



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Toepassing van antibiotica en alternatieven; Kansen en belemmeringen

RIVM Briefrapport 2018-0151
T.M. Leonardo Alves et al.



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Toepassing van antibiotica en alternatieven; Kansen en belemmeringen

RIVM Briefrapport 2018-0151
T.M. Leonardo Alves et al.

Colofon

© RIVM 2019

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2018-0151

T.M. Leonardo Alves (auteur), RIVM
C.G.J.C.A. de Vries (auteur), RIVM
S. David (auteur), RIVM
M. Weda (auteur), RIVM

Contact:
Marjolein Weda
Centrum gezondheidsbescherming
marjolein.weda@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport in het kader van het programma Beleidsondersteuning Geneesmiddelen en Medische technologie.

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Toepassing van antibiotica en alternatieven; Kansen en belemmeringen

Om te voorkomen dat bacteriën ongevoelig worden voor antibiotica, is het belangrijk dat zorgprofessionals ze alleen voorschrijven als ze echt nodig zijn. En het liefst alleen voor de bacterie die de infectie veroorzaakt. Maar het gewenste antibioticum is niet altijd op voorraad. Patiënten krijgen dan een ander antibioticum, dat soms tegen meer soorten bacteriën werkt dan nodig is.

Dit blijkt uit onderzoek van het RIVM. Onderzocht is of er belemmeringen zijn voor goed gebruik van antibiotica in de eerstelijnszorg; zorg waar mensen zelf zonder verwijzing naartoe kunnen gaan.

Om te bepalen of een antibioticum zin heeft, is het belangrijk om te testen of een infectie wordt veroorzaakt door een bacterie of virus. Bij een virusinfectie werken antibiotica niet. Uit gesprekken met zorgprofessionals blijkt dat de kosten van een test geen reden zijn om van de test af te zien. Als een patiënt ernstig ziek is, kan niet altijd op de uitslag van een test worden gewacht en wordt gelijk een antibioticum voorgeschreven.

Sommige antibiotica worden niet volledig vergoed; de patiënt moet dan zelf een bedrag bijbetalen. Dit kan oplopen tot enkele tientallen euro's. Toch zien de geïnterviewde experts niet dat dit een belemmering is voor patiënten. Het gemak van een éénmaal daagse, korte kuur weegt vaak zwaarder dan de bijbetaling.

In de wetenschappelijke literatuur zijn enkele alternatieve middelen beschreven die niet geregistreerd zijn als medicijn, maar wel worden gebruikt tegen infecties. Zoals Cranberry-capsules om urineweginfecties te voorkomen. Er zijn nog weinig goede wetenschappelijke studies uitgevoerd om te kijken of deze middelen echt goed werken.

Er zijn ook kansen om het ontstaan van ongevoeligheid voor antibiotica verder tegen te gaan, zoals het ontwikkelen van nieuwe diagnostische tests, het slimmer inzetten van bestaande antibiotica en de ontwikkeling van geneesmiddelen met een ander type werking dan antibiotica. Daarnaast is het belangrijk dat zorgprofessionals kritisch blijven kijken naar het voorschrijven van antibiotica.

Kernwoorden: antibiotica, alternatieven, microbiologische diagnostiek, behandelrichtlijnen

Synopsis

Use of antibiotics and alternatives to antibiotics; Opportunities and obstacles

To prevent bacteria from becoming insensitive to antibiotics, it is important for health professionals only to prescribe antibiotics when necessary and only for the bacteria causing the infection. However, the required antibiotic is not always readily available. Patients may receive a different antibiotic that may combat more types of bacteria than required.

This is one of the findings from a study performed by RIVM. RIVM investigated whether there are any obstacles to the proper use of antibiotics in primary care; care which people can receive without a referral.

To determine whether antibiotics are being used appropriately, it is important to evaluate whether the infection is being caused by bacteria or a virus. Antibiotics are not effective in the case of viral infections. Health professionals indicate that diagnostic costs do not discourage testing. If a patient is seriously ill, it is not always possible to wait for test results, and antibiotics may be prescribed immediately.

Some antibiotics are not fully reimbursed; the patient must then pay an additional contribution. However, the experts interviewed do not see that this is an obstacle for patients. The convenience of a once-daily, short course of antibiotics often outweighs the additional payment.

A small number of alternative products, not registered as medicines, are described in the medical literature and may be used against infections, such as cranberry capsules to prevent urinary tract infections. Few robust scientific studies have taken place to examine whether such alternative agents are really effective.

There is ongoing research into new diagnostic tests, new medicines and the best use of existing antibiotics. These studies offer opportunities to treat infections caused by bacteria that have become resistant to antibiotics, for example.

There are also opportunities to combat the development of insensitivity to antibiotics further, such as the development of new diagnostic tests, the smarter use of existing antibiotics and the development of medicines which work differently to antibiotics. In addition, it is important that healthcare professionals continue to look critically at the prescription of antibiotics.

Keywords: antibiotics, alternatives, diagnostic microbiology, treatment guidelines

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

1 Inleiding — 11

- 1.1 Antibiotica en antimicrobiële resistentie — 11
- 1.2 Vraagstelling — 12
- 1.3 Afbakening — 13

2 Aanpak — 15

- 2.1 Raadplegen richtlijnen — 15
- 2.2 Interviews met veldpartijen — 15
- 2.3 Literatuuronderzoek — 15
- 2.4 Ordenen en analyseren van verzamelde informatie — 16

3 Microbiologische diagnostiek — 17

- 3.1 Microbiologische testen in richtlijnen — 17
- 3.2 Interviews: rol van microbiologische testen — 17
- 3.3 Belemmeringen inzet microbiologische testen — 18

4 Antibiotica — 21

- 4.1 Clustering en effect van bijbetaling — 21
- 4.2 Belemmeringen inzet antibiotica — 22
- 4.3 Beschikbaarheid van antibiotica en effecten op antibiotica keuze — 23
- 4.4 Innovatie — 25
- 4.5 Alternatieve strategieën — 25

5 Alternatieve producten — 27

- 5.1 Alternatieven genoemd in richtlijnen — 27
- 5.2 Interviews: alternatieve producten — 27
- 5.3 Bewijsvoering Cranberryproducten — 29
- 5.4 Bewijsvoering probiotica — 29
- 5.5 Belemmeringen inzet alternatieve producten — 29

6 Beschouwing — 31

- 6.1 Inzet van microbiologische diagnostiek — 31
- 6.2 Gebruik van antibiotica — 31
- 6.3 Toepassing van alternatieven (niet-geneesmiddelen) — 32

7 Conclusie — 33

Afkortingen — 35

Referenties — 37

Bijlage A Geraadpleegde websites; t.b.v. richtlijnen — 45

Bijlage B Semigestructureerde vragenlijst — 46

Bijlage C Systematische literatuur review alternatieve producten — 47

Bijlage D Zoekstrategie Cranberryproducten en Probiotica — 48

Bijlage E Zoekstrategie opvolging richtlijnen — 50

Bijlage F Microbiologische testen in behandelrichtlijnen — 51

**Bijlage G Opvolging van richtlijnen eerstelijnszorg:
literatuur — 70**

Bijlage H Gebruik van antibiotica met bijbetaling — 77

Bijlage I Alternatieve producten in behandelrichtlijnen — 78

**Bijlage J Alternatieve geneesmiddelen in
behandelrichtlijnen — 81**

Bijlage K Literatuur Cranberry: overzicht inclusie — 83

Bijlage L Literatuur probiotica: overzicht inclusie — 84

Samenvatting

De problematiek rondom antimicrobiële resistentie (AMR) staat al jaren internationaal en nationaal hoog op de agenda. De verspreiding van resistentie micro-organismen heeft aanzienlijke medische, sociale en economische consequenties.

Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) houdt zich al meer dan 20 jaar bezig met AMR. Uit onderzoek blijkt dat Nederlandse huisartsen terughoudend zijn in het voorschrijven van antibiotica. Door terughoudend gebruik van antibiotica en door het juiste antibioticum bij een infectie toe te passen kan de resistentievorming worden beperkt. Toch blijkt dat er regelmatig antibiotica wordt voorgeschreven terwijl daar volgens de richtlijnen geen indicatie voor is.

Dit rapport beschrijft het kwalitatieve onderzoek dat het RIVM heeft uitgevoerd om na te gaan in hoeverre het Nederlandse zorgsysteem belemmerende elementen bevat voor rationeel gebruik van antibiotica en de inzet van alternatieven bij preventie en behandeling van bacteriële infecties.

Het onderzoek is gericht op drie groepen van veelvoorkomende infectieziekten in de eerstelijnszorg, urineweginfecties, luchtweginfecties en huidinfecties. Landelijke richtlijnen, maar ook richtlijnen buiten de eerstelijnszorg zijn geraadpleegd. Bewijsvoering voor alternatieve producten is gezocht in de internationale literatuur. Daarnaast zijn veldpartijen geïnterviewd over de inzet van microbiologische diagnostiek, het gebruik van antibiotica en de toepassing van alternatieven.

Inzet van microbiologische diagnostiek

Het algemene beeld is dat diagnostische tests belangrijk zijn om antibiotica rationeel te kunnen gebruiken. En dat er voldoende aandacht is voor diagnostiek in de behandelrichtlijnen. Algemeen wordt er getest wanneer dat nodig wordt gevonden door de zorgprofessional. Er zijn geen aanwijzingen gevonden dat er in het zorgsysteem elementen zijn die het goed gebruik van microbiologische diagnostiek belemmeren.

Gebruik van antibiotica

Er zijn geen aanwijzingen gevonden dat bijbetaling door de patiënt verkeerd gebruik van antibiotica in de hand werkt. Uit het onderzoek komt wél naar voren dat beperkte of wisselende beschikbaarheid van antibiotica een belemmering is. Dit heeft als gevolg dat er soms een ander minder geschikt antibioticum voorgeschreven moet worden. Er zijn sinds 2017 allerlei maatregelen op nationaal niveau in gang gezet om de (gevolgen van) tekorten te beperken. Het effect van deze maatregelen op langere termijn, en specifiek voor antibiotica, moet nog worden afgewacht.

Toepassing van alternatieven

De belangrijkste belemmering voor de toepassing van alternatieve producten (zijnde niet-geneesmiddelen) in de behandeling van

bacteriële infecties is de gebrekkige, klinische bewijsvoering voor de werkzaamheid. Er zijn daarom op dit moment geen redenen om de aanbevelingen voor het gebruik van alternatieve producten in de huidige richtlijnen aan te passen.

Kansen

Kansen om antibioticaresistentie verder tegen te gaan lijken vooral gelegen te zijn in onderzoek naar nieuwe diagnostische tests, het slimmer inzetten van bestaande antibiotica en de ontwikkeling van geneesmiddelen met een ander type werking dan antibiotica. Daarnaast blijft het belangrijk voor zorgverleners in de eerstelijnszorg om regionaal/lokaal het gebruik van antibiotica te monitoren en, op basis van spiegelinformatie over landelijk en regionale gebruik, het gesprek met elkaar aan te gaan.

1 Inleiding

1.1 Antibiotica en antimicrobiële resistentie

Begin 20^{ste} eeuw werd penicilline als geneesmiddel tegen bacteriële infecties ontdekt door Alexander Fleming. Sinds deze ontdekking zijn antibiotica niet meer weg te denken uit de huidige zorgpraktijk. Vanaf eind jaren 40 rees er echter een probleem rondom antibiotica, sommige bacteriële infecties bleken niet meer goed te behandelen. Er trad resistentie op van de bacterie tegen het antibioticum. Als antimicrobiële resistentie (AMR) en de verspreiding van resistentie micro-organismen in de komende jaren doorgaat, dan zal dit aanzienlijke medische, sociale en economische consequenties hebben.¹ Door terughoudend gebruik van antibiotica en door het juiste antibioticum bij een infectie toe te passen kan de resistentievorming worden beperkt.

De problematiek rondom antibioticumresistentie staat dan ook internationaal hoog op de agenda, waaronder bij de World Health Organization (WHO), de Europese unie (EU), de G20 en het World Economic Forum. Vanuit deze gremia wordt het opstellen en uitvoeren van nationale actieplannen gestimuleerd (RIVM, 2018). Ook in Nederland is het tegengaan van ABR al geruime tijd een prioriteit van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS).

Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) houdt zich al meer dan 20 jaar bezig met AMR, zoals het opzetten en coördineren van nationale en internationale AMR-surveillance. Daarnaast voert het RIVM activiteiten uit om gegevens te verzamelen over het antibioticagebruik, monitoring van het voorkomen van resistentie bacteriën in de zorg en milieu en monitoring van zorg gerelateerde infecties. Verder ondersteunt het RIVM de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB). De SWAB ontwikkelt landelijke richtlijnen voor antibioticabeleid in de tweedelijnszorg en is betrokken bij de implementatie van 'antibiotic stewardship' in de zorg. Samen met de SWAB wordt jaarlijks het Nethmap /Maran rapport gepubliceerd over onder meer antibioticagebruik in de zorg en in de dierhouderij². Daarnaast wordt ingezet op het stimuleren en ondersteunen van andere landen en internationale organisaties om het probleem aan te pakken, omdat ABR in andere landen ook Nederland raakt.

In Nederland worden, in vergelijking met andere landen, relatief weinig antibiotica in de gezondheidszorg voorgeschreven en wordt het gebruik van antibiotica in de veehouderij steeds verder teruggedrongen. Er is tevens weinig antibioticumresistentie. Dit komt mede omdat er een goed nationaal surveillancesysteem is opgezet waarmee resistente bacteriën

1 Meessen, NEL, Stobberingh, EE, 2017. Antibiotica toen nu en straks (Bron: <https://www.rivm.nl/antibiotica-toen-nu-en-straks>)

2 <https://www.rivm.nl/publicaties/nethmap-2018-consumption-of-antimicrobial-agents-and-antimicrobial-resistance-among>

snel opgespoord en bestreden kunnen worden.³ Melding van uitbraken van bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) vindt plaats door zorgverleners uit de tweede- en derdelijnszorg in het signaleringsoverleg ziekenhuizen AMR (SOZi-AMR) om snel adequate bestrijdingsmaatregelen te kunnen nemen. Bovendien is er veel aandacht voor het verantwoord voorschrijven en gebruik van antibiotica.

Toch moeten er nog belangrijke stappen gezet worden om ervoor te zorgen dat Nederland de druk van AMR uit de ons omringende landen kan blijven weerstaan. Hiervoor is een goede samenwerking tussen alle zorgpartijen noodzakelijk. Daarom zijn er begin 2017 tien regionale zorgnetwerken opgericht. Het doel van deze zorgnetwerken is binnen de regio bij alle betrokken partijen kennis te stimuleren over ABR, zicht krijgen op de risico's op verspreiding binnen en tussen regio's en aanpak te stimuleren antibioticaresistentie te voorkomen en om verspreiding van resistente bacteriën zoveel mogelijk tegen te gaan.

Nederlandse huisartsen zijn terughoudend in het voorschrijven van antibiotica.⁴ Toch blijft aandacht nodig voor verantwoord voorschrijven. Uit de monitor voorschrijfgedrag huisartsen 2016 is naar voren gekomen dat huisartsen in 2015 vaker antibiotica hebben voorgeschreven dan in 2014. Opvallend daarbij was de bevinding dat sommige huisartsen aanzienlijk vaker antibiotica voorschreven dan anderen.⁵ Ook uit onderzoek van het Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (Nivel) blijkt dat er aandacht nodig is voor het rationeel voorschrijven van antibiotica. Volgens dit onderzoek schrijven huisartsen voor luchtweginfecties regelmatig antibiotica voor als daar volgens de richtlijnen geen indicatie voor is.⁴

1.2 Vraagstelling

VWS heeft de volgende vragen over dit onderwerp:

1. Bij diagnostiek: in welke mate zijn microbiologische testen onderdeel van richtlijnen en aanbevelingen voor de eerste lijn?
 - (a) Is microbiologische diagnostiek in voldoende mate en op de juiste wijze onderdeel van richtlijnen en aanbevelingen voor de eerste lijn?
 - (b) Welke aanpassingen zijn op dit vlak nodig in richtlijnen en aanbevelingen voor de eerste lijn?
 - (c) In welke mate speelt de bekostiging (al dan niet ten laste van eigen risico) een rol bij het uitvoeren van diagnostiek?
2. Bij Geneesmiddelenvergoedingssysteem(GVS)-problematiek: hoe zijn antibiotica geclusterd, en waar leidt bijbetaling tot inzet van verkeerde middelen?
3. Welke alternatieve producten (zijnde niet-geneesmiddelen) zijn beschikbaar voor profylactisch gebruik en welke voor behandeling van bacteriële infecties?
4. Welke bewijskracht is er voor de werkzaamheid/effectiviteit van deze alternatieve producten in het licht van resistentie en welke

³ Berg, A, 2017. Samen tegen antibioticaresistentie. Infectieziekten Bulletin, nr. 9, jaargang 28, 2017: (Bron: <https://www.rivm.nl/samen-tegen-antibioticaresistentie>)

⁴ Antibioticagebruik bij luchtweginfecties in de eerste lijn, NIVEL 2016 (Bron: <https://www.nivel.nl/nl/publicatie/antibioticagebruik-bij-luchtweginfecties-de-eerste-lijn>)

⁵ Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM), 2016. Monitor Voorschrijfgedrag Huisartsen 2016.

discussiepunten leven er over de (profylactische en/of therapeutische) toepassing van deze middelen?

Het RIVM heeft aan de hand van de vragen van VWS de volgende hoofdvraag geformuleerd:

In hoeverre bevat het Nederlandse zorgsysteem belemmerende elementen voor rationeel gebruik van antibiotica (denk aan bijbetaling en diagnostiek) en de inzet van alternatieven (zijnde niet-geneesmiddelen) bij preventie en behandeling van bacteriële infecties? En welke kansen zijn er in het rationeel gebruik van antibiotica en in het gebruik van alternatieven?

