

Multimodale eerstelijnsinterventie om het voorschrijven van tweedekeusantibiotica te verminderen bij vrouwen met een urineweginfecties

Referentie

Schmiemann G, Greser A, Maun A, et al. Effects of a multimodal intervention in primary care to reduce second line antibiotic prescriptions for urinary tract infections in women: parallel, cluster randomised, controlled trial. *BMJ* 2023;383:e076305. DOI: 10.1136/bmj-2023-076305

Duiding

Yasmin Abid, médecin généraliste, CAMG, UCLouvain
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Vermindert een multimodale interventie in de eerste lijn het aantal voorschriften van tweedekeusantibiotica en het totale aantal voorschriften van antibiotica bij vrouwen met een ongecompliceerde urineweginfectie?

Achtergrond

In Minerva bekeken we het probleem van ongecompliceerde lage urineweginfecties bij niet-zwangere vrouwen reeds vanuit verschillende invalshoeken: pijnbestrijding zonder gebruik van antibiotica (1,2), keuze van antibiotica (3,4), verschillende beleidsopties met antibiotica (5,6) en recidiefpreventie (7,8). Ongecompliceerde urineweginfecties bij vrouwen zijn een frequente reden om de huisarts te raadplegen (9). Cystitis bij niet-zwangere vrouwen verloopt vaak zelflimiterend over een periode van 1 tot 2 weken (10). De richtlijnen van WOREL bevelen een symptomatische behandeling en een uitgesteld antibioticumvoorschrift aan bij vrouwen die antibiotica willen vermijden alsook bij vrouwen met milde tot matige symptomen (GRADE 2B) (10). Wanneer een antibioticum wordt voorgeschreven vermelden de aanbevelingen expliciet een eerstekeusantibioticum (11). De in 2020 uitgevoerde REWIND-studie onderzocht het voorschrijfgedrag van artsen voor de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties en toonde aan dat chinolonen nog steeds vaak als eerstekeusantibioticum voorgeschreven worden (17,8%) in België (12) en nog vaker in Duitsland (tussen 38% en 54%) (13). Men exploreerde in de eerste lijn reeds verschillende strategieën om het voorschrijven van antibiotica te verbeteren. Uit een Cochrane systematische review van 2005 bleek dat multidimensionele interventies met educatie gericht naar artsen, patiënten en het brede publiek in verschillende settings en in verschillende vormen het doeltreffendst waren om het ongepast voorschrijven van antibiotica te verminderen (14).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- primair bestond de doelpopulatie uit huisartsen in de zuidelijke en oostelijke regio's van Duitsland: Baden-Württemberg, Beieren, Berlijn, Brandenburg en Thüringen
- privépraktijken werden uitgesloten om redenen van studiefinanciering
- in totaal includeerde men 128 huisartspraktijken met 1 tot 9 artsen tussen september 2019 en december 2022; de kenmerken van de praktijken en de deelnemers waren vergelijkbaar in beide groepen; er was een klein verschil in aantal praktijken per regio, maar geen verschil in aantal patiënten, geslacht, leeftijdsgroep, beroepservaring van de individuele arts of betrokkenheid bij de praktijk.

Onderzoeksopzet

Parallele clustergerandomiseerde studie (15)

- huisartspraktijken waren de primaire eenheid voor randomisatie en analyse; het studieprotocol werd tijdens een zes maanden durende pilootfase aangepast aan de praktijkomstandigheden;

deze pilootfase vond plaats in vijf praktijken van één regio en die niet deelnamen aan de uiteindelijke studie; de aanvaardbaarheid en de haalbaarheid van de interventieprocedures werden kwalitatief beoordeeld in twee andere studies; huisartspraktijken werden willekeurig 1:1 toegewezen aan de interventie- of de controlegroep in blokken met een grootte van vier; de randomisatie werd gecentraliseerd en per regio gestratificeerd

