antibiotics** Consider **sending a urine specimen for culture** to inform the diagnosis in patients who present with **suspected UTI** and two or more urinary symptoms and a **negative dipstick test result for nitrite**	1 1 GPP 1 GPP GPP GPP GPP	1+ - 1++	3 meta-analysis, 1 SR (symptoms and dipstick test)

Quels sont les tests techniques appropriés pour diagnostiquer une cystite aiguë chez les femmes en soins primaires ?	**Above 65 years:** **Be aware that women aged 65 years and over, especially those in long-term care facilities, may not display the usual symptoms and signs of UTI that are seen in younger women.** Be aware that **functional deterioration and/or changes to performance of activities of daily living** may be indicators of infection in frail older people Use of **dipsticks** for diagnosis of UTI in women aged 65 years and above in long-term care facilities or in frail elderly people requiring assisted living services **is not recommended.** Send a **urine specimen for culture** to confirm the pathogen and antibiotic susceptibility in women aged 65 years and above prior to starting antibiotics for a UTI.	1 1 1 GPP	2++ 2+ 3	A meta-analysis 1 prospective observational study 1 cross-sectional study

NICE-richtlijn

	Aanbevelingen uit de geselecteerde guideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/praktijkadviezen; geen randinformatie - deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Grade of recommendation vermeld in de geselecteerde guideline	Niveau van evidentie vermeld in de geselecteerde guideline	Op basis van welke evidentie is deze aanbeveling geformuleerd - evt SR of RCT uit richtlijn?
Welke niet-antimicrobiële behandelingen zijn in de eerste lijn aangewezen bij een acute cystitis bij de vrouw? Quels sont les traitements non antimicrobiens indiqués en soins primaires pour la cystite aiguë chez la femme ?	Advise people with lower UTI about using paracetamol for pain, or if preferred and suitable ibuprofen. Advise people with lower UTI about drinking enough fluids to avoid dehydration. Be aware that no evidence was found on cranberry products or urine alkalinising agents to treat lower UTI.		*Committee agreement*	Ibuprofen vs antibiotic: 2 RCT conflicting evidence: 1 RCT very low to low quality evidence, 1 moderate quality evidence. No systematic reviews or RCTs of paracetamol were identified. No systematic reviews or RCTs of hydration were identified.
Welke antimicrobiële behandelingen zijn werkzaam voor een acute cystitis bij de vrouw in de eerste lijn? Quels sont les traitements antimicrobiens efficaces contre la cystite aiguë chez les femmes en soins primaires ?	Non-pregnant women aged 16 years and over. First choices: **Nitrofurantoin** (if estimated glomerular filtration rate [eGFR] is 45 ml/minute or more): 100 mg modified-release twice a day (or, if unavailable, 50 mg four times a day) for 3 days **Trimethoprim** (if there is a low risk of resistance): 200 mg twice a day for 3 days Second choices (if no improvement in lower UTI symptoms on first choice taken for at least 48 hours, or when first choice is not suitable): **Nitrofurantoin** (if eGFR is 45 ml/minute or more, and it was not used as first-choice): 100 mg modified-release twice a day (or, if unavailable, 50 mg four times a day) for 3 days. **Pivmecillinam** (a penicillin): 400 mg initial dose, then 200 mg three times a day for a total of 3 days **Fosfomycin**: 3 g single dose sachet		AB choice: "Based on evidence, experience and resistance data, the committee agreed" AB length: "Committee agreed".	Choice AB: Based on evidence (multiple SR) of no major differences in clinical effectiveness between classes of antibiotics, the committee agreed that the choice of antibiotic should largely be driven by minimising the risk of resistance Length AB: 1 SR (very low to high quality evidence). "The committee agreed that the shortest course that is likely to be effective should be prescribed to reduce the risk of antimicrobial resistance and minimise the risk of adverse effects."
Welke technische onderzoeken zijn aangewezen voor het diagnosticeren van een acute cystitis bij de vrouw in de eerste lijn? Quels sont les tests techniques appropriés pour diagnostiquer une cystite aiguë chez les femmes en soins primaires ?	N/A			