1.3 Afbakening

Het onderzoek is afgebakend en gericht op drie groepen van veelvoorkomende infectieziekten in de eerstelijnszorg:

- Urineweginfecties (UWI)
- Luchtweginfecties (LWI)
- Huidinfecties

Het gaat daarbij om infectieziekten met bacteriële verwekkers. Ziekten waarvoor vaccinaties ter preventie worden ingezet, zijn uitgesloten. De uitvoering van het onderzoek is gericht op de eerstelijnszorg, maar ook richtlijnen buiten de eerstelijnszorg zijn geraadpleegd om na te gaan of er alternatieve producten (zijnde niet-geneesmiddelen) worden aanbevolen ter profylaxe of behandeling.

2 Aanpak

2.1 Raadplegen richtlijnen

Er is nagegaan welke alternatieve producten (zijnde niet-geneesmiddelen) opgenomen zijn in landelijke behandelrichtlijnen voor urineweginfecties, luchtweginfecties en huidinfecties. Naast richtlijnen voor de eerstelijnszorg is er ook gezocht in richtlijnen buiten de eerstelijnszorg. Voor een overzicht van websites voor het raadplegen van richtlijnen: zie Bijlage A. Gezocht is naar alternatieve producten die ingezet worden ter profylaxe en/of behandeling van infectieziekten veroorzaakt door bacteriën. In de richtlijnen voor de eerstelijnszorg is tevens nagegaan of er microbiologische testen zijn aanbevolen en, zo ja, welke plaats deze innemen in de diagnostiek en behandeling.

2.2 Interviews met veldpartijen

In samenspraak met het programmateam antibioticaresistentie (ABR) van het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM zijn organisaties en experts benaderd voor een interview. Er is gesproken met onderzoekers op het terrein van alternatieve producten en experts op het terrein van antibioticagebruik/resistentie. Daarnaast zijn gesprekken gevoerd met zorgverleners, zoals een arts-microbioloog, internist-infectioloog, huisarts en apotheker. Ook is gesproken met klinische beoordelaars van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). In totaal zijn 12 Nederlandse experts geïnterviewd. Ten behoeve van de interviews is een semigestructureerd vragenlijst gebruikt (zie Bijlage B). Doel van de interviews was het verzamelen van informatie over alternatieve producten, belemmeringen rondom microbiologische diagnostiek en belemmeringen rondom voorschrijven en gebruik van antibiotica.

Daarnaast is contact opgenomen met het Zorginstituut Nederland (ZiN) om na te gaan hoe antibiotica in het GVS geclusterd zijn en bij welke antibiotica sprake is van bijbetaling. Voor de antibiotica met bijbetaling is nagegaan welke plaats deze innemen in de behandeling van infectieziekten van luchtwegen, huid en urinewegen. Er is ook gevraagd wat aan bewijsvoering nodig is voor aanspraak en vergoeding van alternatieve producten ter profylaxe en/of behandeling van infectieziekten. Doel was het identificeren van eventuele belemmeringen in het systeem van aanspraak en vergoeding en mogelijke oplossingsrichtingen.

2.3 Literatuuronderzoek

Alternatieve producten

In de wetenschappelijke literatuur is gezocht naar bewijsvoering ten aanzien van de werkzaamheid en veiligheid van twee alternatieve producten die uit de richtlijnen en gesprekken met veldpartijen naar voren zijn gekomen:

- Cranberryproducten
- Probiotica

Er is gezocht in Embase/Pubmed, naar studies gepubliceerd tussen 2006-2018. Voor nadere details en de zoekstrategie: zie Bijlagen C en D.

Opbrengst Cranberryproducten: Van de 170 gevonden artikelen werden er 44 uitgesloten na screening van titel en samenvatting. De volledige teksten van de resterende 126 werden vervolgens geëvalueerd. Hiervan werden er 86 vervolgens uitgesloten, omdat het reviews, observationele studies of editorials/brieven/commentaar betrof (2 niet verkrijgbaar). De gegevens van de 40 resterende artikelen werden vervolgens geëxtraheerd en geordend.

Opbrengst Probiotica: Van de 67 gevonden artikelen werden er 28 uitgesloten na screening van titel en samenvatting. De volledige teksten van de resterende 39 werden vervolgens geëvalueerd. Hiervan werden er 26 vervolgens uitgesloten, omdat het reviews, observationele studies of editorials/brieven/commentaar betrof (3 niet verkrijgbaar). De gegevens van de 13 resterende artikelen werden vervolgens geëxtraheerd en geordend.

Opvolgen van behandelrichtlijnen

Er is in de wetenschappelijke literatuur gezocht naar studies over opvolging van Nederlandse behandelrichtlijnen voor de geselecteerde infectieziekten. Daarbij is gekeken naar zowel het voorschrijven van geneesmiddelen, als het uitvoeren van diagnostische, microbiologische testen. Er is gezocht in Embase/Pubmed, naar studies gepubliceerd tussen 2006-2018. Voor de zoekstrategie: zie Bijlage E.

Opbrengst: Van de 121 gevonden artikelen werden er 87 uitgesloten na screening van titel en samenvatting. De volledige teksten van de resterende 34 werden vervolgens geëvalueerd. Hiervan werden er 20 vervolgens uitgesloten, omdat hun inhoud niet relevant was voor de Nederlandse situatie (en 1 niet verkrijgbaar). De gegevens van de 14 resterende artikelen werden vervolgens geëxtraheerd en geordend.

2.4 Ordenen en analyseren van verzamelde informatie

Alle informatie uit de richtlijnen, literatuur en interviews is geordend en geanalyseerd aan de hand van de onderzoeksvragen. Ieder hoofdstuk start met een leeswijzer.

3 Microbiologische diagnostiek

3.1 Microbiologische testen in richtlijnen

De rol van microbiologische testen kan gesplitst worden in:

- Diagnostiek voorafgaand aan de behandeling (aanvullend onderzoek, resistentiebepaling);
- Behandeling meteen starten, maar parallel diagnostiek uitvoeren met een microbiologische test;
- Aanvullend onderzoek ter ondersteuning van diagnostiek;
- Bij ineffectief gebleken behandeling wordt een microbiologische test (resistentiebepaling) of medicatiecontrole ingezet.

Voor een overzicht: zie Bijlage F.

Huidinfecties

Microbiologische testen worden alleen aanbevolen in eerstelijnszorg:

- Als aanvullend onderzoek - als er verhoogd risico is op Meticilline Resistente Staphylococcus Aureus (MRSA) of vermoeden van een MRSA-infectie;
- Ter medicatiecontrole en resistentiebepaling - bij uitblijven van verbetering na systemisch antibioticabehandeling.

Luchtweginfecties

Er worden geen microbiologische testen aanbevolen in eerstelijnszorg.

Urineweginfecties

Microbiologische testen worden aanbevolen in eerstelijnszorg in geval van ongecompliceerde UWIs:

- Als aanvullende onderzoek voor specifieke populaties, zoals kinderen;
- Voorafgaand aan de behandeling bij zwangeren, risicogroepen, patiënten met recidiverende UWI onder antibiotische profylaxe;
- Ter medicatiecontrole en resistentiebepaling, bij tekenen van weefselinvasie, falende therapie, antibiotische profylaxe, risicogroep patiënten, kinderen jonger dan 12 jaar.

3.2 Interviews: rol van microbiologische testen

Te vaak, te weinig of voldoende

Het algemene beeld dat naar voren komt uit de interviews is dat diagnostische tests belangrijk zijn om antibiotica rationeel te kunnen gebruiken. Daarnaast is het van belang om antibiotica alleen te gebruiken zolang de infectie nog niet onder controle is, het liefst met een zo beperkt mogelijk spectrum tegen de betreffende ziekteverwekker.

Volgens de experts uit de eerstelijnszorg wordt er voldoende aan microbiologische diagnostiek gedaan. Diagnostiek is voldoende opgenomen in de verschillende richtlijnen.

Uit de gesprekken blijkt verder dat het opsturen van afgenomen lichaamsvloeistoffen niet altijd zinvol of mogelijk is, bijvoorbeeld:

- Bij verdenking op een longontsteking blijkt het soms lastig een goed sputummonster te verkrijgen. Daarnaast is het vaak moeilijk om bij luchtweginfecties onderscheid te maken tussen virale of bacteriële infecties. In het ziekenhuis wordt daarom steeds vaker Polymerase Chain Reaction (PCR)-technologie ingezet om specifieke pathogenen te kunnen identificeren.
- Voor oudere patiënten kan het soms erg belastend zijn om materiaal te verzamelen voor een kweek. Het beleid in verpleeghuizen is daarom om bij een verdenking op een urineweginfectie, empirisch te behandelen.
- In andere instellingen, zoals de psychogeriatric is het soms onmogelijk om lichaamsvloeistoffen af te nemen, omdat een patiënt simpelweg niet goed te instrueren is.

Er zijn echter ook situaties waarin er te vaak een microbiologische test wordt gedaan. Bij ouderen met algemene ziektesymptomen wordt bijvoorbeeld in de afwezigheid van specifieke urineweginfectieklachten vaak een urinekweek ingezet. Zelfs wanneer er een positieve uitslag is, betekent dit niet dat er ook sprake is van een urineweginfectie. Dit leidt er toe dat onterecht antibiotica worden voorgeschreven, aldus een geïnterviewde expert.

Innovatie

Er zijn ontwikkelingen in de diagnostiek waarmee antibioticumtherapie eerder stopgezet kan worden, waardoor mogelijke antibioticumresistentie wordt tegengegaan (de Jong et al. 2016; Schuetz et al. 2018). Ook zijn er binnen de diagnostiek ontwikkelingen waar met behulp van metabolomics⁶ nieuwe metabolieten (biomarkers) in bloed kunnen worden gevonden om beter onderscheid tussen virussen en bacteriën te maken en de response op antibiotica beter te kunnen monitoren. In tegenstelling tot PCR wordt dan naar de immuunrespons van een patiënt gekeken. Deze benadering is iets minder specifiek; individuele pathogenen worden hiermee niet gedetecteerd. Deze biomarkers zijn mogelijk wel te gebruiken om de behandelingsduur te bepalen. Deze diagnostiek is nog in ontwikkeling en wordt nog niet in de praktijk gebruikt.

3.3 Belemmeringen inzet microbiologische testen

Voor een overzicht van literatuur met betrekking tot het opvolgen van richtlijnen: zie bijlage G. In de interviews zijn meerdere belemmeringen voor het inzetten van microbiologische testen genoemd. Er worden echter over het algemeen geen grote belemmeringen ervaren. Hieronder volgt een overzicht van punten die door de geïnterviewden zijn genoemd en/of in het literatuuronderzoek zijn gevonden.

⁶ Metabolomics is de analyse van alle stofwisselingsproducten (metabolieten) in een monster. Dit monster kan bestaan uit een organisme, een celcultuur, een weefsel, etc. Metabolieten zijn de tussen- en eindproducten van alle chemische reacties die plaatsvinden in een dergelijk monster. De complete set metabolieten wordt een metaboloom genoemd, ook bekend als het chemische fenotype (Bron: <https://www.hsliden.nl/metabolomics/over-het-lectoraat/wat-is-metabolomics>., geraadpleegd 5 oktober 2018).

Organisatorische aspecten

Volgens de geïnterviewden wordt in enkele gevallen een richtlijn niet gevolgd wanneer er sprake is van tijdsdruk. Door drukte op een praktijk kan het organiseren van aanvullend onderzoek in gedrang komen. Ook uit literatuuronderzoek blijkt dat tijd soms een belemmerende factor is. Een dipslidetest die op vrijdag door de huisarts wordt ingezet in geval van vermoede urineweginfectie en na 24 uur afgelezen moet worden, is onpraktisch (Lugtenberg et al. 2010). Uit een andere studie blijkt inderdaad dat de dipslidetest niet altijd wordt ingezet na een negatieve nitriettest, ondanks aanbeveling in de richtlijn (van Bergeijk et al. 2008). Dat geldt ook voor diagnostiek van urineweginfecties bij kinderen jonger dan 12 jaar (Harmsen et al. 2009).

Kosten

Kosten van diagnostiek spelen geen grote rol, aldus enkele geïnterviewden. Als er geen microbiologische test wordt ingezet heeft dit soms niet zo zeer met kosten te maken, maar meer met tijdbesparing en minder duidelijke klachten. Wanneer er een test wordt gedaan, moet een patiënt terug komen dan wel worden geïnformeerd, ook dat kost tijd. Toch geldt, volgens sommige geïnterviewden, dat een zinvolle kweek kosten bespaart.

Eén van de experts gaf aan patiënten in sommige gevallen te informeren over de kosten van een test, wanneer gevraagd wordt om diagnostiek die onnodig is. Een voorbeeld daarvan is een zeer dure diagnostische test voor het testen van diarree op de aanwezigheid van bacteriën en parasieten. In de meeste gevallen gaat de diarree binnen enkele dagen vanzelf weer over en is er helemaal geen test nodig. Het is goed om het hierover te hebben met een patiënt, zodat de kosten en baten ook voor de patiënt helder zijn.

Artsgebonden factoren

Soms wijken artsen af van de richtlijn, omdat zij van mening verschillen over de bewijsvoering. Dit is bijvoorbeeld gerapporteerd in een studie naar opvolging van de richtlijn in geval van urineweginfecties, waarbij sommige artsen, tegen de richtlijn in, toch een leukocytestest uitvoerden (Lugtenberg et al. 2010). Ook is het soms lastig om een verandering in gedrag bij artsen te bewerkstelligen, bijvoorbeeld in geval van testen die al jaren in gebruik zijn, maar niet langer worden aanbevolen (Boeke 2006).

Andere belemmeringen voor het wel of niet uitvoeren van diagnostiek hangen samen met de ervaring van de arts (die een test niet nodig vindt), maar ook de angst om dingen te missen (dan wel een test). Soms blijken er inderdaad ten onrechte microbiologische tests te worden uitgevoerd, bijvoorbeeld bij typische klinische symptomen van cystitis bij niet-zwangere vrouwen (Philips et al. 2014).

Patiëntgebonden factoren

Uit literatuuronderzoek blijkt dat het soms door de arts als te belastend voor de patiënt wordt gezien om te wachten op diagnostiek, zeker bij ernstige klachten (Lugtenberg et al. 2010). Volgens geïnterviewden speelt ook de belasting voor het afnemen van lichaamsmateriaal soms een rol. Bij een ernstig zieke patiënt kan het nemen van een monster voor diagnostiek te zwaar zijn (bijvoorbeeld broncho-alveolaire lavage

bij ernstige luchtweginfectie). Het gedrag van de patiënt is ook van invloed, zo komt het in de praktijk voor dat een patiënt niet wil wachten op diagnostiek, maar direct antibiotica wil krijgen. In ziekenhuissetting hadden patiënten met koorts overigens een grotere kans om een urinekweek te krijgen dan patiënten zonder koorts (Spoorenberg et al. 2015a).

4 Antibiotica

4.1 Clustering en effect van bijbetaling

Geneesmiddelen, en dus ook antibiotica, worden ten behoeve van het GVS geclusterd op basis van criteria voor onderlinge vervangbaarheid. Deze criteria zijn:

- Toepassing bij een gelijksoortig indicatiegebied, en
- Toediening via een gelijke toedieningsweg, en
- In het algemeen bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Geneesmiddelen kunnen altijd maar in één cluster zitten. Wanneer een cluster gevuld is met relatief oude geneesmiddelen (die uit patent of dossierbeschermingsperiode zijn), dan zal de prijs laag zijn. Bij een nieuw middel is er dan al snel sprake van bijbetaling bij onderlinge vervangbaarheid. In tabel 4.1 staat een overzicht van antibiotica die bijbetaling vereisen en die eerste of tweede keuze zijn in de NHG-richtlijnen voor huid-, bovenste luchtweg- of urineweginfecties.

Tabel 4.1 Antibiotica met bijbetaling

Bij te betalen: 1 (1-10 €); 2 (11-20 €); 3 (21-30 €); 4 (31-40 €)

Product	Bijbetaling	Richtlijnen huid	Richtlijnen luchtweg	Richtlijnen UWI
Feneticilline, poeder voor suspensie 125mg/5ml	2	Ja, eerste keus	Ja, eerste keus	
Feneticilline, capsule 250mg	2	Ja, eerste keus	Ja, eerste keus	
Feneticilline, capsule 500mg	2	Ja, eerste keus	Ja, eerste keus	
Fenoxymethylpenicilline, capsule 250mg	1	Ja, tweede keus	Ja, eerste keus	
Flucloxacilline, poeder voor suspensie 125mg/5ml	4	Ja, eerste + tweede keuze		
Fosfomycine, poeder/granulaat 3000mg/8g in sachet	4			Ja, tweede keus

Het GVS wordt niet als een belemmering gezien door de meeste geïnterviewden, omdat het gebruik van geneesmiddelen (en dus ook antibiotica) van het eigen risico af gaat. Voor sommige antibiotica moet worden bijbetaald, wat niet van het eigen risico af gaat.⁷ Volgens de geïnterviewden ziet de patiënt deze bijbetaling niet als een belemmering. Navraag bij een vertegenwoordiger van de Patiëntenfederatie leerde dat er bij hen geen brede signalen zijn dat patiënten bijbetaling voor een antibioticum belemmerend vinden. Wanneer bijbetaald moet worden voor een antibioticum dat in één dosis

⁷ <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/geneesmiddelen/vraag-en-antwoord/welke-medicijnen-krijg-ik-vergoed>

ingenomen moet worden, in plaats van een goedkopere 4-daagse antibioticumkuur, dan weegt het doseringsschema voor de patiënt doorgaans zwaarder dan de bijbetaling, zo bleek uit de interviews. Uit GIP-data komt naar voren dat het gebruik van fosfomycine (eenmalige dosis bij urineweginfecties) tussen 2013-2017 verdrievoudigd is (zie bijlage H). Dit kan een aanwijzing zijn dat bijbetaling inderdaad niet als belemmering wordt gezien, maar dit kan ook veroorzaakt worden door een wijziging van plaatsbepaling in de NHG-standaard (van derde keus naar tweede keus).