- men identificeerde patiënten met een ongecompliceerde urineweginfectie aan de hand van de gewijzigde Duitse ICD 10-code-2020; gezien de pragmatische aard van de studie steunde men op de klinische diagnose van urineweginfectie door de huisarts
- gevallen van gecompliceerde urineweginfectie (flankpijn, koorts of immunosuppressie) werden uitgesloten
- de multimodale interventie bestaat uit aanbevelingen voor huisartsen en patiënten, het verstrekken van regionale gegevens over antibioticaresistentie, driemaandelijkse feedback over het individuele aandeel voorschriften van eerstekeus- en tweedekeusantibiotica en telefonisch advies om verschillende vragen van klinici te beantwoorden; het protocol voorzag ook een vergelijkende analyse met regionale of supraregionale praktijken en een telefonische follow-up
- deelnemers in de controlegroep kregen geen informatie over de interventie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat:
 - aandeel voorgeschreven tweedekeusantibiotica (= elk ander antibioticum dan trimethoprim, pivmecillinam, nitrofurantoïne, fosfomycine of nitroxoline, die men beschouwt als eerste keus) ten opzichte van alle voorgeschreven antibiotica voor ongecompliceerde urineweginfecties na één jaar
 - absoluut verschil in gemiddeld aandeel tussen de controlegroep en de interventiegroep
- secundaire uitkomstmaat:
 - aandeel van alle voorgeschreven antibiotica voor de behandeling van urineweginfecties na één jaar
 - absoluut verschil in gemiddeld aandeel alle voorgeschreven antibiotica tussen de interventiegroep en de controlegroep
- exploratieve uitkomstmaten: aandeel hoge en lage voorschrijvers, veranderingen in voorschrijfgedrag in de loop van de tijd en factoren die samenhangen met zwakke performantie (gedefinieerd als >10% voorschriften voor tweedekeusantibiotica).

Resultaten

- in totaal werden 10 323 gevallen van urineweginfecties geïdentificeerd over een periode van vijf kwartalen (of 15 maanden) in de 110 huisartsenpraktijken die men includeerde in de finale analyse
- primaire uitkomstmaat:
 - voor de behandeling van urineweginfecties registreerde men vóór de interventie een gemiddeld aandeel voorschriften voor tweedekeusantibiotica ten opzichte van alle antibiotica van 0,27 (standaarddeviatie (SD) 0,29) in de interventiegroep en 0,31 (SD 0,25) in de controlegroep
 - het gemiddeld aandeel tweedekeusantibiotica dat na 12 maanden werd voorgeschreven was 0,19 (standaarddeviatie (SD) 0,20) in de interventiegroep en 0,35 (0,25) in de controlegroep
 - na correctie voor het aandeel vóór de interventie bedroeg het gemiddelde verschil -0,13 met een 95% BI van -0,21 tot -0,06; $p < 0,001$, hetgeen overeenkomt met een relatieve afname van 40% (RR van 0,6 met 95% BI van 0,31 tot 0,89)
- secundaire uitkomstmaat:
 - het gemiddeld aandeel alle antibioticavoorschriften voor de behandeling van urineweginfecties bedroeg na 12 maanden 0,74 (SD 0,22) in de interventiegroep en 0,80 (0,15) in de controlegroep, met een gemiddeld verschil van -0,08 met 95% BI -0,15 tot -0,02; $p < 0,029$

- de verhouding voor gecorrigeerde gemiddelden tussen de interventie- en de controlegroep bedroeg 0,90, met een 95% BI van 0,81 tot 0,98, hetgeen overeenkomt met een relatieve afname van 10%
- wat de complicaties betreft, was er geen verschil tussen de controlegroep en de interventiegroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs concluderen dat de multimodale interventie in Duitse huisartsenpraktijken, bestaande uit het verstrekken van praktijkrichtlijnen, regionale resistentiecijfers en gepersonaliseerde feedback over het aandeel antibioticavoorschriften, huisartsen stimuleerde om de richtlijnen beter op te volgen en minder tweedekeusantibiotica voor te schrijven aan vrouwen met een ongecompliceerde urineweginfectie. Deze multimodale interventie toegepast op grotere schaal zal mogelijk resulteren in een duurzaam positief effect op de antibioticaresistentieprogramma's voor ongecompliceerde urineweginfecties in de eerste lijn.