BCFI/BAPCOC

	Welke Belgische bron?	Aanbevelingen/praktijkadviezen uit de Belgische bron	Welke adviezen dienen zeker meegenomen te worden bij update van de aanbevelingen van de geselecteerde richtlijnen?
Welke niet-antimicrobiële behandelingen zijn in de eerste lijn aangewezen bij een acute cystitis bij de vrouw?	BCFI / BAPCOC	Bij mild tot matig ernstige symptomen kan men, in overleg met de patiënt en na grondige uitleg, opteren om af te wachten, al dan niet mits het meegeven van een uitgesteld voorschrift voor een antimicrobieel middel (GRADE 2B).	
Welke antimicrobiële behandelingen zijn werkzaam voor een acute cystitis bij de vrouw in de eerste lijn? Quels sont les traitements antimicrobiens efficaces contre la cystite aiguë chez les femmes en soins primaires ?	BCFI / BAPCOC	Een antimicrobieel middel zal de klachten vlugger doen verdwijnen en de kans op terugkeren van de symptomen verkleinen (GRADE 1B). Cystitis bij vrouwen zonder verhoogd risico: **eerste keuze: nitrofurantoïne oraal** **300 mg per dag in 3 giften gedurende 5 dagen** Opmerking: nitrofurantoïne mag niet worden voorgeschreven bij ernstige nierinsufficiëntie en bij G6PD-deficiëntie. **alternatieven: fosfomycine oraal** **3 g in 1 gift** (maar lagere genezingspercentages) Cystitis bij **hoogbejaarden / Nierinsufficiëntie:** acute behandeling: **trimethoprim oraal** **300 mg** (magistrale bereiding) in 1 gift gedurende 3 dagen (vrouw) en 7 dagen (man)	Geen onderscheid fosfomycine diabetes.

EAU-Richtlijn

	Aanbevelingen uit de geselecteerde guideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/praktijkadviezen; geen randinformatie - deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Grade of recommendation vermeld in de geselecteerde guideline	Niveau van evidentie vermeld in de geselecteerde guideline	Op basis van welke evidentie is deze aanbeveling geformuleerd - evt SR of RCT uit richtlijn?
Welke niet-antimicrobiële behandelingen zijn in de eerste lijn aangewezen bij een acute cystitis bij de vrouw? Quels sont les traitements non antimicrobiens indiqués en soins primaires pour la cystite aiguë chez la femme ?	Clinical success for the treatment of uncomplicated cystitis is significantly more likely in women treated with antimicrobials than placebo.	/	1b	RCT, SR
Welke antimicrobiële behandelingen zijn werkzaam voor een acute cystitis bij de vrouw in de eerste lijn? Quels sont les traitements antimicrobiens efficaces contre la cystite aiguë chez les femmes en soins primaires ?	Aminopenicillins are no longer suitable for antimicrobial therapy in uncomplicated cystitis because of negative ecological effects, high resistance rates and their increased selection for extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing bacteria. Prescribe fosfomycin trometamol, pivmecillinam or nitrofurantoin as first-line treatment for uncomplicated cystitis in women. Do not use aminopenicillins or fluoroquinolones to treat uncomplicated cystitis. First choices: - Fosfomycin trometamol 3 g SD 1 day - Nitrofurantoin macrocrystal 50-100 mg four times a day for 5 days - Nitrofurantoin monohydrate/macrocrystals 100 mg b.i.d 5 days - Nitrofurantoin macrocrystal prolonged release100 mg b.i.d 5 days - Pivmecillinam 400 mg t.i.d 3-5 days Alternatives: - Cephalosporins (e.g. cefadroxil) 500 mg b.i.d 3 days Or comparable If the local resistance pattern for E. coli is < 20%: - Trimethoprim 200 mg b.i.d 5 days (Not in the first trimester of pregnancy) - Trimethoprimsulfamethoxazole 160/800 mg b.i.d 3 days (Not in the last trimester of pregnancy)	/ Strong Strong	3 / /	2 RCT
Welke technische onderzoeken zijn aangewezen voor het diagnosticeren van een acute cystitis bij de vrouw in de eerste lijn? Quels sont les tests techniques appropriés pour diagnostiquer une cystite aiguë chez les femmes en soins primaires ?	An accurate diagnosis of uncomplicated cystitis can be based on a focused history of lower urinary tract symptoms and the absence of vaginal discharge or irritation. Diagnose uncomplicated cystitis in women who have no other risk factors for complicated urinary tract infections based on: • a focused history of lower urinary tract symptoms (dysuria, frequency and urgency); • the absence of vaginal discharge. Use urine dipstick testing for diagnosis of acute uncomplicated cystitis. Urine cultures should be done in the following situations: • suspected acute pyelonephritis; • symptoms that do not resolve or recur within four weeks after completion of treatment; • women who present with atypical symptoms; • pregnant women	/ Strong Weak Strong	2b / / /	2 literatuur reviews