4.2 Belemmeringen inzet antibiotica

Voor een overzicht van literatuur met betrekking tot het opvolgen van richtlijnen: zie bijlage G. In de interviews zijn meerdere belemmeringen voor de inzet van antibiotica genoemd. Er worden echter over het algemeen geen grote belemmeringen ervaren. Hieronder volgt een overzicht van punten die door de geïnterviewden zijn genoemd en die in het literatuuronderzoek zijn gevonden.

Geneesmiddelgebonden factoren

Uit literatuuronderzoek blijkt dat bij urineweginfecties soms niet het eerste keuze middel wordt voorgeschreven vanwege de hogere doseerfrequentie; gebruiksgemak bij eenmaal daags doseren is groter dan bij viermaal (Lugtenberg et al. 2010). Ook regionale resistentiepatronen waren een reden om niet het eerste keuze middel voor te schrijven.

Patiëntgebonden factoren

Leeftijd is in de literatuur genoemd als factor die mede de keuze voor het antibioticum bepaalt. Kinderen jonger dan 12 werden in 23-55% van de gevallen niet volgens de richtlijn voor urineweginfecties behandeld (Kwok et al. 2006). Ook kregen ouderen met een urineweginfectie relatief vaak een quinolone (zoals ciprofloxacin), in plaats van het eerste keuze middel nitrofurantoïne (Nys et al. 2006). Het gebruik van een quinolone in plaats van nitrofurantoïne werd ook in een andere studie gerapporteerd (Ong et al. 2008). De achterliggende redenen van al deze bevindingen zijn echter niet onderzocht in de literatuur. In de interviews werd aangegeven dat een quinolone soms wordt ingezet omdat nitrofurantoïne te veel bijwerkingen geeft.

Voor acute bronchitis is gerapporteerd dat vaak ten onrechte een antibioticum wordt voorgeschreven (van Dijk et al. 2011). In de interviews werd aangegeven, dat een arts soms denkt, dat een patiënt een antibioticum wil. Soms wordt het ook voorgeschreven uit voorzorg.

Bij een vermoeden van een longontsteking kan in de huisartsenpraktijk een Point-of-care test op C-reactive protein (POC-CRP) test worden ingezet. Sommige patiënten wilden toch een antibioticum, ondanks een POC-PCR-uitslag die dit niet rechtvaardigde (Schuijt et al. 2018).

Artsgebonden factoren

Artsen zijn het soms niet eens met de aanbevelingen in richtlijnen en handelen daarom niet altijd in lijn daarmee. Er is bijvoorbeeld twijfel over de toepasbaarheid van populatiedata op het individu, als het gaat om luchtweginfecties (van Dijk et al. 2011). Soms lijken artsen niet allemaal op de hoogte van het te volgen beleid rondom urineweginfecties bij kinderen (Harmsen et al. 2007, Kwok et al. 2006). Voor de ziekenhuissetting is overigens geconstateerd dat het volgen van de lokale ziekenhuisrichtlijn beter was bij afdelingen die structurele voorlichting over antibiotica organiseerden (Spoorenberg et al. 2015b).

Organisatorische aspecten

Belemmering zijn er ook in het zorgsysteem. Zo is het voor de apotheker bijvoorbeeld niet altijd duidelijk of een patiënt allergisch is voor antibiotica of dat er bijwerkingen zijn die als allergie moeten worden bestempeld. Dit komt mede omdat er niet altijd een goede communicatie tussen dossiers is bij medicatieoverdracht. En er ook niet wordt uitgevraagd door apotheek of arts, of aangegeven door de patiënt.

4.3 **Beschikbaarheid van antibiotica en effecten op antibiotica keuze**

In de literatuur wordt aangegeven, dat het eerste keuze antibioticum niet altijd verkrijgbaar is in de gewenste toedieningsvorm (Lugtenberg et al. 2010). Een voorbeeld daarvan is nitrofurantoïne 100 mg capsules met gereguleerde afgifte (2x daags te doseren i.p.v. 4x daags 50 mg capsules zonder gereguleerde afgifte), dat tijdelijk niet leverbaar was. Om die reden werd een ander antibioticum ingezet voor de behandeling van urineweginfecties.

Voor huidinfecties is mupirocine tijdelijk niet leverbaar geweest. Dit leidde tot een toename in het gebruik van fusidinezuur (de Jong et al. 2008). In 2013 is doxycycline 100 mg enige tijd niet leverbaar geweest⁸. Ook amoxicilline-drink 125mg/5ml was in datzelfde jaar tijdelijk niet verkrijgbaar, vanwege productieproblemen⁹. Beide eerste keuze antibiotica worden ingezet voor o.a. luchtweginfecties, waarbij de drank vooral wordt gebruikt door kinderen.

In oktober 2017 berichtte het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen over een, naar verwachting langdurig, tekort van feneticilline (250 mg en 500 mg capsules, poeder voor orale suspensie 125 mg/5 ml)¹⁰. Dit is een smalspectrum antibioticum dat eerste keuze is in de behandeling van huidinfecties en luchtweginfecties. De capsules kwamen ongeveer een jaar later weer beschikbaar¹¹. Feneticilline poeder voor suspensie kwam pas weer blijvend beschikbaar in februari 2019¹². In de tussenliggende periode moest worden uitgeweken naar het smalspectrum antibioticum fenoxymethylpenicilline in capsules van 250 mg. Maar ook dit product was niet altijd goed leverbaar.

⁸ <https://farmaactueel.nl/nieuws/doxycycline-weer-leverbaar/>

⁹ <https://www.skipr.nl/actueel/id13464-continuïteit-farmaceutische-zorg-staat-op-de-tocht.html>

¹⁰ <https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2017/10/10/broxil-poeder-en-capsules-tijdelijk-niet-leverbaar>

¹¹ <https://www.aceapothek.nl/broxil-250-500-beschikbaar/>

¹² <https://www.ace-pharm.nl/broxil-pvs-beschikbaar/>

De beschikbaarheid van antibiotica is ook door verschillende geïnterviewde experts genoemd als belemmerende factor. Ook al vindt niet iedereen dit een grote belemmering. In Tabel 4.2 staat een overzicht van antibiotica die op 18 september 2018 (tijdelijk) niet of beperkt beschikbaar waren.

Benzylpenicilline is in Nederland door de fabrikant uit de handel gehaald. Dit antibioticum wordt vooral gebruikt voor de behandeling van huidinfecties. Om het toch te kunnen gebruiken is invoer uit het buitenland nodig via een artsenverklaring in een aanvraag via de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ); dit kost tijd. Er wordt dan vaak een ander, breed spectrum, antibioticum gekozen. Dit is niet in lijn met afspraken om, waar mogelijk, smalspectrum antibiotica in te zetten.

De prijzen van antibiotica zijn volgens geïnterviewde experts waarschijnlijk van invloed op de beschikbaarheid. Antibiotica zijn soms te goedkoop waardoor het niet meer rendabel is voor een fabrikant om het middel op de markt te houden. Bovendien zijn er relatief weinig fabrikanten van de werkzame bestanddelen. Als meerdere fabrikanten stoppen, ontstaat al snel een tekort aan antibiotica. Een andere genoemde reden is de relatief beperkte hoeveelheid antibiotica die in Nederland wordt gebruikt. Er wordt hierdoor weinig omzet gemaakt, waardoor Nederland minder interessant is voor fabrikanten/leveranciers als afzetmarkt. Dit speelt ook wanneer er (wereldwijd) tijdelijk minder antibioticum beschikbaar is.

Tabel 4.2 Gemelde leveringsproblemen voor antibiotica

Werkzame stof	Toedieningsvorm	Reden tekort
Amoxicilline	suspensie voor oraal gebruik, 100 mg/ml en 250 mg/5ml	100 mg/ml: uit het assortiment genomen. 250mg/5ml: Tijdelijk uit het assortiment genomen.
Cefalotine	poeder voor injectievloeistof	Registratieproblemen
Ceftibuten	capsule, suspensie voor oraal gebruik	Uit de handel: De productielocatie is gesloten en er is geen mogelijkheid gevonden om de productie elders voort te zetten.
	capsule	Uit de handel: De productielocatie is gesloten en er is geen mogelijkheid gevonden om de productie elders voort te zetten.
Feneticilline	orale suspensie	Vertraging in productie vanwege probleem met levering grondstof.
	capsule	Vertraging in productie vanwege probleem met levering grondstof.
	capsule	Vertraging in productie vanwege probleem met levering grondstof.
Flucloxacilline	capsule, suspensie voor oraal gebruik	Productieprobleem

Bron: website <https://farmanco.knmp.nl/search/antibiotica?filter=all>, geraadpleegd op 12 september 2018

4.4 Innovatie

Volgens geïnterviewden is er voor nieuwe antibiotica soms maar beperkte mate van bewijsvoering voor werkzaamheid en veiligheid. Het doen van grote klinische onderzoeken is niet altijd vereist, maar wel is het een absolute noodzaak dat het onderzoek op goede rationele gronden is gedaan, bijvoorbeeld op basis van een gedegen onderzoek naar farmacodynamiek en farmacokinetiek.

Een ander probleem is het interpreteren van de gegevens met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid van een nieuw middel in combinatietherapie. Bijvoorbeeld bij multi-drug-resistente tuberculose worden soms wel zeven middelen tegelijk gebruikt. Bovendien is het doen van onderzoek naar infecties die worden veroorzaakt door MDR-pathogenen lastig, omdat deze infecties niet op grote schaal voorkomen. Voor het uitvoeren van een klinisch onderzoek zijn voldoende patiënten nodig; dit is afhankelijk van uitbraken van dit soort infecties.

4.5 Alternatieve strategieën

Ook andere strategieën voor (ontwikkeling van) geneesmiddelen zijn genoemd. Hieronder volgt een overzicht van ontwikkelingen die door de geïnterviewden naar voren zijn gebracht.

Adjuvans

Er wordt onderzoek gedaan naar het effectiever maken van bestaande (en nieuwe) antibiotica, bijvoorbeeld door het ontwikkelen van een adjuvans voor antibiotica. Als het adjuvans tegelijk met het antibioticum wordt toegediend, kan het de werking daarvan versterken en daarmee de opkomst van resistentie verminderen. Een voorbeeld van stoffen die werken als een adjuvans zijn stoffen die de aanmaak van lipopolysacharide (LPS) in het membraan van de bacterie beïnvloeden (verzwakken), waardoor het de werking van antibiotica kan versterken.

Vaccins

Vaccins tegen de resistente pathogenen zijn ook een alternatief. Deze kunnen alleen preventief worden gebruikt, niet als behandeling voor een bacteriële infectie. Zo is men bezig met de ontwikkeling van zogenoemde 'Outer Membrane Vesicles (OMVs)-vaccins', bijvoorbeeld tegen de ziekenhuisbacterie *Actinobacter*. OMVs worden door bacteriën afgescheiden, bestaan voornamelijk uit eiwitten en plasma en zijn belangrijk voor de overleving van bacteriën. Bewerkte OMVs kunnen gebruikt worden als platform voor vaccins.

Immuun response therapie

Een andere benadering om antibioticaresistentie tegen te gaan is het ontwikkelen van geneesmiddelen die het immuunsysteem aanzetten om de infectie actiever te bestrijden. In de oncologie wordt dit concept al zeer succesvol ingezet om tumorcellen te bestrijden.

Gepersonaliseerde combinatietherapieën

Ook is men bezig met innovatieve combinatietherapieën. Hierbij worden combinaties van antibiotica op een slimme manier ingezet. Van belang hierbij is de juiste diagnostiek, zoals DNA sequencing technologie. Met

deze diagnostiek kan dan voor iedere patiënt de optimale combinatie van antibiotica tegen het pathogeen worden bepaald.

Optimalisatie antibioticadoseringen

Er is nog weinig bekend over de meest optimale doseringsschema's van antibiotica. De bestaande doseringen zijn er primair om effectief infecties te kunnen behandelen, het ontstaan van resistentie is geen onderdeel van deze onderzoeken geweest. Door gebruik te maken van geavanceerde wiskundige modellen, kan voor veel gebruikte antibiotica beter in kaart gebracht worden welk doseringsschema het beste past bij de patiënt en waarbij resistentie-ontwikkeling van het pathogeen wordt geminimaliseerd.

5 Alternatieve producten

In dit hoofdstuk staat beschreven welke alternatieve producten (zijnde niet-geneesmiddelen) in richtlijnen genoemd worden voor profylactisch gebruik en welke voor behandeling van bacteriële infecties. Daarna is beschreven welke bewijskracht er is voor de werkzaamheid/effectiviteit van deze alternatieve producten.

5.1 Alternatieven genoemd in richtlijnen

Behandelrichtlijnen van verschillende wetenschappelijke verenigingen zijn doorgenomen om na te gaan of er alternatieve producten worden genoemd voor profylactisch gebruik en/of behandeling van bacteriële infecties (zie Bijlage A voor de geraadpleegde websites en Bijlage I voor het resultaat). Het betreft behandelrichtlijnen voor eerstelijns- en tweedelijnszorg, betreffende urineweginfecties, luchtweginfecties en huidinfecties.

In de richtlijnen zijn geen alternatieve producten (zijnde niet geneesmiddelen) gevonden voor de behandeling van bacteriële infecties. Wél worden er alternatieve producten genoemd voor profylaxe:

- Cranberryproducten (veenbessen)
- Lactobacillus crispatus (probiotica)
- Vitamine C

In diverse richtlijnen worden Cranberryproducten aanbevolen, als profylactische behandeling bij terugkerende UWI (recidiverende cystitis). In enkele richtlijnen worden ook alternatieve geneesmiddelen aanbevolen als profylactische behandeling bij terugkerende UWI, zoals oestrogensuppletie en methenaminezouten (zie Bijlage J).

N.B. Over de status van Cranberryproducten om blaasontsteking te voorkomen of te behandelen, is op Europees niveau uitspraak gedaan: deze producten vallen niet onder de definitie van medische hulpmiddelen.¹³

5.2 Interviews: alternatieve producten

Uit de interviews kwam naar voren dat er weinig tot geen alternatieve producten voor antibiotica bekend zijn of worden voorgeschreven. Alle geïnterviewden gaven aan dat er geen alternatieve producten zijn voor de behandeling van infectieziekten. Wél werd, als mogelijke innovatie, de optie van behandeling met bacteriofagen genoemd (zie ook hoofdstuk 5.5). Voor deze optie is verder niet gezocht naar bewijsvoering in literatuur, omdat hierover recent al door het RIVM is gerapporteerd (David et al. 2018).

Voor profylactisch gebruik zijn wel enkele alternatieve producten genoemd. Deze worden hieronder besproken.

¹³ <https://www.igj.nl/actueel/nieuws/2018/04/09/cranberry-tegen-blaasontsteking-geen-medisch-hulpmiddel>, geraadpleegd op 29 juli 2019

Urineweginfecties

Bij terugkerende UWI zijn cranberries (sap of capsules) genoemd als profylactisch middel. Uit onderzoek blijken cranberries een werkzame stof te bevatten die er voor zorgt dat bacteriën niet kunnen hechten in de blaas. Er is echter een hoge dosis nodig van deze stof, uitgerekend zou een persoon ca. 10 capsules per dag moeten innemen. Het innemen van de juiste dosis van deze werkzame stof is een probleem, omdat de hoeveelheid van de werkzame stof in de cranberries van nature wisselend is. Resultaten uit enkele studies laten zien dat cranberries profylactisch werken, andere studies weer niet, aldus enkele geïnterviewden.

Ook zijn in de interviews specifieke combinatiepreparaten van cranberries en vitamine C genoemd, gebruikt om de urine aan te zuren en de bacteriegroei te remmen. In de praktijk kunnen ook andere bessen, mierikswortel en vitamine C worden gebruikt. Voor al deze producten is er volgens de geïnterviewden beperkt tot geen wetenschappelijk bewijs.

Tot slot zijn probiotica genoemd als alternatief product. Uit onderzoek blijkt, dat dagelijkse inname van probiotica (oraal, met 2 soorten Lactobacillen) bijna net zo goed werkt als een lage dosis antibioticum.¹⁴ Mensen die geen antibiotica willen nemen (i.v.m. bijwerkingen, allergie of verstoring van de darmflora), kunnen probiotica eenvoudig via internet bestellen en als alternatief gebruiken voor preventie, aldus één van de geïnterviewden. Er is echter meer klinische onderzoek nodig om de werkzaamheid van Lactobacillen te bevestigen.

Daarnaast werden andere maatregelen genoemd, als alternatief voor profylactisch gebruik van antibiotica:

- Voldoende drinken;
- Bekkenbodetherapie;
- Gebruik van NSAIDs (pijnstillend).

Luchtweginfecties

Alternatieve producten voor de profylactische behandeling van luchtweginfecties zijn niet bekend bij de geïnterviewden. Wél is genoemd dat bijvoorbeeld het vaccineren tegen de griep wellicht ook helpt ter preventie van infecties aan de luchtwegen. Een veelvoorkomende secundaire infectie bij griep is namelijk het krijgen van een longontsteking. Een andere optie genoemd door één van de geïnterviewden, is het gebruik van een inhalatieapparaat bij mensen met COPD en astma. Met een slechte longfunctie is de kans op een bacteriële infectie groter. Hoe beter een inhalatieapparaat wordt gebruikt, hoe beter de long kan functioneren en hoe kleiner de kans op een infectie.

¹⁴ Stapleton AE et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a lactobacillus crispatus probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(10):1212–1217.