Financiering van de studie

Deze studie werd gefinancierd door het Innovatiefonds van het Innovatiecomité van de Gemeenschappelijke Federale Commissie in Duitsland. De financiers hadden geen invloed op de opzet van de studie, het verzamelen, analyseren en interpreteren van de gegevens, het schrijven van het rapport of de beslissing om het artikel in te dienen voor publicatie.

Belangenconflicten van de auteurs

Er zijn geen belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze clustergerandomiseerde studie onderzocht de effectiviteit van het ter beschikking stellen van aanbevelingen aan huisartsen en patiënten, en van regionale antibioticaresistentiecijfers en driemaandelijke feedback met betrekking tot het individuele aandeel voorschriften van eerste- en tweedekeusantibiotica. Toegewijde onderzoeksteams rekruteerden de deelnemende praktijken met behulp van registers van aangesloten praktijken, huisartsennetwerken en regionale contacten.

De studie heeft een aantal positieve punten: een pragmatische pilootfase, onderzoek naar de aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventieprocedures geëvalueerd in twee voorafgaande kwalitatieve studies, en gecentraliseerde randomisatie, clusterrandomisatie op praktijkniveau, hetgeen een homogene aanpak binnen een praktijk mogelijk maakt. De feedback over antibioticaresistentie was gebaseerd op urinestalen die wegens dezelfde medische reden waren afgenomen in 136 praktijken in de regio die niet deelnam aan de studie. Dat kwam neer op een totaal van 2 553 urinestalen. Noch de praktijken, noch de onderzoeksteams (één onderzoeker en één onderzoeksverpleegkundige in elke regio) waren op de hoogte van de interventie. Om contaminatiebias zoveel mogelijk te beperken werd geen informatie over de studie gepubliceerd vóór de uiteindelijke gegevensextractie. Alle gegevens werden op praktijkniveau verzameld en elk kwartaal in geaggregeerde vorm doorgestuurd naar de coördinerende studielocatie. Omdat de medische software tussen de praktijken verschilde en niet-gestandaardiseerd was, werden een aantal kwaliteitsprocedures uitgeschreven om de kwaliteit van de verzamelde gegevens te waarborgen.

We moeten opmerken dat het gebrek aan blinding en een aantal andere factoren mogelijk een negatieve invloed hadden op de validiteit van de resultaten. Zo is het mogelijk dat huisartsen die hun voorschrijfgedrag wilden verbeteren, het meest geneigd waren om zich voor deze studie aan te melden. Dat kan tot selectiebias geleid hebben. De auteurs rapporteren ook een rapporterings- en contaminatiebias omdat de interventie- en controlepraktijken zich in dezelfde regio bevonden. Een van de sterke punten van deze studie is het gebruik van gegevens over regionale resistentiecijfers als onderdeel van de multimodale interventie. Dat is een nieuwe aanpak in interventiestudies om het voorschrijfgedrag voor urineweginfecties te verbeteren. Er werden sensitiviteitsanalyses uitgevoerd die de robuustheid van de primaire resultaten bevestigden. Opvallend is ook de hoge studiepower

van 86%, aanvankelijk berekend op 90%, en dit ondanks de terugtrekking van 10 huisartsenpraktijken uit de studie vanwege de werkdruk ten tijde van de SARS-COV2-pandemie.