Systematic Reviews

welke recentere referenties (systematische reviews, RCT,...) heb je gevonden die deze aanbeveling nog actualiseren of kunnen veranderen ?	PICO?	Karakteristieken van SR's (populatie, outcome, ..)	Resultaten van SR's (evt statistische waarden)	Kritische beoordeling (critical appraisal met SIGN tool)	Bijkomende opmerkingen?
Kaußner Y, Röver C, Heinz J, Hummers E, Debray TPA, Hay AD, Heytens S, Vik I, Little P, Moore M, Stuart B, Wagenlehner F, Kronenberg A, Ferry S, Monsen T, Lindbæk M, Friede T, Gágyor I. **Reducing antibiotic use in uncomplicated urinary tract infections in adult women: a systematic review and individual participant data meta-analysis**. Clin Microbiol Infect. 2022 Dec;28(12):1558-1566. doi: 10.1016/j.cmi.2022.06.017. Epub 2022 Jul 2. PMID: 35788049.	1	Nagaan van effectiviteit strategieën die als doel hebben om het antibioticagebruik te verminderen (analgesics, herbal formulations, delayed prescription of antibiotics, and placebo). Controlegroep: Onmiddellijke antibioticaprescriptie 8 geïncludeerde RCT - 3524 pat + 78 AD. Primaire uitkomstmaat: Incomplete recovery, subsequent antibiotic treatment or occurrence of complications (pyelonephritis, febrile UTI, or sepsis) during follow-up.	Conclusie: Compared to immediate antibiotics, non-antibiotic strategies reduce overall antibiotic use but result in poorer clinical outcomes in women with uUTI. Resultaten: Strategies to reduce antibiotics were associated with a higher rate of incomplete recovery than immediate antibiotics (OR 3.0; 95% CrI, 1.7–5.5; pB = 0.0017,). The rate of subsequent antibiotic treatment was higher (OR 3.5; 95% CrI, 2.1–5.8; pB = 0.0003; Fig. 2), the total number of antibiotic courses administered, however, was reduced by 63% (IRR 0.4; 95% CrI, 0.2–0.6; pB = 0.00024,) in the groups using non-antibiotic strategies. Pyelonephritis and febrile UTIs were less frequent with immediate antibiotics (OR 5.6; 95% CrI, 2.3–13.9; pB = 0.0003). Urosepsis was not reported. Non-antibiotic strategies were associated with increased rates of incomplete symptomatic recovery (OR 2.2; 95% CrI, 1.3–3.8; pB = 0.0073). Symptom burden on day 2 was higher with strategies to reduce antibiotics (MD 9.7; 95% CrI, 5.5–13.1; pB = 0.0013). Non-antibiotic strategies had no significant effect on the rates of relapses/recurrent UTIs (OR 1.7; 95% CrI, 0.9–3.2; pB = 0.1), AEs (OR 0.8; 95% CrI, 0.6–1.1; pB = 0.13), and SAEs (OR 2.2; 95% CrI, 0.7–6.2; pB = 0.16)	Overall assessment: High quality	
Fasugba O, Mitchell BG, McInnes E, Koerner J, Cheng AC, Cheng H, Middleton S. **Increased fluid intake for the prevention of urinary tract infection in adults and children in all settings: a systematic review.** J Hosp Infect. 2020 Jan;104(1):68-77. doi: 10.1016/j.jhin.2019.08.016. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31449918.	4	Effectiviteit van verhoogde vochtinname als preventatieve maatregel voor UTI bij volwassenen en kinderen nagaan. Studies involving people of all ages with uncomplicated UTI (cystitis), recurrent UTI, those with or without urinary catheters, and patients in hospital, general practice, outpatient, aged care and community settings, were included. Exclusie van asymptomatische bacteriurie en gecompliceerde UTI, evenals patiënten met urologische afwijkingen (e.g. blaaskanker, CNI). Inclusie van 1 RCT en 1 cluster RCT (140+49pat) Primary outcome measure: Incidence of UTI in the intervention and control groups.	Conclusie: The findings from our systematic review show that the evidence remains insufficient to make firm recommendations for high fluid intake in UTI prevention. Given that it is a reasonably cheap intervention and that the RCT included in our systematic review showed a large effect size for the intervention, there is a potentially beneficial effect for this intervention. Further examination of the effect of high fluid intake interventions for UTI prevention using well-designed, rigorously conducted and sufficiently powered prospective RCTs in a variety of populations and settings is therefore needed. Resultaten: RCT 1: There was a significant difference in the mean number of UTIs between the intervention (1.7; 95% CI: 1.5–1.8) and control groups (3.2; 95% CI: 3.0–3.4), with a difference in means of 1.5 (95% CI: 1.2–1.8; P < 0.001). RCT 2: HLE (Hydration Linked Event) incidence did not significantly differ between the treatment (three HLEs/63 days of follow-up) and control (six HLEs/60 days of follow up) groups over an eight-week period (relative risk ratio: 0.48, 95% CI: 0.18–1.26; P = 0.39).	Overall assessment: Acceptable quality	Good qualitative search method and extraction, though too little studies to perform a meta-analysis and make any firm conclusions or recommendations. More data regarding this topic is required.