Huidinfecties

Ook voor huidinfecties zijn geen alternatieve profylactische producten bekend. Preventie is als belangrijkste behandeling genoemd, zoals de huid goed schoonhouden. Povidonjodium huidscrub werd in het verleden nog wel eens gebruikt bij terugkerende huidinfecties, maar dat bleek weinig effectief en wordt daarom ook niet meer toegepast.

5.3 Bewijsvoering Cranberryproducten

In de literatuur is gezocht naar bewijsvoering voor de werking van cranberryproducten ter preventie en of behandeling van bacteriële UWI. Zie Bijlage K. Er is geen goede bewijskracht voor het gebruik van cranberryproducten bij de behandeling van UWI gevonden in de literatuur. Wat betreft de profylactische behandeling met cranberry producten bij premenopauzale vrouwen met terugkerende UWI is er minimaal bewijs. In een aantal meta-analyses worden significant positieve resultaten gevonden voor deze patiëntengroep. Voor alle andere doelgroepen is er tegenstrijdig bewijs, de kwaliteit van de studies variëren van matig tot laag.

5.4 Bewijsvoering probiotica

In de literatuur is gezocht naar bewijsvoering voor de werking van probiotica ter preventie en of behandeling van bacteriële UWI. Zie Bijlage L voor de resultaten.

Van alle geïnccludeerde studies waren er vijf gericht op het gebruik van probiotica voor de preventie van terugkerende UWIs bij volwassen vrouwen. Wat betreft de profylactische behandeling met probiotica producten bij premenopauzale vrouwen met terugkerende UWI is er minimaal bewijs van effectiviteit. In een RCT en een meta-analyse worden tegenstrijdige resultaten gevonden voor deze patiëntengroep. Ook voor kinderen is er tegenstrijdig bewijs gevonden, de kwaliteit van de studies is laag.

In drie RCTs werd ingegaan op de veiligheid en tolerantie van probiotica bij de behandeling van bacteriële infecties in volwassenen, in vergelijking met placebo (Jones et al. 2012, Czaja et al. 2007, Stapleton et al. 2011). Hoewel het bewijs schaars was en van matig tot lage kwaliteit, werden deze producten als veilig beschouwd en werden ze relatief goed verdragen.

Er zijn drie RCTs geïnccludeerd met betrekking tot het effect van orale of vaginale probiotica op het vaginale microbiom (Mezzasalma et al. 2017, Marschalek et al. 2017, Stapleton et al. 2011). Er is enig bewijs voor een positief effect als gevolg van de toediening van probiotica op het vaginale microbiom, maar dit is niet direct geassocieerd met een vermindering van UWI.

5.5 Belemmeringen inzet alternatieve producten

Belemmeringen voor het inzetten van alternatieve producten zijn divers. Hieronder volgt een overzicht van punten die door geïnterviewden zijn genoemd.

Technisch ontwerp

- De samenstelling en toedieningsvorm kunnen een belemmering zijn. Bijvoorbeeld cranberries zijn er in verschillende vormen, zoals sap en capsules. Sommige patiënten willen liever geen sap, omdat er suiker in zit. Anderen gebruiken liever geen capsules, omdat ze al heel veel medicijnen slikken.
- Het blijkt in de praktijk moeilijk te zijn om een product te maken met een reproduceerbare hoeveelheid werkzame stof.
- Er moet soms veel product worden ingenomen om de benodigde dosis binnen te krijgen.

Werkzaamheid en veiligheid

- Het is soms onduidelijk wat precies de werkzame stof is in het product, of is het juist de combinatie van stoffen is die iets lijkt te doen. De gewenste verhouding van de componenten is niet altijd even duidelijk.
- De belangrijkste belemmering lijkt toch wel het gebrek aan bewijs voor werkzaamheid/veiligheid te zijn. Het uitvoeren van grote RCTs is kostbaar.
- Er worden via apotheken, drogisterijen en internet verschillende profylactische producten aangeboden. Het is lastig om na te gaan wat de bewijsvoering en kwaliteit van de vele verschillende producten daadwerkelijk is.
- Wanneer een product online wordt besteld en ingenomen is er geen zicht van de arts op de lange termijn effecten en mogelijke bijwerkingen van dat product.

Kosten en vergoeding

- Kosten zijn soms een belemmering, maar is voor sommige producten veelal geen probleem voor gebruikers.
- Niet opgenomen worden in het vergoedingensysteem wordt wél als een belemmering gezien om bepaalde producten in te kunnen zetten. Bijvoorbeeld voor probiotica moeten mensen direct afrekenen bij de apotheek.

Innovatie

- Onderzoek naar alternatieven voor antibiotica (zoals adjuvantia voor antibiotica, bacteriofagen en vaccins) is nog beperkt.

6 Beschouwing

6.1 Inzet van microbiologische diagnostiek

Microbiologische diagnostiek is, volgens de geïnterviewde experts, in voldoende mate en op juiste wijze opgenomen in de richtlijnen voor urineweginfecties, luchtweginfecties en huidinfecties in de eerstelijnszorg. Het inzetten van deze diagnostiek kent enkele belemmeringen, maar zeker ook kansen voor rationeel en goed gebruik van antibiotica.

Belemmeringen

De drie belangrijkste belemmeringen voor het uitvoeren van microbiologische diagnostiek volgens de richtlijnen, zijn gerelateerd aan de arts (ervaring en/of mening van de arts is niet in lijn met de richtlijnen), aan de patiënt (monsternamen en/of wachten op de uitslag is te belastend; druk vanuit de patiënt tot snelle behandeling) en zijn van organisatorische aard (onpraktische doorlooptijd van uitvoering tot uitslag). In een recent review van literatuur over irrationeel gebruik van antibiotica in Europa zijn deze zelfde factoren ook naar voren gekomen (Machowska et al. 2018). In welke mate ze belemmerend werken op het al dan niet rationeel inzetten van antibiotica in de eerstelijnszorg is grotendeels onbekend. Wel is helder dat er in richtlijnen voor de eerstelijnszorg geen aanpassingen nodig zijn: de factoren vallen buiten de adviezen voor diagnostiek (en liggen meer op het vlak van kennis, attitude en perceptie).

Er zijn ook gevallen waarin de voorschrijver opzettelijk beslist, op basis van zijn / haar professionele expertise, om niet te voldoen aan de richtlijnen voor het gebruik van diagnostische of microbiologische tests. Dit komt vaker voor bij specifieke patiëntengroepen, zoals kinderen en oudere patiënten, waarbij de beslissing om de symptomen te verlichten en zo snel mogelijk te behandelen aanleiding geeft tot een blinde behandeling.¹⁵

Kansen

Kansen zijn vooral gelegen in innovatie van (nieuwe vormen van) diagnostiek: snellere microbiologische testen voor start van de behandeling en diagnostische testen tijdens behandeling om tijdig te stoppen met antibiotica. De ontwikkelingen gaan echter nog niet zo snel dat er voor de praktijk al geschikte alternatieven beschikbaar zijn.

6.2 Gebruik van antibiotica

Er zijn geen aanwijzingen vanuit dit onderzoek dat bijbetaling door de patiënt (op basis van het GVS) op grote schaal leidt tot irrationeel gebruik van antibiotica. Er zijn echter wel andere belemmeringen benoemd.

¹⁵ Antibioticagebruik bij luchtweginfecties in de eerste lijn, NIVEL 2016 (Bron: https://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/Eindrapport_antibioticagebruik_luchtweginfecties.pdf)

Belemmeringen

De belangrijkste belemmering betreft de beschikbaarheid: er zijn regelmatig geneesmiddeltekorten voor antibiotica die worden gebruikt als eerste of tweede keuze behandelingen in de eerstelijnszorg. Dit is ook door het College ter Beoordeling van Geneesmiddel als punt van zorg benoemd.¹⁶ Voor geneesmiddeltekorten is veel aandacht vanuit de diverse betrokken partijen in Nederland. Vanuit de werkgroep Geneesmiddeltekorten zijn diverse maatregelen in gang gezet om (de gevolgen van) tekorten van geneesmiddelen te beperken.¹⁷ Evenals bij de microbiologische diagnostiek, zijn factoren gerelateerd aan de arts (ervaring en/of mening van de arts is niet in lijn met de richtlijnen) en aan de patiënt (druk vanuit de patiënt voor gebruik antibioticum) als belemmering genoemd. Het gaat hier wederom om kennis, attitude en perceptie. In welke mate ze belemmerend werken op het al dan niet rationeel inzetten van antibiotica in de eerstelijnszorg is grotendeels onbekend. Het blijft belangrijk voor zorgverleners in de eerstelijnszorg om regionaal/lokaal het gebruik van antibiotica te monitoren en, op basis van spiegelinformatie over landelijk en regionale gebruik, het gesprek aan te gaan. Regionale resistentiepatronen spelen daarbij ook een rol.

Kansen

Er wordt zowel op nationaal als Europees niveau ingezet op onderzoek naar nieuwe antibiotica en andere typen producten tegen bacteriële infecties (zoals bacteriofagen en vaccins). Het is nog onduidelijk wat dit concreet gaat opleveren.

6.3 Toepassing van alternatieven (niet-geneesmiddelen)

Belemmeringen

De belangrijkste belemmering voor het toepassen van alternatieve producten is, vanuit zorgverleners/experts bezien, de gebrekkige bewijsvoering voor werkzaamheid. Dat maakt dat deze alternatieven ook niet gemakkelijk in behandelrichtlijnen worden opgenomen. Ook is er geen perspectief op opname in een vergoedingensysteem. Er lijkt inderdaad ook niet veel geïnvesteerd te worden in hoogwaardig bewijs voor alternatieve producten. Sinds 2006 is er bijvoorbeeld geen nieuwe noemenswaardige bewijsvoering naar voren gekomen over het gebruik van cranberryproducten bij UWI (en de huidige aanbevelingen voor alternatieve producten in richtlijnen zijn daarom nog steeds gerechtvaardigd).

Kansen

Kansen zijn niet specifiek naar voren gekomen. Voor de huidige kennis en toepassing van bacteriofagen: zie het RIVM Briefrapport "Bacteriofagen Huidige kennis, onderzoek en toepassingen" (David S. et al., 2018). Om dichterbij therapeutische toepassing van bacteriofagen te komen is meer onderzoek nodig.

¹⁶ <https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2018/03/22/toenemend-tekort-aan-antibiotica-zorgelijk>

¹⁷ <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2017/03/01/rapport-van-de-werkgroep-geneesmiddelen-tekorten>

7 Conclusie

De overkoepelende vraag van dit onderzoek was: *“In hoeverre bevat het Nederlandse zorgsysteem belemmerende elementen voor rationeel gebruik van antibiotica (denk aan bijbetaling en diagnostiek) en de inzet van alternatieven (zijnde niet-geneesmiddelen) bij preventie en behandeling van bacteriële infecties? En welke kansen zijn er?”*

Voor de beantwoording is kwalitatief onderzoek toegepast. Om met meer zekerheid de bovenstaande vragen te beantwoorden, is kwantitatief onderzoek nodig, dan wel een meer uitgebreide raadpleging van het veld/betrokkenen. Hieronder staat per deelonderwerp aangegeven welke inzichten het kwalitatieve onderzoek heeft opgeleverd.

Inzet van microbiologische diagnostiek

Er zijn geen aanwijzingen gevonden dat er in het zorgsysteem elementen zijn die het goed gebruik van microbiologische diagnostiek belemmeren.

Gebruik van antibiotica

Er zijn geen aanwijzingen gevonden dat bijbetaling verkeerd gebruik van antibiotica in de hand werkt.

Uit het onderzoek komt wél naar voren dat beschikbaarheid van antibiotica een belemmering is. Geneesmiddelttekorten, waaronder tekorten aan antibiotica, zijn wereldwijd een probleem en zijn maar voor een deel op nationaal niveau te beïnvloeden. Er zijn sinds 2017 allerlei maatregelen op nationaal niveau in gang gezet om de (gevolgen van) tekorten te beperken. Het effect van deze maatregelen op langere termijn, en specifiek voor antibiotica, moet nog worden afgewacht.

Daarnaast blijft het belangrijk voor zorgverleners in de eerstelijnszorg om regionaal/lokaal het gebruik van antibiotica te monitoren en, op basis van spiegelinformatie over landelijk en regionale gebruik, het gesprek met elkaar aan te gaan (bijvoorbeeld bij verschillen in voorschrijfgedrag).

Toepassing van alternatieven

De belangrijkste belemmering voor de toepassing van alternatieve producten (zijnde niet-geneesmiddelen) is de gebrekkige, klinische bewijsvoering. Er zijn geen redenen om de aanbevelingen voor het gebruik van alternatieve producten in de huidige richtlijnen aan te passen. Er is niet onderzocht in welke mate patiënten zelf de alternatieve producten aanschaffen.

Afkortingen

ABR	antibioticaresistentie
AMR	antimicrobiële resistentie
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
EU	Europese Unie
GVS	Geneesmiddelenvergoedingssysteem
LPS	Lipopolysacchariden
LWI	Luchtweginfecties
MRSA	Meticilline Resistente Staphylococcus Aureus
OMV	Out Membrane Vesicles
PAC	Proanthocyanidines
RCT	Randomised Clinical Trials
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SWAB	Nederlandse Werkgroep Antibioticabeleid
UTI	Urinary Tract Infection
UWI	Urineweginfectie
VWS	Ministerie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WHO	World Health Organization
ZiN	Zorginstituut Nederland

Referenties

- Abad CL, Safdar N. The role of Lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections - A systematic review. *Journal of Chemotherapy*. 2009;21(3):243-52.
- Afshar K, Stothers L, Scott H, MacNeily AE. Cranberry juice for the prevention of pediatric urinary tract infection: A randomized controlled trial. *Journal of Urology*. 2012;188(4 SUPPL.):1584-7.
- Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, Debusscher J, Foxman B. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: Results from a randomized placebo-controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(1):23-30.
- Beerepoot MAJ, Geerlings SE, Van Haarst EP, Mensing Van Charante N, Ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Urology*. 2013;190(6):1981-9.
- Beerepoot MAJ, Ter Riet G, Nys S, Van Der Wal WM, De Borgie CAJM, De Reijke TM, et al. Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections: A randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. *Archives of Internal Medicine*. 2011;171(14):1270-8.
- Beerepoot MAJ, Ter Riet G, Nys S, Van Der Wal WM, De Borgie CAJM, De Reijke TM, et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: A randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Archives of Internal Medicine*. 2012;172(9):704-12.
- Boeke AJP. The practice guideline 'Urinary-tract infections' (second revision) from the Dutch College of General Practitioners; a response from the perspective of general practice 2006
- De standaard 'Urineweginfecties' (tweede herziening) van het Nederlands Huisartsen Genootschap; reactie vanuit de huisartsgeneeskunde. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 2006;150(13):713-4.
- Bonetta A, Roviello G, Generali D, Zanotti L, Cappelletti MR, Pacifico C, et al. Enteric-coated and highly standardized cranberry extract reduces antibiotic and nonsteroidal antiinflammatory drug use for urinary tract infections during radiotherapy for prostate carcinoma. *Research and Reports in Urology*. 2017;9:65-9.
- Bosmans JE, Beerepoot MAJ, Prins JM, Ter Riet G, Geerlings SE. Cost-effectiveness of cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections in premenopausal women: A randomized clinical trial. *PLoS ONE*. 2014;9(4).
- Caljouw MAA, Van Den Hout WB, Putter H, Achterberg WP, Cools HJM, Gussekloo J. Effectiveness of cranberry capsules to prevent urinary tract infections in vulnerable older persons: A double-blind randomized placebo-controlled trial in long-term care facilities. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2014;62(1):103-10.
- Chisholm AH. Probiotics in Preventing Recurrent Urinary Tract Infections in Women: A Literature Review. *Urologic nursing*. 2015;35(1):18-21, 9.

- Cowan CC, Hutchison C, Cole T, Barry SJE, Paul J, Reed NS, et al. A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial to Determine the Effect of Cranberry Juice on Decreasing the Incidence of Urinary Symptoms and Urinary Tract Infections in Patients Undergoing Radiotherapy for Cancer of the Bladder or Cervix. *Clinical Oncology*. 2012;24(2):e31-e8.
- Czaja CA, Stapleton AE, Yarova-Yarovaya Y, Stamm WE. Phase I trial of a *Lactobacillus crispatus* vaginal suppository for prevention of recurrent urinary tract infection in women. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2007;2007.
- David S, Bijkerk P, van der Vlugt C, Beishuizen B. Bacteriofagen; Huidige kennis, onderzoek en toepassingen. RIVM Briefrapport 2018-0044.
- De Jong J, Van Den Berg PB, De Vries TW, De Jong-van Den Berg LTW. More flucloxacillin prescriptions for children in summer and early autumn because of increased impetigo. Meer voorschriften voor flucloxacilline bij kinderen in zomer en vroege herfst door toename van impetigo. *Pharmaceutisch Weekblad*. 2008;143(38):159-62.
- De Jong JD, Groenewegen PP, Spreeuwenberg P, Westert GP, de Bakker DH. Do decision support systems influence variation in prescription? *BMC Health Serv Res* 2009;9:20
- de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jul;16(7):819-827.
- Eells SJ, Bharadwa K, McKinnell JA, Miller LG. Recurrent urinary tract infections among women: Comparative effectiveness of 5 prevention and management strategies using a markov chain monte carlo model. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;58(2):147-60.
- Ferrara P, Romaniello L, Vitelli O, Gatto A, Serva M, Cataldi L. Cranberry juice for the prevention of recurrent urinary tract infections: A randomized controlled trial in children. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2009;43(5):369-72.
- Foxman B, Cronenwett AEW, Spino C, Berger MB, Morgan DM. Cranberry juice capsules and urinary tract infection after surgery: Results of a randomized trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015;213(2):194.e1-.e8.
- Fu Z, Liska D, Talan D, Chung M. Cranberry reduces the risk of urinary tract infection recurrence in otherwise healthy women: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Nutrition*. 2017;147(12):2282-8.
- Gallien P, Amarenco G, Benoit N, Bonniaud V, Donzé C, Kerdraon J, et al. Cranberry versus placebo in the prevention of urinary infections in multiple sclerosis: A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(9):1252-9.
- Ghouri F, Hollywood A, Ryan K. A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2018;18(1).