Beoordeling van de resultaten

De eerstelijnszorg bewustmaken van de noodzaak om antibiotica rationeel voor te schrijven is van groot belang in België, maar ook op Europees niveau. In 2023 riep het ‘Pharmacovigilance Risk Assessment Committee’ (PRAC) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) op om het voorschrijven van chinolonen te verminderen (16). De resultaten van de hier geduide studie lijken relevant op bredere Europese schaal met een voorschrijfpercentage van chinolonen voor urineweginfecties variërend van 3% in Zweden tot 22% in België (17). Nochtans ziet men in België een aanzienlijke vermindering van de voorschriften voor chinolonen als gevolg van de in 2021 gewijzigde terugbetalingscriteria (18). In Europa bevelen ziektespecifieke kwaliteitsindicatoren een voorschrijfpercentage aan van minder dan 5% voor chinolonen bij volwassen patiënten met urineweginfecties (19). In deze studie werd deze drempel in de interventiegroep bijna bereikt (6%). We moeten toegeven dat de hier onderzochte multimodale interventie complex is om dergelijke percentage te bereiken. De interventie vereist immers de medewerking van heel wat actoren (gekwalficeerde senior-onderzoekers die telefonisch beschikbaar zijn om de vragen van huisartsen te beantwoorden, onderzoekers, verpleegkundigen, een specifiek opgeleide praktijkassistent in elke praktijk) en materiaal (patiëntenfolders in 5 talen, korte pocketfiches met de aanbevelingen, een regelmatig bijgewerkte website). De deelname van regionale laboratoria was eveneens belangrijk. Het is wel bemoedigend om te zien dat een gepersonaliseerde en welwillende opvolging, met duidelijke feedback en suggesties voor veranderingen in de voorschrijfgewoonten, positieve resultaten heeft opgeleverd. De interventie bleek ook doeltreffender te zijn in praktijken met een hoog percentage voorschriften voor tweedekesantibiotica. Anderzijds moeten we ook de bedenking maken dat men in de strijd tegen antibioticaresistentie evengoed strenge beperkingen zou kunnen invoeren voor een nieuw antibioticum dat op de markt komt, in plaats van te trachten slechte gewoonten van klinici met een complexe interventie te corrigeren.

Een in 2019 gepubliceerd KCE-rapport (20) doet een aantal voorstellen voor een doeltreffender gebruik van antibiotica in België, zoals: lokale antibioticastewardship-teams inzetten in de ambulante sector, een betere professionele opleiding in het verantwoord voorschrijven en gebruik van antibiotica en het opzetten van initiatieven die gericht zijn op de psychologische, sociale en institutionele factoren van gedragsverandering, een betere naleving van de praktijkrichtlijnen inzake voorschrijven, structurele maatregelen om het verantwoord voorschrijven en gebruik van antibiotica te bevorderen (zoals het verplicht gebruik van het systeem voor e-voorschrift).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Volgens WOREL zal een antibioticum voorgeschreven voor een ongecompliceerde urineweginfectie bij vrouwen de klachten vlugger doen verdwijnen en de kans op terugkeren van de symptomen verkleinen (GRADE 1B) (10). Bij mild tot matig ernstige symptomen kan men, in overleg met de patiënte en na grondige uitleg, opteren om af te wachten, al dan niet mits het meegeven van een uitgesteld voorschrift voor een antimicrobieel middel (GRADE 2B) (11). De eerste keuze blijft nitrofurantoïne oraal 300 mg per dag in 3 giften gedurende 5 dagen, en als alternatief fosfomycine oraal 3 g in een gift (10).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde RCT toont aan dat een multimodale interventie bestaande uit het verstrekken van aanbevelingen uit klinische praktijkrichtlijnen en van regionale resistentiecijfers alsook van gepersonaliseerde feedback over het aandeel antibioticavoorschriften, huisartsen aanzet om de aanbevelingen voor goede praktijkvoering beter na te leven en 40% minder tweedekesantibiotica voor te schrijven bij niet-zwangere vrouwen met een ongecompliceerde urineweginfectie. Het gebruik van regionale resistentiecijfers als onderdeel van de interventie is nieuw en moet extra benadrukt worden.

Referenties zie website