Konwar M, Gogtay NJ, Ravi R, Thatte UM, Bose D. **Evaluation of efficacy and safety of fosfomycin versus nitrofurantoin for the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection (UTI) in women - A systematic review and meta-analysis**. J Chemother. 2022 May;34(3):139-148. doi: 10.1080/1120009X.2021.1938949. Epub 2021 Jun 21. PMID: 34151754.	2	Efficaciteit en veiligheid van fosfomycine tegenover nitrofurantoine nagaan voor de behandeling van een ongecompliceerde urineweginfectie nagaan. All Randomized Controlled Trials (RCTs) evaluating the microbiological and/or clinical efficacy along with adverse events for fosfomycin and nitrofurantoin in lower uncomplicated UTI in women and asymptomatic bacteria (ABU) in pregnancy were included. 4 RCT's geïncludeerd Primary outcome measure: The primary efficacy endpoints were microbiological cure (colony forming units< 105/ml) and Clinical cure (number of patients who are symptom free) at the end of the therapy. The safety endpoint was adverse events, recorded during the therapy.	Conclusie: The microbiological and clinical efficacy of fosfomycin is comparable with that of nitrofurantoin. Even the safety profile of fosfomycin is also comparable to nitrofurantoin. Thus, fosfomycin can be a good candidate to be included as a first-line drug for the management of asymptomatic uncomplicated UTI in Indian Guidelines. Resultaten: No significant difference microbiologically cured FM vs NF less than 4 weeks (RR 0.95, 95% CI 0.84–1.08, p ¼ 0.47, I2 ¼ 76%) or more than 4 weeks (RR 1.00, 95% CI 0.88–1.14, p ¼ 0.99, I2 ¼ 82%). No significant difference clinically cured FM vs NF less than 4 weeks (RR 0.95, 95% CI 0.81–1.12, p ¼ 0.55, I2 ¼ 83%) or more than 4 weeks (RR 0.95, 95% CI 0.83–1.09, p ¼ 0.48, I2 ¼ 80%). There was no significant difference in the proportion of patients who experienced an AE between fosfomycin and nitrofurantoin treated groups (RR 1.05, 95% CI 0.59–1.87, p ¼ 0.86, I2 ¼ 64%)	Overall assessment: Acceptable quality	Alhoewel statistische analyse zeer goed uitgevoerd, zoekstrategie niet volledig weergegeven. Geïncludeerde studies zijn heterogeen en grotendeels met hoog risico op bias. Geïncludeerde studies zijn van België, Nederland, US en Zwitserland.
Carey MR, Vaughn VM, Mann J, Townsend W, Chopra V, Patel PK. **Is Non-Steroidal Anti-Inflammatory Therapy Non-Inferior to Antibiotic Therapy in Uncomplicated Urinary Tract Infections: a Systematic Review**. J Gen Intern Med. 2020 Jun;35(6):1821-1829. doi: 10.1007/s11606-020-05745-x. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32270403; PMCID: PMC7280390.	1	To determine the effect of treatment with NSAIDs versus antibiotics for uncomplicated UTI on symptom resolution, development of infectious complications, and antibiotic prescribing frequency. RCT eligible for inclusion if they compared antibiotics versus NSAIDs for treatment of uncomplicated UTIs. Uncomplicated UTIs were defined as UTIs (diagnosed based on symptoms of urgency, dysuria, frequency, or suprapubic tenderness, with or without dipstick or culture evidence of bacteriuria) in non-pregnant adult women who were not immunocompromised and had no prior urological procedures or hardware. "Adult" was defined as 18 years of age or older. 1 Study with lower age llimit 15. 5 RCT's geïncludeerd Primary outcome: Proportion of individuals with resolution of symptoms by day 3 or day 4 post-randomization	Conclusie: This review confirms the role of antibiotics as first-line treatment for uncomplicated UTIs compared with symptomatic treatment with NSAIDs. It also demonstrates that about half of patients experience symptom resolution with NSAIDs alone, indicating a potential target to reduce antibiotic prescriptions. While fewer than 5% of those using NSAIDs developed pyelonephritis, the potential adverse effects of NSAIDs as treatment need to be considered. - importance of future research to identify patients who would most benefit from antibiotic therapy. Resultaten; Geen meta-analyse uitgevoerd! Symptom resolution at day 3 or 4: Three larger studies (1130 total patients) demonstrated higher rates of symptom resolution in the antibiotic groups, with symptom resolution 17 to 35 percentage points higher in the antibiotic group compared with the NSAID group. One smaller study (79 patients) demonstrated no significant difference between NSAIDs and antibiotics for symptom resolution (58% of patients treated with NSAIDs had symptoms resolution at 3 days versus 52% of those treated with antibiotics, p = 0.744 for difference). One study (high risk of bias) compared symptom scores at the end of the trial, day 5 post-randomization, and found no significant difference in scores between the NSAID and antibiotic groups (1.4 versus 1.9; p = 0.13 for difference).	Overall assessment: Acceptable quality	Algemeen acceptabele studiekwaliteit, doch geen uitvoering meta-analyse wegens de heterogeniteit van de studies. Conclusies met voldoende voorzichtigheid uitgedrukt.