- Grin PM, Kowalewska PM, Alhazzan W, Fox-Robichaud AE. Lactobacillus for preventing recurrent urinary tract infections in women: meta-analysis. *The Canadian journal of urology*. 2013;20(1):6607-14.
- Groenhof F, Wefers Bettink C, van Dijk L, Van der Veen WJ, Meijboom-de Jong B. Adherence to pharmacotherapeutic advice in the guidelines of the Dutch College of General Practitioners. In: Westert GP, Jabaaij L, Schuling J (ed). *Morbidity, Performance and Quality in Primary Care. Dutch General Practice on Stage*. Oxon, UK: Radcliffe publishing, 2006, pp. 219–25.
- Gunnarsson AK, Gunningberg L, Larsson S, Jonsson KB. Cranberry juice concentrate does not significantly decrease the incidence of acquired bacteriuria in female hip fracture patients receiving urine catheter: A double-blind randomized trial. *Clinical Interventions in Aging*. 2017;12:137-43.
- Harmsen M, Wensing M, Braspenning JCC, Wolters RJ, Van Der Wouden JC, Grol RPTM. Management of children's urinary tract infections in Dutch family practice: A cohort study. *BMC Family Practice*. 2007;8.
- Harmsen M, Wolters RJ, Van Der Wouden JC, Grol RPTM, Wensing M. How do Dutch general practitioners diagnose children's urinary tract infections? *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 2009;15(3):464-7.
- Hess MJ, Hess PE, Sullivan MR, Nee M, Yalla SV. Evaluation of cranberry tablets for the prevention of urinary tract infections in spinal cord injured patients with neurogenic bladder. *Spinal Cord*. 2008;46(9):622-6.
- Hogenhuis CC, Grigoryan L, Me Numans M, Verheij TJM. Differences in antibiotic treatment and utilization of diagnostic tests in Dutch primary care between natives and non-western immigrants. *European Journal of General Practice*. 2010;16(3):143-7.
- Hosseini M, Yousefifard M, Ataei N, Oraii A, Mirzay Razaz J, Izadi A. The efficacy of probiotics in prevention of urinary tract infection in children: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pediatric Urology*. 2017;13(6):581-91.
- Jepson RG, Craig JC. A systematic review of the evidence for cranberries and blueberries in UTI prevention. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2007;51(6):738-45.
- Jepson RG, Mihaljevic L, Craig JC. Cranberries for treating urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(4).
- Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2012;10:CD001321.
- Jones ML, Martoni CJ, Di Pietro E, Simon RR, Prakash S. Evaluation of clinical safety and tolerance of a Lactobacillus reuteri NCIMB 30242 supplement capsule: A randomized control trial. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2012;63(2):313-20.
- Juthani-Mehta M, Van Ness PH, Bianco L, Rink A, Rubeck S, Ginter S, et al. Effect of cranberry capsules on bacteriuria plus pyuria among olderwomen in nursing homes: A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016;316(18):1879-87.
- Kamps G, Stewart R, van Der WG, Schuling J, Jong BM. Adherence to the guidelines of a regional formulary. *Fam Pract* 2000;17:254–60.

- Kwok WY, de Kwaadsteniet MCE, Harmsen M, van Suijlekom-Smit LWA, Schellevis FG, van der Wouden JC. Incidence rates and management of urinary tract infections among children in Dutch general practice: Results from a nation-wide registration study. *BMC Pediatrics*. 2006;6.
- Ledda A, Belcaro G, Dugall M, Feragalli B, Riva A, Togni S, et al. Supplementation with high titer cranberry extract (Anthocran®) for the prevention of recurrent urinary tract infections in elderly men suffering from moderate prostatic hyperplasia: A pilot study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2016;20(24):5205-9.
- Lee BB, Haran MJ, Hunt LM, Simpson JM, Marial O, Rutkowski SB, et al. Spinal-injured neuropathic bladder antisepsis (SINBA) trial. *Spinal Cord*. 2007;45(8):542-50.
- Lee SJ, Shim YH, Cho SJ, Lee JW. Probiotics prophylaxis in children with persistent primary vesicoureteral reflux. *Pediatric Nephrology*. 2007;22(9):1315-20.
- Letouzey V, Ulrich D, Demattei C, Alonso S, Huberlant S, Lavigne JP, et al. Cranberry capsules to prevent nosocomial urinary tract bacteriuria after pelvic surgery: a randomised controlled trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2017;124(6):912-7.
- Liska DJ, Kern HJ, Maki KC. Cranberries and Urinary Tract Infections: How Can the Same Evidence Lead to Conflicting Advice? *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2016;7(3):498-506.
- Lugtenberg M, Burgers JS, Zegers-van Schaick JM, Westert GP. Guidelines on uncomplicated urinary tract infections are difficult to follow: perceived barriers and suggested interventions. *BMC family practice*. 2010;11(1):51.
- Luís Â, Domingues F, Pereira L, Luís Â. Can Cranberries Contribute to Reduce the Incidence of Urinary Tract Infections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials. *Journal of Urology*. 2017;198(3):614-21.
- Machowska A, Stålsby Lundborg C. Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Dec 23;16(1).
- Maki KC, Kaspar KL, Khoo C, Derrig LH, Schild AL, Gupta K. Consumption of a cranberry juice beverage lowered the number of clinical urinary tract infection episodes in women with a recent history of urinary tract infection. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2016;103(6):1434-42.
- Maki KC, Nieman KM, Schild AL, Kaspar KL, Khoo C. The Effect of Cranberry Juice Consumption on the Recurrence of Urinary Tract Infection: Relationship to Baseline Risk Factors. *Journal of the American College of Nutrition*. 2018;37(2):121-6.
- Marschalek J, Farr A, Marschalek ML, Domig KJ, Kneifel W, Singer CF, et al. Influence of Orally Administered Probiotic Lactobacillus Strains on Vaginal Microbiota in Women with Breast Cancer during Chemotherapy: A Randomized Placebo-Controlled Double-Blinded Pilot Study. *Breast Care*. 2017;12(5):335-9.
- McMurdo MET, Argo I, Phillips G, Daly F, Davey P. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009;63(2):389-95.

- Mezzasalma V, Manfrini E, Ferri E, Boccarusso M, Di Gennaro P, Schiano I, et al. Orally administered multispecies probiotic formulations to prevent uro-genital infections: a randomized placebo-controlled pilot study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2017;295(1):163-72.
- Mohseni MJ, Aryan Z, Emamzadeh-Fard S, Paydary K, Mofid V, Joudaki H, et al. Combination of probiotics and antibiotics in the prevention of recurrent urinary tract infection in children. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2013;23(4):430-8.
- Navarrete-Opazo A, Cuitiño P, Salas I. Effectiveness of dietary supplements in spinal cord injury subjects. *Disability and Health Journal*. 2017;10(2):183-97.
- Ng QX, Peters C, Venkatanarayanan N, Goh YY, Ho CYX, Yeo WS. Use of *Lactobacillus* spp. to prevent recurrent urinary tract infections in females. *Medical Hypotheses*. 2018;114:49-54.
- Nys S, van Merode T, Bartelds AIM, Stobberingh EE. Urinary tract infections in general practice patients: Diagnostic tests versus bacteriological culture. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;57(5):955-8.
- Occhipinti A, Germano A, Maffei ME. Prevention of Urinary Tract Infection with Oximacro, A Cranberry Extract with a High Content of A-Type Proanthocyanidins: A Pre-Clinical Double-Blind Controlled Study. *Urology journal*. 2016;13(2):2640-9.
- Ohlsson H, Merlo J. Is physician adherence to prescription guidelines a general trait of health care practices or dependent on drug type? A multilevel logistic regression analysis in South Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:682-90
- Ong DSY, Kuyvenhoven MM, Van dijk L, Verheij TJM. Antibiotics for respiratory, ear and urinary tract disorders and consistency among GPs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008;62(3):587-92.
- Philips H, Huibers L, Holm Hansen E, Bondo Christensen M, Leutgeb R, Klemenc-Ketis Z, et al. Guidelines adherence to lower urinary tract infection treatment in out-of-hours primary care in European countries. *Quality in primary care*. 2014;22(4):221-31.
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), 2018. VTV-2018; Verdiepingen: antibioticaresistentie.
- Salo J, Uhari M, Helminen M, Korppi M, Nieminen T, Pokka T, et al. Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: A randomized placebo-controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(3):340-6.
- Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018 Jan;18(1):95-107.
- Schuijt TJ, Boss DS, Musson REA, Demir AY. Influence of point-of-care C-reactive protein testing on antibiotic prescription habits in primary care in the Netherlands. *Family Practice*. 2018;35(2):179-85.
- Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;2015(12).

- Sengupta K, Alluri KV, Golakoti T, Gottumukkala GV, Raavi J, Kotchrlakota L, et al. A randomized, double blind, controlled, dose dependent clinical trial to evaluate the efficacy of a proanthocyanidin standardized whole cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) powder on infections of the urinary tract. *Current Bioactive Compounds*. 2011;7(1):39-46.
- Singh I, Gautam LK, Kaur IR. Effect of oral cranberry extract (standardized proanthocyanidin-A) in patients with recurrent UTI by pathogenic *E. coli*: a randomized placebo-controlled clinical research study. *International Urology and Nephrology*. 2016;48(9):1379-86.
- Spoorenberg V, Geerlings SE, Geskus RB, de Reijke TM, Prins JM, Hulscher MEJL. Appropriate antibiotic use for patients with complicated urinary tract infections in 38 Dutch Hospital Departments: A retrospective study of variation and determinants. *BMC Infectious Diseases*. 2015a;15(1).
- Spoorenberg V, Hulscher MEJL, Akkermans RP, Prins JM, Geerlings SE. Appropriate antibiotic use for patients with urinary tract infections reduces length of hospital stay. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;58(2):164-9.
- Spoorenberg V, Hulscher MEJL, Geskus RB, De Reijke TM, Opmeer BC, Prins JM, et al. A cluster-randomized trial of two strategies to improve antibiotic use for patients with a complicated urinary tract infection. *PLoS ONE*. 2015b;10(12).
- Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(10):1212-7.
- Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, Cox ME, Yarova-Yarovaya Y, Chen S, et al. Recurrent urinary tract infection and urinary *Escherichia coli* in women ingesting cranberry juice daily: A randomized controlled trial. *Mayo Clinic Proceedings*. 2012;87(2):143-50.
- Takahashi S, Hamasuna R, Yasuda M, Arakawa S, Tanaka K, Ishikawa K, et al. A randomized clinical trial to evaluate the preventive effect of cranberry juice (UR65) for patients with recurrent urinary tract infection. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2013;19(1):112-7.
- Toh SL, Boswell-Ruys CL, Lee BSB, Simpson JM, Clezy KR. Probiotics for preventing urinary tract infection in people with neuropathic bladder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2017(9).
- Uberos J, Nogueras-Ocana M, Fernandez-Puentes V, Rodriguez-Belmonte R, Narbona-López E, Molina-Carballo A, et al. Cranberry syrup vs trimethoprim in the prophylaxis of recurrent urinary tract infections among children: A controlled trial. *Open Access Journal of Clinical Trials*. 2012;4:31-8.
- Van Bergeijk H, Berger M. Behandeling van urineweginfecties binnen en buiten praktijken. *Huisarts en Wetenschap*. 2008;51(9):430-4.

- Van Den Hout WB, Caljouw MAA, Putter H, Cools HJM, Gussekloo J. Cost-effectiveness of cranberry capsules to prevent urinary tract infection in long-term care facilities: Economic evaluation with a randomized controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2014;62(1):111-6.
- Van dijk L, de jong JD, Westert GP, de bakker DH. Variation in formulary adherence in general practice over time (2003-2007). *Family Practice*. 2011;28(6):624-31.
- Van Roosmalen MS, Braspenning JC, De Smet PA, Grol RP. Antibiotic prescribing in primary care: first choice and restrictive prescribing are two different traits. *Qual Saf Health Care* 2007;16:105-9.
- Vostalova J, Vidlar A, Simanek V, Galandakova A, Kosina P, Vacek J, et al. Are high proanthocyanidins key to cranberry efficacy in the prevention of recurrent urinary tract infection? *Phytotherapy Research*. 2015;29(10):1559-67.
- Wan KS, Liu CK, Lee WK, Ko MC, Huang CS. Cranberries for Preventing Recurrent Urinary Tract Infections in Uncircumcised Boys. *Alternative therapies in health and medicine*. 2016;22(6):20-3.
- Wang CH, Fang CC, Chen NC, Liu SSH, Yu PH, Wu TY, et al. Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine*. 2012;172(13):988-96.
- West NP, Pyne DB, Cripps AW, Hopkins WG, Eskesen DC, Jairath A, et al. *Lactobacillus fermentum* (PCC) supplementation and gastrointestinal and respiratory-tract illness symptoms: A randomised control trial in athletes. *Nutrition Journal*. 2011;10(1).

Bijlage A Geraadpleegde websites; t.b.v. richtlijnen

- Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG)
<https://www.nhg.org/nhg-standaarden>
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
<https://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenoverzicht.aspx>
- Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
<http://nvog-documenten.nl/index.php?pagina=/site/pagina.php&id=54321>
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) <http://www.nvdv.nl/informatie-voor-de-professional/richtlijnen-2/>
- Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied (KNO)
<https://www.kno.nl/>
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)
<https://www.nvalt.nl/kwaliteit/richtlijnen>
- Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU)
<https://www.nvu.nl/en-us/kwaliteit/richtlijnen/actuelerichtlijnen.aspx>
- Stichting Werkgroep Antibioticabeleid
<http://www.swab.nl/richtlijnen>
- Vereniging voor specialisten ouderengeneeskunde (VERENSO)
<https://www.verenso.nl/kwaliteit-en-richtlijnen/richtlijnendatabase>
- Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV)
<https://www.knov.nl/vakkennis-en-wetenschap/tekstpagina/472-3/mrsa/hoofdstuk/290/mrsa/>

Bijlage B Semigestructureerde vragenlijst

1. Welke alternatieve producten (zijnde niet-geneesmiddelen) voor de profylaxe en/of behandeling van infectieziekten van Luchtwegen, Huid en subcutis en/of Urinewegen kent u?
 - a. Zet u deze alternatieven wel eens in? En zo ja, in welke situatie(s)?
 - b. Welke plaats ziet u voor deze producten?
2. Zijn er belemmeringen om deze producten in te zetten (zoals vergoeding, beschikbaarheid, wettelijke status van het product, mate van bewijsvoering)?
3. Is microbiologische diagnostiek volgens u in voldoende mate en op de juiste wijze onderdeel van de richtlijnen die u gebruikt? En zo niet: welke aanpassingen zijn op dit vlak nodig volgens u nodig?
4. In welke mate speelt de bekostiging (al dan niet ten laste van eigen risico) een rol bij het al dan niet laten uitvoeren van diagnostiek, voor u en voor de patiënt?
5. Zijn er belemmeringen in het zorgsysteem om antibiotica optimaal in te zetten (zoals vergoeding, bijbetaling, beschikbaarheid)?
6. Welke andere redenen kunnen er zijn voor het niet-opvolgen van richtlijnen t.a.v. keuze voor antibiotica? (bijvoorbeeld tekorten, onvoldoende voorraden, voorbeelden?)

Bijlage C Systematische literatuur review alternatieve producten

Voor de articulatie van de vraagstelling voor het literatuuronderzoek is gebruikt gemaakt van de PICO-methode.¹⁸ Deze methode neemt vier elementen mee: Population, Intervention, Comparison, Outcome. Voor beide groepen producten is steeds per element gedefinieerd wat wordt geïncorporeerd.

In een eerste selectieronde voor Cranberryproducten was dit:

- P: Kinderen, volwassenen, ouderen en chronisch zieken met een UWI
- I: Cranberryproducten (sap, capsules, tabletten, poeders) of proanthocyanidines (PAC; een component van Cranberry) voor de behandeling en/of preventie van UWI
- C: Placebo, antibiotica of niet-medicamenteuze behandelingen (hygiëne, leefstijladviezen)
- O: Minder recidieven, genezing, minder bijwerkingen

In een eerste selectieronde voor Probiotica was dit:

- P: Kinderen, volwassenen, ouderen en chronisch zieken met een UWI
- I: Probiotica (Lactobacillus) voor de behandeling en/of preventie van UWI
- C: Placebo, antibiotica of niet-medicamenteuze behandelingen (hygiëne, leefstijladviezen)
- O: Minder recidieven, genezing, minder bijwerkingen

In een tweede selectieronde zijn de beschreven studies gesorteerd naar ontwerp:

- Experimentele studies (Randomised Clinical Trials, quasi-RCT)
- Systematische reviews met meta-analyses
- Systematische reviews
- Literatuurstudies/reviewartikelen
- Observationale studies (cohort, patiënt-controle, cross-sectioneel, patiëntenserie)
- Editorials/brieven/commentaar

Het niveau van bewijs is vervolgens gescoord volgens de GRADE-systematiek¹⁹ en ingedeeld in zes bewijsniveaus: hoog, matig-hoog, matig, matig-laag, laag en zeer laag.

¹⁸ Eriksen MB, Frandsen TF. The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature search quality: a systematic review. J Med Libr Assoc. 2018 Oct; 106(4): 420–431

¹⁹ Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):380-2.

Bijlage D Zoekstrategie Cranberryproducten en Probiotica

#43	#40 OR #41	67
#42	#35 OR #36	174
#41	(#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27) AND [2006-2018]/py AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'short survey'/it)	50
#40	(#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27) AND [2006-2018]/py AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND 'review'/it	17
#39	(#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27) AND [2006-2018]/py AND ([dutch]/lim OR [english]/lim)	81
#38	(#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27) AND [2006-2018]/py	85
#37	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	106
#36	(#20 OR #21 OR #30 OR #31) AND [2006-2018]/py AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'short survey'/it)	129
#35	(#20 OR #21 OR #30 OR #31) AND [2006-2018]/py AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND 'review'/it	45
#34	(#20 OR #21 OR #30 OR #31) AND [2006-2018]/py AND ([dutch]/lim OR [english]/lim)	250
#33	(#20 OR #21 OR #30 OR #31) AND [2006-2018]/py	284
#32	#20 OR #21 OR #30 OR #31	359
#31	#28 AND #29 AND #8 AND (#9 OR #10 OR #11)	266
#30	#28 AND #29 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7)	223
#29	'urogenital tract infection'/exp/mj	70749
#28	((urinary NEAR/2 tract* NEAR/2 infect*):ti,ab) OR ((infect* NEAR/2 urinary NEAR/2 tract*):ti,ab)	53564
#27	(#1 OR #2) AND (#16 OR #17) AND 'review'/it	19
#26	(#1 OR #3) AND (#18 OR #19) AND (lactobacill*:ti OR crispat*:ti)	67
#25	(#1 OR #2) AND (#16 OR #17) AND (lactobacill*:ti,ab OR crispat*:ti,ab)	47
#24	(#1 OR #3) AND (#14 OR #15) AND lactobacill*:ti	17
#23	(#1 OR #3) AND #14 AND #15	16
#22	(#1 OR #2) AND (#12 OR #13)	5
#21	(#1 OR #2) AND #8 AND (#9 OR #10 OR #11)	313
#20	(#1 OR #2) AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7)	293
#19	'probiotic agent'/exp	28255
#18	probiot*:ti,ab	23708
#17	'probiotic agent'/exp/mj	14961
#16	probiot*:ti	11798
#15	'lactobacillus crispatus'/exp	511
#14	(lactobacill* NEAR/2 crispat*):ti,ab	419
#13	'lactobacillus crispatus'/exp/mj	95
#12	(lactobacill* NEAR/2 crispat*):ti	90
#11	'cranberry extract'/exp	507
#10	'cranberry juice'/exp	513
#9	'cranberry'/exp	1362
#8	cranberr*:ti,ab	1805
#7	'cranberry extract'/exp/mj	252

#6	'cranberry juice'/exp/mj	178
#5	'cranberry'/exp/mj	541
#4	cranberr*:ti	1092
#3	'urinary tract infection'/exp	104146
#2	'urinary tract infection'/exp/mj	42292
#1	((urinary NEAR/2 tract* NEAR/2 infect*):ti) OR ((infect* NEAR/2 urinary NEAR/2 tract*):ti)	20183

Bijlage E Zoekstrategie opvolging richtlijnen

#20	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	160
#19	#3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9) AND (#12 OR #13) AND [2006-2018]/py AND [dutch]/lim	20
#18	#2 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9) AND (#12 OR #13) AND [2006-2018]/py AND [dutch]/lim	2
#17	#1 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9) AND (#12 OR #13) AND [2006-2018]/py AND [dutch]/lim	24
#16	#3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9) AND (#10 OR #11) AND (#12 OR #13) AND [2006-2018]/py AND ([dutch]/lim OR [english]/lim)	47
#15	#2 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9) AND (#10 OR #11) AND (#12 OR #13) AND [2006-2018]/py AND ([dutch]/lim OR [english]/lim)	56
#14	#1 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9) AND (#10 OR #11) AND (#12 OR #13) AND [2006-2018]/py AND ([dutch]/lim OR [english]/lim)	39
#13	guideline*:ti,ab OR recommend*:ti,ab OR standard*:ti,ab OR recommen*:ti,ab	2505141
#12	'health care concepts'/exp/mj OR ('health care concepts'/exp AND 'review'/it)	3588199
#11	dutch*:ti,ab OR netherland*:ti,ab	95844
#10	'netherlands'/exp	74116
#9	'practice guideline'/exp OR guideline*:ti OR standard*:ti	588659
#8	'diagnostic procedure'/exp	16205330
#7	'microbiological examination'/exp OR microbiological*:ti	460083
#6	'diagnostic test'/exp OR diagnostic*:ti	1075411
#5	'antibiotic agent'/exp	1297078
#4	'antibiotic therapy'/exp OR antibiotic*:ti	206915
#3	'urinary tract infection'/exp/mj OR ('urinary*':ti AND infect*:ti)	44920
#2	'upper respiratory tract infection'/exp OR ('upper airway*':ti AND infect*:ti)	44954
#1	'skin infection'/exp/mj OR ((skin*:ti OR cutaneous*:ti) AND infect*:ti)	120172

Bijlage F Microbiologische testen in behandelrichtlijnen

Tabel F1. Microbiologische testen aanbevolen bij niet-gecompliceerde UWIs

Welke plaats in diagnostiek of behandeling	Indicatie	Microbiologische test	Extra informatie	Setting	Richtlijn
Aanvullend onderzoek	Bij kinderen tussen 3 maanden en 12 jaar met nitrietest en leukotest negatief OF nitrietest en/of leukotest positief	Urine kweek		Eerste lijn	NHG Standaard urineweginfecties, 2013
	1) Snel diagnostiek bij kinderen jonger dan zes maanden met verdenking op een UWI; 2) Kinderen van 6 maanden en ouder, maar nog niet zindelijk en met voor een UWI (a)specifieke symptomen indien leukocytenesterase en/of nitriet positief	Urine kweek	Regel een betrouwbare urinekweek. De betrouwbare urinekweek kan via een clean-catch of eenmalige katheterisatie en in zeldzamere gevallen via een echogeleide blaaspunctie. Lokale samenwerkingsafspraken hierover tussen de 1ste en de 2de lijn worden sterk aanbevolen. Urinekweekmonsters dienen altijd te worden ingestuurd in de volgende situaties: • bij kinderen met koorts bij een andere focus dan een UWI, maar die niet conform de verwachting binnen 1 à 2 dagen reageert op een behandeling	Tweede lijn	VVK, Richtlijn Urineweginfecties bij kinderen, 2010

Welke plaats in diagnostiek of behandeling	Indicatie	Microbiologische test	Extra informatie	Setting	Richtlijn
			passend bij de werkdiagnose • als klinische symptomen en uitslagen van dipstick tests niet met elkaar overeenkomen		
	Bij patiënten zonder katheter - Kweek urine altijd bij patiënten met tekenen van weefselinvasie, bij mannen, bij falen van ingezette therapie en bij recidiverende infecties.	Urine kweek		Tweede lijn	Verenso, Urineweginfecties, in 2018
	Bij patiënten met incontinentie om gericht antibiotica te kiezen.	Urine kweek	Gebruik alleen bij uitzondering eenmalige katheterisatie wanneer afname van een midstream urinemonster niet mogelijk is en een urinekweek wel van belang is voor de patiënt om gericht antibiotica te kiezen.	Tweede lijn	Verenso, Urineweginfecties, 2018
Voorafgaand aan de behandeling	Bij zwangeren vrouwen met UWI diagnostiek (negatief nitrietest, positief dipslide of sediment).	Groep B streptokok kweek	Na isolatie van een groep-B-streptokok uit de urine van een zwangere vrouw, bestaat er – ongeacht het resultaat van de	Eerste lijn	NHG Standaard urineweginfecties, 2013

Welke plaats in diagnostiek of behandeling	Indicatie	Microbiologische test	Extra informatie	Setting	Richtlijn
			behandeling en de zwangerschapsduur – een indicatie voor intraveneuze antibiotische profylaxe tijdens de partus.		
	Bij urineweginfectie zonder weefselinvasie bij personen uit een risicogroep	Kweek en Resistentie bepaling (dipslide, verse urine)	Zet een kweek in voor resistentiebepaling (al dan niet via dipslide) voorafgaand aan de behandeling van een urineweginfectie zonder weefselinvasie bij personen uit een risicogroep, zoals mannen, zwangeren, kinderen jonger dan 12 jaar en patiënten met afwijkingen aan nieren of urinewegen of met een verminderde weerstand en bij alle patiënten met een urineweginfectie met tekenen van weefselinvasie.	Eerste lijn	NHG Standaard urineweginfecties, 2013
	Bij Recidiverende cystitis bij gezonde niet-zwangere vrouwen (vanaf 12 jaar), onder antibiotische profylaxe	Urine Kweek en Resistentie bepaling	Verzamel voor de start van de behandeling urine voor kweek en bepaling van resistentie.	Eerste lijn	NHG Standaard urineweginfecties, 2013
	Kinderen die antibiotisch behandeld gaan worden voor een mogelijke UWI	Urine kweek		Tweede lijn	VVK, Richtlijn Urineweginfecties bij kinderen, 2010

Welke plaats in diagnostiek of behandeling	Indicatie	Microbiologische test	Extra informatie	Setting	Richtlijn
	Patients about to start systemic antibiotic therapy	Blood cultures, Site infection culture	"It is recommended to take blood cultures and cultures from the site of infection before starting systemic antibiotic therapy. There is little evidence supports taking blood cultures or cultures from suspected sites of infection, but the Guideline committee nevertheless strongly recommends to take cultures. Although we did not find direct evidence that performing a (blood) culture is beneficial for the patient, the indirect evidence is obvious. De-escalation of antibiotic therapy and IV-oral switch have positive effects on clinical outcome, adverse events and costs, and performing a (blood)culture is a prerequisite for de-escalating and switching. Also, (blood) culture results are important for monitoring local resistance data, which are necessary to guide the empiric therapy recommended in the local antibiotic guides. Specific steps: Take at least two sets of blood cultures before starting	mix	SWAB Guidelines for Antimicrobial Stewardship, 2016

Welke plaats in diagnostiek of behandeling	Indicatie	Microbiologische test	Extra informatie	Setting	Richtlijn
			systemic antibiotic therapy, take cultures from suspected sites of infection before starting systemic antibiotic therapy, change empirical to pathogen-directed therapy as soon as culture results become available.		
Behandeling starten, maar meten diagnostiek test inzetten					
Medicatie controle en resistentie bepaling	•bij koorts of andere tekenen van weefselinvasie; •na falen van twee blind ingezette behandelingen; •urineweginfectie bij patiënten die antibiotische profylaxe gebruiken; •bij patiënten uit een risicogroep •bij kinderen jonger dan 12 jaar.	Kweek en Resistentiebepaling (dipslide, verse urine)	Voor resistentiebepaling kan, afhankelijk van regionale afspraken hierover, de dipslide naar het laboratorium worden gestuurd. (NB: bij vrouwen met diabetes mellitus met een cystitis, die verder gezond zijn en geen zieke indruk maken, kan de huisarts overwegen pas een kweek in te zetten bij een eventueel recidief);	Eerste lijn	NHG Standaard urineweginfecties, 2013
	Bij gezonde niet-zwangere vrouwen (vanaf 12 jaar) als de klachten na een tweede kuur aanhouden.	Kweek en Resistentiebepaling (dipslide, verse urine)	Stuur een dipslide of verse urine naar een laboratorium voor kweek en resistentiebepaling als de	Eerste lijn	NHG Standaard urineweginfecties, 2013

Welke plaats in diagnostiek of behandeling	Indicatie	Microbiologische test	Extra informatie	Setting	Richtlijn
			klachten na een tweede kuur aanhouden, waarna behandeling plaatsvindt op grond van de uitslag. Bij een positieve nitrietest is kweek en resistentiebepaling geïndiceerd; bij een negatieve nitrietest is dit alleen geïndiceerd bij een positieve uitslag van dipslide of sediment.		
	Bij risicogroepen en kinderen onder 12 jaar: bij uitblijven van herstel		Bij uitblijven van herstel urinecontrole geïndiceerd: bij een positieve nitrietest is kweek en resistentiebepaling geïndiceerd; bij een negatieve nitrietest is dit alleen geïndiceerd bij een positieve uitslag van dipslide of sediment.	Eerste lijn	NHG Standaard urineweginfecties, 2013
	MRSA dragers	Controle kweken	Controle kweken worden afgenomen en verder bewerkt volgens de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (www.nvmm.nl). De eerste kweken ter beoordeling van de effectiviteit van de behandeling worden tenminste 48 uur na het beëindigen van de behandeling afgenomen.	mix	Herziening SWAB richtlijn Behandeling MRSA dragers, 2012

Welke plaats in diagnostiek of behandeling	Indicatie	Microbiologische test	Extra informatie	Setting	Richtlijn
	Bij elke individu dat is gekoloniseerd met MRSA en opnieuw na falen van behandeling met mupirocine.	Epsilometer test (Etesten)	De bepaling van mupirocine gevoeligheid gebeurt bij voorkeur met behulp van E-testen. Bij een patiënt met een mupirocine verminderd gevoelige, dan wel resistente MRSA wordt doorverwijzing naar een centrum met specifieke deskundigheid geadviseerd.	mix	Herziening SWAB richtlijn Behandeling MRSA dragers, 2012
	Bij zwangere vrouwen na het voltooien van de behandeling van een (lage en hoge) UWI	Controle kweken	Er zijn goede gronden om bij zwangere vrouwen die een UWI hebben doorgemaakt bij iedere zwangerschapscontrole de urine te onderzoeken. Indien uit de urine van een zwangere vrouw een groep-B-streptokok (GBS) wordt geïsoleerd, bestaat er een indicatie voor antibiotische profylaxe tijdens de partus ter voorkoming van een GBS-infectie bij de neonat.	Tweede lijn	NVU, Bacteriële urineweginfecties bij adolescenten en volwassenen, 2009
	Patiënten voor urologische ingreep dat een positieve uitslag hebben bij urinesediment/stick	Urine Kweek	De keuze van het antibioticum dient zoveel mogelijk toegesneden te zijn op de individuele patiënt. Daarom is het advies om voor een urologische ingreep waarbij antibiotische profylaxe zinvol is, een urinesediment/-stick te	Tweede lijn	NVU, Bacteriële urineweginfecties bij adolescenten en volwassenen, 2009

Welke plaats in diagnostiek of behandeling	Indicatie	Microbiologische test	Extra informatie	Setting	Richtlijn
			verrichten en bij een positieve uitslag een urinekweek af te nemen. Bij een positieve kweek kan de antibiotische profylaxe dan afgestemd worden op het resistentiepatroon van de aanwezige uropathogenen in de urine. Resistentie is niet meer betrouwbaar te voorspellen. Indien gegevens over urineonderzoek en resistentiepatroon niet aanwezig zijn of indien het urineonderzoek negatief was, is de keus van het antibioticum mede afhankelijk van factoren zoals het lokaal voorkomen van bepaalde uropathogenen en lokale resistentiepatronen.		

Tabel F2. Microbiologische testen aanbevolen bij gecompliceerde UWIs

Welke plaats in diagnostiek of behandeling	Indicatie	Microbiologische test	Extra informatie	Setting	Richtlijn
Aanvullend onderzoek	Pregnant women with urinary tract anomalies and medical conditions including diabetes mellitus, sickle cell disease and neurological problems	Urine culture	Pregnant women in a risjk group are at increased risk for acquiring pyelonephritis in pregnancy. Therefore, experts recommend to culture the urine of these women at 16-20 weeks of gestation.	Mix	SWAB Guidelines for Antimicrobial Therapy of Complicated Urinary Tract Infections in Adults, 2013
	Diagnosis of UTI in patients with catheter	Urine culture	When the patient with a catheter has only local symptoms and has no signs of a systemic infection, it is recommended to wait for the results of the cultures.	Mix	SWAB Guidelines for Antimicrobial Therapy of Complicated Urinary Tract Infections in Adults, 2013
Voorafgaand aan de behandeling	Patients suspected of having a complicated UTI	Urine culture and resistance test	In patients suspected of having a complicated UTI, a urine culture and susceptibility test should always be performed. Initial empirical therapy should be tailored and followed by (oral) administration of an appropriate antibiotic agent on the basis of the isolated uropathogen. If the patient no longer has symptoms, there is no indication for follow-up cultures.	Mix	SWAB Guidelines for Antimicrobial Therapy of Complicated Urinary Tract Infections in Adults, 2013

Welke plaats in diagnostiek of behandeling	Indicatie	Microbiologische test	Extra informatie	Setting	Richtlijn
	Pregnant women with UWI diagnosis	Urine culture, Strep B test	Pregnant women: When Group B streptococcus (GBS) is present in the urine of pregnant women, which is a symptom of severe maternal GBS colonization, consultation with the gynaecologist is advised, because antibiotic prophylaxis during delivery is necessary	Mix	SWAB Guidelines for Antimicrobial Therapy of Complicated Urinary Tract Infections in Adults, 2013
	Recurrent UTI in patients with renal transplant	Urine culture	Treatment of recurrent UTI in patients with renal transplant: In the choice of antibiotics for treatment of recurrent UTI the increased risk for ESBL-related infections should be considered. Therefore, earlier culture results and fluoroquinolone use in the last < 30 days have to be checked. In case of a UTI, the JJ stent should be removed if possible and the urine should be cultured.	Mix	SWAB Guidelines for Antimicrobial Therapy of Complicated Urinary Tract Infections in Adults, 2013
	UTI in men with chronic bacterial prostatitis	Urine culture and resistance test	There is no need for empirical antimicrobial treatment and treatment should be guided by the resistance pattern of the cultured micro-organism.	Mix	SWAB Guidelines for Antimicrobial Therapy of Complicated Urinary Tract Infections in Adults, 2013