Ong Lopez AMC, Tan CJL, Yabon AS, Masbang AN. **Symptomatic treatment (using NSAIDS) versus antibiotics in uncomplicated lower urinary tract infection: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials.** BMC Infectious Diseases. 29 juin 2021;21(1):619.	1	General objective: To determine the efficacy of using a NSAIDS as compared to antibiotic therapy in achieving symptomatic cure for uncomplicated lower urinary tract infection in non-pregnant women RCT including non-pregnant women aged >18 years old with one or more signs or symptoms of acute uncomplicated lower urinary tract infection urinary frequency, dysuria, urgency, hematuria or suprapubic pain. Only included in this review are those randomized controlled trials that compare use of non-steroidal anti-inflammatory drugs versus antibiotics as active control. Four RCTs involving 1165 patients were analyzed. Primary outcomes: - symptom resolution by Day 3 or 4 of treatment as defined by the respective studies - complications of primary treatment defined as progression to upper urinary tract infection subdivided as acute pyelonephritis and febrile UTI Secondary outcomes: patients with: - persistence of a positive urine culture defined as growth of bacterial isolate on culture media after a maximum of 4 days of primary treatment - secondary treatment with new antibiotics defined as use of a rescue antibiotic after primary treatment with NSAIDS or the need to switch to another antibiotic class group from an initial different antibiotic therapy due to persistent or worsening symptoms of UTI.	Conclusion: Antibiotic treatment was more effective than use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute uncomplicated lower urinary tract infection with an overall moderate certainty of evidence. Results: The probability of having a symptom resolution by Day 3 or 4 with NSAID use is only less than three-fourths of that with antibiotic treatment (RR: 0.69, 95% CIs [0.55, 0.86], p = 0.0008, I2 = 73%, moderate certainty of evidence). The odds of developing upper UTI complications with use of NSAIDs are 6.49 to 1 for antibiotics (Peto OR: 6.49, 95% CIs [3.02, 13.92], p < 0.00001, I2 = 0%, moderate certainty of evidence). Secondary analysis showed that the NSAID group is 2.77x more likely to have persistence of a positive microbiologic urine culture than the antibiotic group (RR: 2.77, 95% CIs [1.95, 3.94], p < 0.00001, I2 = 36%, moderate certainty of evidence). Treatment with NSAIDs are three times more likely to use a secondary or rescue antibiotic due to persistent or worsening symptoms as compared to antibiotics (RR: 3.16, 95% CIs [2.24, 4.44], p < 0.00001, I2 = 47%, low certainty of evidence).	Overall assessment: High quality	
1. Kranz J, Lackner J, Künzel U, Wagenlehner F, Schmidt S. Original **Article Phytotherapy in Adults With Recurrent Uncomplicated Cystitis.** Dtsch Arztebl Int. 20 mai 2022;119(20):353-60.	4	Aim: To pool the current evidence concerning phytotherapeutic agents in the treatment and prevention of recurrent uncomplicated cystitis in adults. 12 RCTs with a total of 1797 female patients were included. The following patient-related primary endpoints were defined: - cure or symptom relief - adverse events - recurrent cystitis during follow-up - health-related quality of life Additional endpoints included restriction of everyday activities, symptom duration, antibiotic use in the intervention group, and patient satisfaction with treatment.	Conclusion: Phytotherapeutic agents are an option for the treatment and prevention of recurrent cystitis in women. Given the heterogeneous state of the evidence on phytotherapy, no dependable recommendations can now be made for the clinical management of these patients with respect to phytotherapeutic agents. Results: - A trial of acute therapy with Chinese plant-based medicine revealed non-inferiority to antibiotic treatment. - Six trials of prophylaxis with cranberry products yielded mixed results with regard to efficacy against recurrent urinary tract infections. - A trial of Seidlitzia rosmarinus for the prevention of cystitis showed that its use was associated with a lower cystitis rate than placebo (at 6 months: 33 vs. 73%, p <0.001).	Overall assessment: Acceptable quality	One trial was assessed as having a low risk of bias in all domains, while all others were found to have a high or unclear risk of bias only RCTs that were published in either German or English were considered. No standardized assessment of adverse events was carried out.

1. Cooper TE, Teng C, Howell M, Teixeira-Pinto A, Jaure A, Wong G. **D-mannose for preventing and treating urinary tract infections.** Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2022 [cité 6 févr 2024];(8). Disponible sur: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013608.pub2/full	4	Aim: To assess the benefits and harms of D-mannose for preventing and treating UTIs in adults and children. 7 RCTs were included: 719 participants (adult females and males who had either acute cystitis or a history of recurrent UTIs) 2 RCTs < prevention studies, 4 were prevention+treatment studies, 1 was treatment study no possibility to undertake meta-analyses	Conclusion: There is currently little to no evidence to support or refute the use of D-mannose to prevent or treat UTIs in all populations. Adverse events were poorly reported, and of the very few adverse effects reported, none were serious (mostly diarrhoea and vaginal burning). Results: - D-mannose compared to no treatment had uncertain effects on symptomatic and bacteriuria-confirmed UTI (very low certainty evidence). - D-mannose compared to antibiotics (nitrofurantoin 50 mg) had uncertain effects on symptomatic and bacteriuria-confirmed UTI (very low certainty evidence). - D-mannose in combination with herbal supplements compared to no treatment has uncertain effects on symptomatic and bacteria-confirmed UTI and pain (very low certainty evidence). - D-mannose in combination with supplements (N-acetylcysteine and Morinda citrifolia fruit extract) compared to an antibiotic (prulifloxacin 400 mg) has uncertain effects on symptomatic and bacteriuria-confirmed UTI (very low certainty evidence).	Overall assessment: High quality	severe lack of high-quality RCTs testing the efficacy of D-mannose for UTIs in any population --> Future research in this field requires, in the first instance, a single adequately powered RCT comparing D-mannose with placebo.
Tianqi Wang, Gang Wu, Jipeng Wang, Yuanshan Cui, Jian Ma, Zhe Zhu, Jingjing Qiu, Jitao Wu. **Comparison of single-dose fosfomycin tromethamine and other antibiotics for lower uncomplicated urinary tract infection in women and asymptomatic bacteriuria in pregnant women: A systematic review and meta-analysis** Int J Antimicrob Agents 2020 Jul;56(1):106018. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106018. Epub 2020 May 15.	2	P: Women suffering from lower uncomplicated urinary tract infection and pregnant women with uUTI or asymptomatic bacteriuria. 21 included studies. I: single oral dose of fosfomycin tromethamine C: Other antibiotic agents O: Primary outcome: clinical efficacy. Secondary outcome: microbiologic efficacy.	Clinical resolution rate was not significantly different between non-pregnant patients with uUTI FT vs other antibiotics (OR 1.16, 95% CI 0.85–1.60, P = 0.35). Microbiological resolution rate was not significantly different between non-pregnant patients with uUTI FT vs other antibiotics (OR 1.08, 95% CI 0.87–1.34, P = 0.48). A single-dose of oral fosfomycin tromethamine produces equivalent clinical outcomes to comparator antibiotics in terms of clinical efficacy and microbiological efficacy. It is therefore a clinically effective treatment for such patients, is safe and has higher patient compliance.	Overall assessment: Acceptable quality	Grote heterogeniteit tussen de geïncludeerde studies: Verschillende types en dosissen AB . Verschillen in FU periodes . Verschillen in definities van uitkomstwaarden Subgroepanalyses uitgevoerd ter vermindering van heterogeniteit.

Bijlage 3: SIGN-Checklist geëxcludeerde studies

Met behulp van de Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses (40)

Healthcare Improvement Scotland | SIGN Evidence-based clinical guidelines	Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses SIGN gratefully acknowledges the permission received from the authors of the AMSTAR tool to base this checklist on their work: *Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C,. et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007, **7**:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10. Available from http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10 [cited 10 Sep 2012]*

Study identification (*Include author, title, year of publication, journal title, pages*)

Natural history of uncomplicated urinary tract infection without antibiotics: a systematic review

Tammy Hoffmann[1], Ruwani Peiris

2020

Guideline topic:	Key Question No: 1

Before completing this checklist, consider:

Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO reject. IF YES complete the checklist.

Checklist completed by: Thomas Op de Beeck

Section 1: Internal validity

In a well conducted systematic review:		*Does this study do it?*
1.1	The research question is clearly defined and the inclusion/ exclusion criteria must be listed in the paper. Duidelijk beschreven criteria en onderzoeksvraag	Yes X No ☐ **If no reject**
1.2	A comprehensive literature search is carried out. Zoekmethode duidelijk beschreven, search string in aparte pdf. Doch enkel pubmed gebruikt.	Yes X No ☐ Not applicable ☐ **If no reject**
1.3	At least two people should have selected studies. Tweede onderzoeker bij bespreking eligibiliteit studies.	Yes X No ☐ Can't say ☐

1.4	At least two people should have extracted data. Niet duidelijk vermeld	Yes ☐	No ☐ Can't say X
1.5	Grey/unpublished data was sought	Yes ☐	No X
1.6	The excluded studies are listed.	Yes ☐	No X
1.7	The relevant characteristics of the included studies are provided. Tabellen met karakteristieken weergegeven	Yes X	No ☐
1.8	The scientific quality of the included studies was assessed and reported. "a modified version of a risk of bias assessment framework proposed by Altman *et al* 6 was used to assess the included studies" , ook tabel met bias assessment	Yes X	No ☐
1.9	Was the scientific quality of the included studies used appropriately? Duidelijk aangehaalde sterktes en zwaktes van de studie, kleine meta-analyse met weinig power waarbij meeste conclusies gehaald zijn uit een enkele studie. Conclusies zeer voorzichtig geformuleerd	Yes X	No ☐
1.10	Appropriate methods are used to combine the individual study findings. Geen forest-plot, meeste data uit een enkele studie gehaald, meta-analyse was blijkbaar niet mogelijk door heterogeniteit	Yes ☐ Can't say ☐	No X Not applicable ☐
1.11	The likelihood of publication bias was assessed appropriately.	Yes ☐ Not applicable ☐	No X
1.12	Conflicts of interest are declared.	Yes X	No ☐

SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	What is your overall assessment of the methodological quality of this review?	High quality (++) ☐ Acceptable (+) ☐ Low quality (-) Unacceptable – reject 0 X
2.2	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes X No ☐
2.3	**Notes:** Studie te klein voor inclusie! Meta-analyse was onmogelijk door de heterogeniteit, meeste data en conclusies uit enkele studie gehaald. -> Exclusie!	

Healthcare Improvement Scotland | SIGN Evidence-based clinical guidelines	Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses SIGN gratefully acknowledges the permission received from the authors of the AMSTAR tool to base this checklist on their work: *Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C,. et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007, **7**:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10. Available from http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10 [cited 10 Sep 2012]*
Study identification (*Include author, title, year of publication, journal title, pages*) Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: a systemic review Sara Wawrysiuk[1], Kurt Naber[2], Tomasz Rechberger[1], Pawel Miotla[3] 2019	
Guideline topic:	Key Question No: 1, 4
Before completing this checklist, consider: Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO reject. IF YES complete the checklist.	

Checklist completed by: Thomas Op de Beeck	
Section 1: Internal validity	
In a well conducted systematic review:	*Does this study do it?*
1.1 The research question is clearly defined and the inclusion/ exclusion criteria must be listed in the paper. Inclusie- en exclusiecriteria niet vermeld! Zeer gelimiteerde methodiek! SIGN-checklist bij vraag 1.1 reeds negatief -> Reject!	Yes ☐ No X **If no reject**

SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY	
What is your overall assessment of the methodological quality of this review?	High quality (++) Acceptable (+) ☐ Low quality (-)☐ Unacceptable – reject X

Healthcare Improvement Scotland | SIGN Evidence-based clinical guidelines	Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses SIGN gratefully acknowledges the permission received from the authors of the AMSTAR tool to base this checklist on their work: *Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C,. et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007, **7**:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10. Available from http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10 [cited 10 Sep 2012]*

Study identification (*Include author, title, year of publication, journal title, pages*)

Rediscovering the value of fosfomycin trometamol in the era of antimicrobial resistance: A systematic review and expert opinion

Tommaso Cai et al. 2023

Guideline topic:	Key Question No: 2

Before completing this checklist, consider:

Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO reject. IF YES complete the checklist.

Checklist completed by: Thomas Op de Beeck		
Section 1: Internal validity		
In a well conducted systematic review:		*Does this study do it?*
1.1	The research question is clearly defined and the inclusion/ exclusion criteria must be listed in the paper.	Yes **X** No ☐ **If no reject**
1.2	A comprehensive literature search is carried out. Pubmed and Embase, search terms clearly stated	Yes **X** No ☐ Not applicable ☐ **If no reject**
1.3	At least two people should have selected studies.	Yes **X** No ☐ Can't say ☐
1.4	At least two people should have extracted data. Not specifically stated how many people performed extraction	Yes ☐ No ☐ Can't say **X**
1.5	Grey/unpublished data was sought	Yes ☐ No **X**
1.6	The excluded studies are listed.	Yes ☐ No **X**
1.7	The relevant characteristics of the included studies are provided.	Yes **X** No ☐
1.8	The scientific quality of the included studies was assessed and reported.	Yes ☐ No X
1.9	Was the scientific quality of the included studies used appropriately?	Yes ☐ No X
1.10	Appropriate methods are used to combine the individual study findings. Due to heterogeneity of the study, no meta-analysis was performed	Yes ☐ No ☐ Can't say ☐ Not applicable **X**

1.11	The likelihood of publication bias was assessed appropriately.	Yes ☐ No ☐ Not applicable **X**
1.12	Conflicts of interest are declared.	Yes **X** No ☐
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	What is your overall assessment of the methodological quality of this review? Moreso a literature review of recent studies, no meta-analysis performed. Included studies were not graded for quality.	High quality (++) ☐ Acceptable (+) ☐ Low quality (-)☐ Unacceptable – reject **X**
2.2	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes **X** No ☐
2.3	**Notes:**	