Welke plaats in diagnostiek of behandeling	Indicatie	Microbiologische test	Extra informatie	Setting	Richtlijn
	Mannen met vermoeden op een gecompliceerde UWI evenals vermoeden van prostatitis	Urine kweek	Bij voorkeur wordt voor het begin van de behandeling urine afgenomen voor kweek. Omdat een uroloog vooral patiënten met gecompliceerde of recidiverende UWI's ziet, zal er in de regel moeten worden gekweekt.	Tweede lijn	NVU, Bacteriële urineweginfecties bij adolescenten en volwassenen, 2009
	Bij een UWI met symptomen van weefselinvasie	Urine en bloed kweken	Moet worden overwogen om naast een urinekweek ook bloedkweken voor de start van de behandeling af te nemen.	Tweede lijn	NVU, Bacteriële urineweginfecties bij adolescenten en volwassenen, 2009
Behandeling starten, maar meten diagnostiek test inzetten	Treatment in patients with polycystic kidney disease.	Urine culture	In case of a cyst infection, it is recommended to start initially with ciprofloxacin, but to use the culture results to tailor treatment.	Mix	SWAB Guidelines for Antimicrobial Therapy of Complicated Urinary Tract Infections in Adults, 2013
Medicatie controle en resistentie bepaling					

Tabel F3. Microbiologische testen aanbevolen bij longinfecties

Welke plaats in diagnostiek of behandeling	Indicatie	Microbiologische test	Extra informatie	Setting	Richtlijn
Aanvullend onderzoek	Diagnostic of patients hospitalized with community acquired pneumonia	Blood and sputum cultures	Although interpretation of Gram stains of sputum may allow early identification of the bacteriological cause of CAP, it is not recommended for guiding initial treatment. Before starting antimicrobial therapy, blood and (if possible) sputum specimens should be obtained for culture. Evidence: Pretreatment blood and sputum samples are widely advised. Blood and sputum cultures are not helpful for the decision on initial empirical antibiotic treatment; however it is important for streamlining of antibiotic therapy once specific pathogens has been isolated. In addition, isolating pathogens causing CAP from blood and/or sputum allows susceptibility testing, which is important for monitoring longitudinal trends in antibiotic susceptibilities. Therefore, it is recommended, if possible, to obtain sputum and blood samples for culture before starting antimicrobial treatment.	Mix	SWAB Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults: 2016 Guideline Update/NVALT, 2017
	Patiënten met bronchiëctasieën en een antistofdeficiëntie.	Immunologische screening	Verricht altijd een immunologische screening op antistofdeficiënties. Betrek een immunoloog bij de behandeling van patiënten met bronchiëctasieën en een antistofdeficiëntie.	Tweede lijn	Richtlijn NVALT, Diagnostiek en behandeling van patiënten met bronchiëctasieën, 2017

Welke plaats in diagnostiek of behandeling	Indicatie	Microbiologische test	Extra informatie	Setting	Richtlijn
	Diagnostiek van colonisatie van <i>P. Aeruginosa</i> bij patiënten met bronchiëctasieën	Sputum kweek	Screen patiënten met bronchiëctasieën op kolonisatie met <i>P. aeruginosa</i> minimaal bij het diagnosticeren van de ziekte en bij verslechtering van het ziektebeeld (exacerbatie en verandering van kliniek).	Tweede lijn	Richtlijn NVALT, Diagnostiek en behandeling van patiënten met bronchiëctasieën, 2017
Voorafgaand aan de behandeling	Patiënten met bronchiëctasieën dat onderhoudsbehandeling met antimicrobiële middelen volgen	Sputum kweek	Voor de start van een onderhoudsbehandeling met een macrolide: controleer van tevoren middels één sputumkweek op mycobacteriën, om aanwezigheid van <i>nontuberculous mycobacteria</i> uit te sluiten. Verricht minimaal eenmaal per jaar een sputumkweek op banale pathogenen en schimmels, en op indicatie ook op mycobacteriën.	Tweede lijn	Richtlijn NVALT, Diagnostiek en behandeling van patiënten met bronchiëctasieën, 2017
	Patiënten met bronchiëctasieën en diagnostiek van colonisatie van <i>P. Aeruginosa</i>	Sputum kweek	" Overweeg bij patiënten met bronchiëctasieën in een vroeg stadium van kolonisatie met <i>P. aeruginosa</i> (op basis van kweken), een poging te doen de bacterie te eradiceren. Bespreek bij de keuze voor een behandeling vooraf met de patiënt de beperkte effectiviteit van de behandeling, de kans opnieuw gekoloniseerd te raken, en het optreden van bronchospasme als meest voorkomende bijwerking van inhalatie van antibiotica. Vanwege het ontbreken van bewijs doet de werkgroep geen verdere uitspraak over het te hanteren eradicateschema."	Tweede lijn	Richtlijn NVALT, Diagnostiek en behandeling van patiënten met bronchiëctasieën, 2017

Welke plaats in diagnostiek of behandeling	Indicatie	Microbiologische test	Extra informatie	Setting	Richtlijn
	Patients about to start systemic antibiotic therapy	Blood cultures, Site infection culture	"It is recommended to take blood cultures and cultures from the site of infection before starting systemic antibiotic therapy. There is little evidence supports taking blood cultures or cultures from suspected sites of infection, but the Guideline committee nevertheless strongly recommends to take cultures. Although we did not find direct evidence that performing a (blood) culture is beneficial for the patient, the indirect evidence is obvious. De-escalation of antibiotic therapy and IV-oral switch have positive effects on clinical outcome, adverse events and costs, and performing a (blood)culture is a prerequisite for de-escalating and switching. Also, (blood) culture results are important for monitoring local resistance data, which are necessary to guide the empiric therapy recommended in the local antibiotic guides. Specific steps: Take at least two sets of blood cultures before starting systemic antibiotic therapy, take cultures from suspected sites of infection before starting systemic antibiotic therapy, change empirical to pathogen-directed therapy as soon as culture results become available.	mix	SWAB Guidelines for Antimicrobial Stewardship, 2016

Welke plaats in diagnostiek of behandeling	Indicatie	Microbiologische test	Extra informatie	Setting	Richtlijn
Behandeling starten, maar meten diagnostiek test inzetten	Kinderen met een ernstige pneumonie, bij wie antibiotica i.v. wordt ge-start.	Bloedkweek, Pleuravocht, Sputum, BAL en bronchiaalsecreet.		Tweede lijn	NVK, Richtlijn diagnostiek en behandeling van on-gecompliceerde pneumonie bij kinderen in de tweede en derde lijn, 2015
Medicatie controle en resistentie bepaling	Diagnostiek naar atypische verwekkers in kinderen is aanbevolen indien er geen respons is op behandeling met beta-lactam antibiotica.	Nasopharyngeaal secreet/keelwab voor PCR	Atypische verwekkers bij kinderen zijn: Mycoplasma pneumoniae en Chlamydia pneumoniae (zelden Coxiella burnetii en Chlamydia psittaci). Het is van belang om te realiseren dat meerdere studies laten zien dat soms ook bij asymptomatische kinderen ziekteverwekkers kunnen worden aangetoond. Er is dus niet altijd een causaal verband tussen de klachten van de patiënt en het aantoonen van de aanwezigheid van de mogelijke ziekteverwekker. Dit is van belang voor de interpretatie van positieve diagnostiek.	Tweede lijn	NVK, Richtlijn diagnostiek en behandeling van on-gecompliceerde pneumonie bij kinderen in de tweede en derde lijn, 2015
	MRSA dragers	Controle kweken	Controle kweken worden afgenomen en verder bewerkt volgens de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (www.nvmm.nl). De eerste kweken ter beoordeling van de effectiviteit van de behandeling worden tenminste 48	mix	Herziening SWAB richtlijn Behandeling MRSA dragers, 2012

Welke plaats in diagnostiek of behandeling	Indicatie	Microbiologische test	Extra informatie	Setting	Richtlijn
			uur na het beëindigen van de behandeling afgenomen.		
	Bij elke individu dat is gekoloniseerd met MRSA en opnieuw na falen van behandeling met mupirocine.	Epsilometer test (Etesten)	Bepaling mupirocine gevoeligheid: De bepaling gebeurt bij voorkeur met behulp van E-testen. Bij een patiënt met een mupirocine verminderd gevoelige, dan wel resistente MRSA wordt doorverwijzing naar een centrum met specifieke deskundigheid geadviseerd.	mix	Herziening SWAB richtlijn Behandeling MRSA dragers, 2012

Tabel F4. Microbiologische testen aanbevolen bij huidinfecties

Welke plaats in diagnostiek of behandeling	Indicatie	Microbiologische test	Extra informatie	Setting	Richtlijn
Aanvullend onderzoek	Patiënten met een verhoogd risico op MRSA	Kweek van huidlaesie, neus- en keelslijmvlies en perineum	"Bij positieve MRSA-huidlaesiekweek: huisarts overleg met de medisch microbioloog of internist-infectioloog."	Eerste lijn	NHG Standaard bacteriele huidinfecties, 2017
	Patiënten waarbij screening op dragerschap voor Staphylococcus aureus gewenst is (bijvoorbeeld bij recidiverende impetigo of furunculose)	Neuskweek	"Bij MRSA-dragerschap: behandel eerst de huidinfectie alvorens eradication te starten. Voor eradication zie SWAB richtlijn Behandeling MRSA dragers."	Eerste lijn	NHG Standaard bacteriele huidinfecties, 2017
	Diagnostiek postoperatieve wondinfectie	Kweek	"In de richtlijn wordt de volgende definitie van een postoperatieve wondinfectie aangehouden: 1) Infectie uitgaande van de huid of subcutaan weefsel ontstaan <30 dagen na de operatie MET tenminste één van het volgende: - pus uit de incisie; - positieve kweek EN klinische verschijnselen (pijn/zwelling/rood/warm); - wond geopend door operateur (al dan niet met positieve wondkweek) EN klinische verschijnselen (pijn/zwelling/rood/warm)."	Tweede lijn	Richtlijn NVDV Infectiepreventie maatregelen bij dermatochirurgische ingrepen, 2017

Welke plaats in diagnostiek of behandeling	Indicatie	Microbiologische test	Extra informatie	Setting	Richtlijn
Voorafgaand aan de behandeling		Blood cultures, Site infection culture	"It is recommended to take blood cultures and cultures from the site of infection before starting systemic antibiotic therapy. There is little evidence supports taking blood cultures or cultures from suspected sites of infection, but the Guideline committee nevertheless strongly recommends to take cultures. Although we did not find direct evidence that performing a (blood) culture is beneficial for the patient, the indirect evidence is obvious. De-escalation of antibiotic therapy and IV-oral switch have positive effects on clinical outcome, adverse events and costs, and performing a (blood)culture is a prerequisite for de-escalating and switching. Also, (blood) culture results are important for monitoring local resistance data, which are necessary to guide the empiric therapy recommended in the local antibiotic guides. Specific steps: Take at least two sets of blood cultures before starting systemic antibiotic therapy, take cultures from suspected sites of infection before starting systemic antibiotic therapy, change empirical	mix	SWAB Guidelines for Antimicrobial Stewardship, 2016

Welke plaats in diagnostiek of behandeling	Indicatie	Microbiologische test	Extra informatie	Setting	Richtlijn
			to pathogen-directed therapy as soon as culture results become available.		
Medicatie controle en resistentie bepaling	Bij uitblijven van verbetering na toepassing van verband met cadexomerjodium en systemisch antibiotica gebruik.	Kweek en Resistentie bepaling (dipslide, verse urine)		Eerste lijn	NHG Standaard decubitus, 2015
	MRSA dragers	Controle kweken	Controle kweken worden afgenomen en verder bewerkt volgens de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (www.nvmm.nl). De eerste kweken ter beoordeling van de effectiviteit van de behandeling worden tenminste 48 uur na het beëindigen van de behandeling afgenomen.	mix	Herziening SWAB richtlijn Behandeling MRSA dragers, 2012
	Bij elke individu dat is gekoloniseerd met MRSA en opnieuw na falen van behandeling met mupirocine.	Epsilometer test (Etesten)	Bepaling mupirocine gevoeligheid: De bepaling gebeurt bij voorkeur met behulp van E-testen. Bij een patiënt met een mupirocine verminderd gevoelige, dan wel resistente MRSA wordt doorverwijzing naar een centrum met specifieke deskundigheid geadviseerd.	mix	Herziening SWAB richtlijn Behandeling MRSA dragers, 2012

Bijlage G Opgvolging van richtlijnen eerstelijnszorg: literatuur

N.B. Deze tabellen zijn deels in het Engels opgesteld en deels in het Nederlands, afhankelijk van de bron.

Tabel G1. Microbiologische diagnostiek volgens richtlijnen voor UWI bij volwassenen

Author (year)	Type of study	Outcomes measured / aim (guideline studied)	Results and Reasons for non-compliance
Lugtenberg et al. (2010)	Focus group study	A discussion about barriers to guideline adherence and possible interventions (NHG).	Lack of evidence: arguing supporting evidence for performing only the nitrite dipstick test (rather than combining it with leukocyte esterase dipstick test). Lack of applicability: belief that benefits do not outweigh patients' discomfort due to time to wait for results of dipslide, particularly in case of serious complaints Within organisation: difficult to change routines of practice assistants. Besides, not possible to apply the dipslide on Friday (nobody available to read the results on Saturday). Outside organisation: difficult to apply dipslide in weekend in out of hour service, particularly on Sunday (nobody available to read the results on Monday). Lack of availability/inconvenience: dipslides are inconvenient and difficult to apply in practice and not everywhere available.
Philips et al. (2014)	Observational study	Guideline adherence with national recommendations for diagnosis and treatment of uncomplicated lower UTI in out-of-hours primary care (NHG).	Additional technical examinations in the Netherlands in 91%.
Van Bergeijk et al. (2008)	Retrospectief onderzoek	Toetsen van ingezette behandeling en voorafgaande diagnostiek, waarbij de reguliere praktijk wordt vergeleken met de huisartsenpost (NHG).	Diagnose op basis van cystitisklachten 11,1% (regulier) en 9,2% (huisartsenpost). Dipstick in 81,7% (regulier) en 90,8%(huisartsenpost). De betrokken huisartsen geven dus vrijwel geen gevolg aan de richtlijn om een dipslide in te zetten bij een negatieve nitriettest (5,4%). Voor wat betreft het beleid op de

Author (year)	Type of study	Outcomes measured / aim (guideline studied)	Results and Reasons for non-compliance
			huisartsenpost is dit begrijpelijk, aangezien de uitslag immers pas 24 uur later bekend is.
Boeke (2006)	Commentaar	Reactie op herziening NHG (NHG).	De beperkte populariteit van de dipslide heeft waarschijnlijk enerzijds te maken met de tijdsduur (24 uur) waarmee de uitslag op zich laat wachten. Anderzijds zijn er ingeburgerde alternatieven, zoals de leukotest en de sedimentbeoordeling die (volgens de standaard overigens ten onrechte) de huisarts een gevoel van zekerheid geven. Ook is het mogelijk dat de huisarts in twijfelgevallen toch al overgaat op medicamenteuze behandeling.

Tabel G2. Microbiologische diagnostiek volgens richtlijnen voor UWI bij kinderen

Author (year)	Type of study	Outcomes measured / aim (guideline studied)	Results and Reasons for non-compliance
Harmsen et al. (2009)	Retrospective chart review	Diagnostic tests used to diagnose UTI in children and if these tests are recommended by guidelines or not (NHG and NICE)	Recommended during first visit: nitrite test in 87% urine culture in 37% dipslide in 31% 76/142 children had follow-up visit. Recommended during follow-up: 26% dipslide Dipslides have disadvantages: short shelf life (-> no dipslides available in GPs) Better performance according to the guidelines related to younger age and UTI history (-> more vulnerable for complications) Lot of (unnecessary) leukocyte (74%) and erythrocyte (62%) tests, because most general practices use combination strips

Tabel G3. Behandeling volgens richtlijnen voor UWI bij volwassenen

Author (year)	Type of study	Outcomes measured / aim (guideline studied)	Results and Reasons for non-compliance
Lugtenberg et al. (2010)	Focus group study	A discussion about barriers to guideline adherence and possible interventions (NHG).	Lack of applicability: belief that recommendation is not applicable to patient population due to local patterns of bacterial resistance. Besides, belief that benefits do not outweigh patients' discomfort (taking drug 4 times a day) of prescribing drug of first choice. Outside organisation: recommended drugs are not available in the preferred dosage (nitrofurantoin).
Nys et al. (2006)		Comparison of the performance characteristics of the diagnostic tests and the antibiotic prescription rate (NHG).	Antibiotic treatment prescribed most frequently in accordance to guidelines. Most prescribed: nitrofurantoin and trimethoprim. Fluoroquinolones (5–15%) increased with increasing age. The oldest patients were prescribed nitrofurantoin less often and fluoroquinolones more frequently. Probably because nitrofurantoin is known to cause side effects, such as nausea, vomiting, allergic and other reactions, especially in older women
Ong et al. (2008)	Cross-sectional study	The antibiotic prescriptions and the percentage of first-choice antibiotics according to national guidelines (NHG).	Around 75% first-choice antibiotic prescriptions.
Philips et al. (2014)	Observational study	Guideline adherence with national recommendations for diagnosis and treatment of uncomplicated lower UTI in out-of-hours primary care (NHG).	Full guideline adherence on treatment: 72.7%
Spoorenberg et al. (2014)	Retrospective, observational	Associations between appropriate antibiotic use (as	Empirical treatment was prescribed in accordance with the national guidelines in 65.6% of patients and in accordance

Author (year)	Type of study	Outcomes measured / aim (guideline studied)	Results and Reasons for non-compliance
	multicenter study	defined by the 4 QIs) and length of hospital stay (SWAB).	with the local hospital guidelines in 46.3%.
Van Dijk et al. (2011)		To study trends and variation in adherence to the main national formulary for the 20 most prevalent health problems in Dutch general practice over a 5-year period (NHG).	Adherence to guidelines for cystitis and other urinary infections for 90%.
Van Bergeijk et al. (2008)	Retrospectief onderzoek	Toetsen van ingezette behandeling en voorafgaande diagnostiek, waarbij de reguliere praktijk wordt vergeleken met de huisartsenpost (NHG).	Behandeling van gecompliceerd UWI: 32,4% (huisartsenpost) en 35,2% (regulier) volgens richtlijn. Eerstekeus-antibiotica in 38,4% (huisartsenpost) en 52,3% (regulier) van de gevallen. Eerste- of tweedekeusmedicatie in 66,4% (huisartsenpost) en 69,4% (reguliere praktijk). 20% van de gecompliceerde uwi's was een recidief uwi. Het is mogelijk dat de huisarts de richtlijn bij de eerste uwi wel heeft gevolgd, maar dat deze vanwege een veronderstelde resistentie tegen het eerdere antibioticum bij een recidief is overgestapt op een middel van tweede keuze.
Spoorenberg et al. (2015)	Retrospective study	Prescribed empirical therapy according to national or local guideline and various determinants that had an influence on adherence.	Adherence to the national guideline for complicated UTIs was less common in patients with a urinary catheter and in patients admitted at night. Patients had a better chance to receive national guideline-adherent therapy in hospitals with infectious disease (ID) physicians, or with an antibiotic formulary available. An explanation for better adherence to the national guideline compared to the local guideline could be that the national guideline provides 5 possible empirical treatment

Author (year)	Type of study	Outcomes measured / aim (guideline studied)	Results and Reasons for non-compliance
			recommendations, of which the local hospital guideline usually selects a number of options. Adherence to the local hospital guideline was better at departments that organized structural education on antibiotics for senior staff members. An explanation for the more appropriate treatment of patients with a febrile UTI could be that they are a rather uniform group, and as such more easily recognized as having a complicated UTI. Besides, in international guidelines regarding the diagnosis and treatment of men with cystitis/prostatitis and patients with urinary catheter-associated UTIs, high-quality evidence is lacking and recommendations are often based on expert opinion. An explanation for the negative association of female gender of the patient with receiving the recommended treatment duration could be that some studies suggested shorter treatment to be appropriate in premenopausal, nonpregnant women with acute pyelonephritis.

Tabel G4. Behandeling volgens richtlijnen voor UWI bij kinderen

Author (year)	Type of study	Outcomes measured / aim (guideline studied)	Results
Harmsen et al. (2007) [12]	Cohort study	Children receiving first-choice antibiotics compared to all children receiving antibiotics.	First choice antibiotics (amoxicillin/clavulanic or co-trimoxazole) prescribed for 55%-83% (overall 66%) Not all FPs are aware that childhood UTI should be treated as complicated UTI (13% of all children received ceftibuten, ofloxacin, or nitrofurantoin).
Kwok et al. (2006) [13]	Registration study	Incidence of antibiotic prescription and the accordance to guidelines	66% of all the prescriptions were in accordance with the guidelines. GPs deviated more frequently from the guideline for children <12 years than >12 years. Children approaching the age of 12 years more often received medication for UTI advised in older children (trimethoprim and nitrofurantoin).

Tabel G5. Behandeling volgens richtlijnen voor LWI bij volwassenen

Author (year)	Type of study	Outcomes measured / aim (guideline studied)	Results
Schuijt et al. (2018)	Prospective observational study	To evaluate the use of Point of care C reactive protein testing in light of the guidelines and the effect of CRP measurements on antibiotic prescription policy in primary care (NHG).	Guideline compliant: 71% Possibly guideline compliant: 21% In the group <20 mg/l, 3.9% received antibiotics (not according to guideline) During the discussion of the results per practice with the GPs, they stated that some of the younger patients insisted on treatment with antibiotics and it was not possible to convince them otherwise.
Van Dijk et al. (2011)		To study trends and variation in adherence to the main	Adherence to guidelines (2007): Upper respiratory infection acute: 39%

Author (year)	Type of study	Outcomes measured / aim (guideline studied)	Results
		national formulary for the 20 most prevalent health problems in Dutch general practice over a 5-year period (NHG).	Acute bronchitis: 3% The low formulary adherence for acute bronchitis can for a large part be attributed to the prescribing of non-recommended antibiotics. GPs look at individual patients when prescribing. A meta-analysis on reasons why physicians did not follow guidelines showed that doctors' main argument was their concern for the individual patient coupled with scepticism about applying general research findings to individuals.

Tabel G6. Behandeling volgens richtlijnen voor huidinfecties bij kinderen (Impetigo)

Author (year) (n)	Type of study	Outcomes measured / aim (guideline studied)	Results
De Jong et al. (2008) [15]	Drug utilization study	Nagaan of het vaker voorkomen van de indicatie te merken is aan de rescriptiecijfers van fusidinezuur en mupirocine (NHG).	Onder 4 jaar is het flucloxacillinegebruik minimaal, terwijl er wel een suspensie beschikbaar is. Het lijkt erop dat artsen bij deze jonge leeftijdsgroep de voorkeur geven aan de meer gebruikelijke vloeibare orale antibiotica.

Bijlage H Gebruik van antibiotica met bijbetaling

Aantal Defined Daily Doses (DDDs) voor de totale, verzekerde populatie in Nederland.

Feneticilline poeder voor suspensie 125mg/5ml

	2013	2014	2015	2016	2017
Aantal DDD's 2013-2017	115.210	111.880	85.677	92.778	92.090

Feneticilline capsule 250mg

	2013	2014	2015	2016	2017
Aantal DDD's 2013-2017	143.830	131.770	217.050	119.290	143.830

Fenoxymethylpenicilline capsule 250mg

	2013	2014	2015	2016	2017
Aantal DDD's 2013-2017	16.026	13.465	43.498	47.455	61.903

Flucloxacilline poeder 125mg/5ml

	2013	2014	2015	2016	2017
Aantal DDD's 2013-2017	45.280	44.457	58.810	51.950	36.950

Fosfomycine granulaat 3000mg/8g

	2013	2014	2015	2016	2017
Aantal DDD's 2013-2017	107.200	163.360	210.330	263.990	310.810

Bron: Zorginstituut Nederland / GIP.

Bijlage I Alternatieve producten in behandelrichtlijnen

Cranberries (veenbessen) capsules of sap			
Positionering	Setting	Referentie	Mate van bewijs voor effectiviteit volgens de richtlijnen
Aanbevolen bij Profylaxis van recidiverende cystitis bij vrouwen.	1st lijn	NHG, UWI, 2013	Beperkt: "Voor de effectiviteit van cranberryproducten ter voorkoming van urineweginfecties bij vrouwen bestaat beperkt bewijs. Zowel cranberrytabletten (2 maal daags 500 mg) als drank (volgens gebruiksaanwijzing op de verpakking) kunnen worden gebruikt, hoewel de optimale dosering en toedieningsvorm nog niet vaststaan. Cranberrydrank wordt meestal matig verdragen. Ten opzichte van antibioticaprofylaxe heeft cranberryprofylaxe het voordeel dat het niet bijdraagt aan bacteriële resistentie tegen antibiotica."
Aanbevolen bij Profylaxis van recidiverende cystitis bij premenopauzale vrouwen	Mix	SWAB, UWI, 2013	Beperkt: "In premenopausal women with recurrent UTI the following prophylaxis can be recommended to decrease the number of recurrent episodes: cranberry products. The effect of daily cranberry products (juice or tablets) decreases the frequency of recurrent infection in women with rUTIs by about 30-40%. Cranberries did not result into an increase in resistant micro-organisms in the commensal flora".
Aanbevolen bij Profylaxis van recidiverende cystitis bij premenopauzale vrouwen	2de lijn	NVU, Bacteriële UWI bij adolescenten en volwassenen, 2009	Beperkt: "Cranberries (veenbessen) worden wereldwijd al vele jaren geadviseerd ter voorkoming en behandeling van UWIs. In verschillende studies is aangetoond dat het gebruik van cranberries het aantal symptomatische infecties bij vrouwen met recidiverende UWIs kan verminderen. Dit geldt met name wanneer er sprake is van door E. coli veroorzaakte gerelateerde infecties. Bij oudere vrouwen en mannen lijkt het gebruik ervan niet effectief. Bij gelijktijdig gebruik van coumarinederivaten wordt aangeraden de INR-waarde vaker te controleren en de patiënt in te lichten over de mogelijke interactie tussen cranberries en coumarinederivaten."

Cranberries (veenbessen) capsules of sap			
Positionering	Setting	Referentie	Mate van bewijs voor effectiviteit volgens de richtlijnen
Niet aanbevolen bij profylaxis van recidiverende cystitis bij postmenopauzale vrouwen	2de lijn	Verenso, UWI, 2018	Onvoldoende: "Cranberryproducten hebben geen invloed op het risico op recidiverende urineweginfecties bij kwetsbare ouderen." "Over het algemeen lijkt de plaats van het gebruik van Cranberries in de preventie van urineweginfecties beperkt. In de studie van Caljouw werd weliswaar enig gunstig effect gezien bij een subgroep met een hoge kans op urineweginfecties, maar dit effect werd alleen gevonden bij de groep waarbij de diagnose volgens ruime criteria was gesteld, overeenkomstig de Verenso richtlijn urineweginfecties uit 2006. In de groep met urineweginfecties volgens strikte criteria werd geen effect gezien. Ook in de overige studies werd geen effect aangetoond, al is er niet specifiek gekeken naar die mensen bij wie er sprake was van recidiverende urineweginfecties met E. coli. Diverse studies gaven aan dat er in cranberries stoffen aanwezig zijn die zorgen voor een verminderde hechting van E. coli aan de blaaswand. Het is onduidelijk in hoeverre bij de subgroep waarbij de recidiverende urineweginfectie veroorzaakt wordt door E. coli nog enige meerwaarde is van het gebruik van Cranberries (Rodríguez-Pérez, 2016)".

Lactobacillus crispatus/ Probiotica			
Positionering	Setting	Referentie	Mate van bewijs voor effectiviteit volgens de richtlijnen
Aanbevolen bij Profylaxis van recidiverende cystitis bij premenopauzale vrouwen	Mix	SWAB, UWI, 2013	Beperkt: "In premenopausal women with recurrent UTI the following prophylaxis can be recommended to decrease the number of recurrent episodes: Lactobacillus crispatus intravaginal suppository. Prophylaxis with Lactobacillus crispatus intravaginal suppository probiotic after treatment for cystitis is associated with a reduction in recurrent UTI in premenopausal women. Level 3 evidence."
Niet aanbevolen bij Profylaxis van recidiverende cystitis adolescenten	2de lijn	NVU, Bacteriële UWI bij adolescenten en volwassenen	Onvoldoende: "Het gebruik van orale probiotica, waardoor de dominantie van lactobacillen in de vaginale flora wordt hersteld, is gesuggereerd ter preventie van recidiverende UWIs. Naar het effect hiervan is slechts een beperkt aantal studies

Lactobacillus crispatus/ Probiotica			
Positionering	Setting	Referentie	Mate van bewijs voor effectiviteit volgens de richtlijnen
en volwassenen		, 2009	uitgevoerd, waaruit onvoldoende bewijs voortkomt om het gebruik hiervan te adviseren."
Niet aanbevelen bij profylaxis van recidiverende cystitis bij postmenopauzale vrouwen	2de lijn	Verenso, UWI, 2018	Onvoldoende: "In de postmenopauze vermindert de kolonisatie van de vagina met Lactobacillen en er kan kolonisatie met E. coli ontstaan. In een studie niet bij kwetsbare ouderen, maar bij 1810 postmenopauzale vrouwen kwam dit voor bij ongeveer 40% van de vrouwen (Pabich, 2003). Er was een positieve relatie tussen de kolonisatie met E. coli en het ontstaan van urineweginfectie en omgekeerd was een hoge mate van kolonisatie met Lactobacillen een beschermende factor. Echter, orale capsules met Lactobacillen hadden in deze groep geen effect op het verminderen van het aantal urineweginfecties (Beerepoot et al, 2012).

Vitamine C			
Positionering	Setting	Referentie	Mate van bewijs voor effectiviteit volgens de richtlijnen
Niet aanbevelen	Mix	SWAB, UWI, 2013	Onvoldoende: "The use of ascorbic acid (vitamin C) is not recommended in the prevention of UTIs.
Niet aanbevelen	2de lijn	NVU, Bacteriële UWI bij adolescenten en volwassenen, 2009	Onvoldoende: " In het verleden werd vitamine C aanbevolen om de urine aan te zuren en zo de kans op UWIs te verkleinen. Uit onderzoek is echter gebleken dat vitamine C niet daadwerkelijk de pH van urine verlaagt. Vitamine C wordt dus niet aanbevolen ter preventie van UWI's."
Niet aanbevelen	2de lijn	Verenso, UWI, 2018	Onvoldoende: "Gebruik geen vitamine C of cranberries ter preventie van urineweginfecties." "Er zijn geen gecontroleerde studies gevonden naar effectiviteit van vitamine C op het risico van recidiverende urineweginfecties bij kwetsbare ouderen." "Hoewel vitamine C lange tijd is gepropageerd als een middel ter preventie van recidiverende urineweginfectie zijn er geen studies gevonden die dit onderbouwen". "

Bijlage J Alternatieve geneesmiddelen in behandelrichtlijnen

Oestrogeensuppletie			
Positionering	Setting	Referentie	Mate van bewijs van effectiviteit
Deels aanbevolen bij profylaxis van recidiverende cystitis bij postmenopauzale vrouwen	Mix	SWAB, UWI, 2013	Voldoende: "Topical vaginal estrogen is a potential intervention to decrease the number of recurrent episodes for postmenopausal women" (Level 1 evidence)
Deels aanbevolen bij profylaxis van recidiverende cystitis bij postmenopauzale vrouwen	2de lijn	NVU, Bacteriële UWI bij adolescenten en volwassenen , 2009	Voldoende: "Uit verschillende studies naar oestrogeen gebruik bij postmenopauzale vrouwen blijkt dat lokale vaginale toediening van oestrogenen leidt tot een significante afname van het aantal UWIs. Oestrogeen suppletie moet bij postmenopauzale vrouwen <u>worden overwogen.</u> "
Niet aanbevolen (systemisch gebruik) Deels aanbevolen (locale behandeling) bij Profylaxis van recidiverende cystitis bij postmenopauzale vrouwen	2de lijn	Verenso, UWI, 2018	Onvoldoende voor systemisch gebruik, "In een Cochrane review over oestrogeensuppletie bij postmenopauzale vrouwen blijkt dat er geen aanwijzingen zijn voor het nut van systemische toediening van oestrogenen ter preventie van urineweginfecties bij postmenopauzale vrouwen. Lokale toediening van oestrogenen leidde in een aantal gevallen tot een herstel van de kolonisatie van de vagina met Lactobacillen. Beperkt voor lokale gebruik; "En er zijn enige aanwijzingen ten aanzien van de werkzaamheid van lokale oestrogenen (ovules en vaginale crème) bij de preventie van recidiverende urineweginfecties".."

Methenaminezouten			
Positionering	Setting	Referentie	Mate van bewijs van effectiviteit
Deels aanbevolen bij profylaxis van recidiverende cystitis in patiënten zonder nierproblemen	Mix	SWAB, UWI, 2013	Beperkt: "Methenamine hippurate may be effective for preventing UTI in patients without renal tract abnormalities, particularly when used for short-term prophylaxis but no evidence exists about long-term use or use in patients with urinary catheters and a potential health risk of prolonged exposure to formaldehyde may preclude long term administration...Methenamine hippurate can be used for a maximum of 1 week to prevent UTI in patients without renal tract abnormalities.."
Deels aanbevolen bij profylaxis van frequent recidiverende UWIs en ter preventie rondom operatieve interventies	2de lijn	NVU, Bacteriële UWI bij adolescenten en volwassenen , 2009	Beperkt: Uit een recente Cochrane review naar methenamine en UWIs blijkt dat het gebruik van methenamine het aantal UWIs bij patiënten zonder afwijkingen aan de urinewegen doet afnemen. Dit effect lijkt het grootst bij kortdurend gebruik (< 7 dagen) ter preventie van symptomatische UWIs bij operatieve interventies. De werkgroep adviseert het gebruik van methenamine (2x daags 1-2 g) te overwegen ter preventie van UWIs bij patiënten met frequent recidiverende UWIs en ter preventie van UWIs rondom operatieve interventies.

Bijlage K Literatuur Cranberry: overzicht inclusie

Doelgroep	Studietype	Bewijsniveau	Conclusie
Vrouwen met terugkerende -UWI	7 RCT's, 4 meta-analyses	Matig	Wellicht klein effect met minimaal bewijs. Geen bewijs voor postmenopauzale vrouwen; tegenstrijdig bewijs voor premenopauzale vrouwen.
Ouderen	2 RCT's, 3 meta-analyses	Matig	Geen bewijs. 1 RCT van matige kwaliteit en 1 van matig-hoge kwaliteit gaven geen effect.
Kinderen	4 RCT's, 2 meta-analyses	Matig-laag	Geen bewijs. RCT's die een effect zagen, waren van lage kwaliteit. Studies zonder effect waren van matige kwaliteit. Meta-analyses waren gebaseerd op 1 of 2 studies.
Patiënten met katheter	5 RCT's, 2 meta-analyses	Matig	Geen bewijs. Matige studies die tegenstrijdig bewijs leveren.
Patiënten met radiotherapie	1 open RCT, 1 RCT	Laag	Geen bewijs. 2 studies van lage kwaliteit die elkaar tegenspreken.

Bijlage L Literatuur probiotica: overzicht inclusie

Doelgroep	Studietype	Bewijsniveau	Conclusie
Vrouwen met terugkerende - UWI	1RCT, 1 meta-analyse, 2 systematische reviews	Hoog	Tegenstrijdig resultaten gevonden voor deze patiëntengroep
Postmenopauzal vrouwen met terugkerende - UWI	1 RCT	Matig	Minimaal bewijs. RCT's die een effect zagen, waren van matig kwaliteit.
Kinderen	2RCT, 1 meta-analyse & 2 systematische reviews	Laag-zeer laag	Er is onvoldoende bewijs. RCT's die een effect zagen, waren van lage kwaliteit.

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag