

worden geëxposeerd. De Farmaceutische Industrie zal een doorlopende voorstelling bieden van gesonoriseerde dia-reeksen onder de titel: „Vertrouwen in specialités”.

De Commissie Praktijkvoering zal een bescheiden expositie verzorgen van datgene, dat door de Commissie in de loop der jaren na intensieve studie naar voren is gebracht. Onder meer zal men de

door haar ontworpen onderzoekbank kunnen bewonderen.

De Congrescommissie hoopt met deze programma's enthousiasme te kunnen wekken voor het congres en daarop vele leden en aanstaande leden met hun echtgenote en assistente(s) te mogen begroeten.

A. Vrij,  
voorzitter Congrescommissie

## Diagnostiek van urineweginfecties\*

DOOR DR. M. J. VAN TROMMEL, HUISARTS TE HOOGEZAND

*Inleiding.* De redactie van dit tijdschrift heeft reeds ruime aandacht aan het onderwerp infectie der urinewegen geschonken. Dat thans wederom een artikel hierover verschijnt is onzes inziens toch gerechtvaardigd, aangezien de resultaten van ons onderzoek mogelijk kunnen bijdragen tot een andere werkwijze dan tot nu toe veelal gebruikelijk is bij het diagnostiseren van urineweginfecties in de huisartspraktijk.

Het is bekend dat voor de diagnostiek van een urineweginfectie door de huisarts vrijwel uitsluitend wordt gebruik gemaakt van het microscopische onderzoek van een ongekleurd urinesediment. Uit een enquête in 1968 gehouden door de Interne Kliniek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen onder huisartsen in de drie noordelijke provincies bleek, dat slechts een gering aantal artsen de diagnose stelde op het met methyleen-blauw gekleurde sediment, op het volgens Gram gekleurde sediment of op de uitkomst van de urinekweek.

Het zoeken naar andere onderzoeksmethoden dan het microscopische onderzoek en de urinekweek, is reeds het onderwerp geweest van vele studies. De thans op dit gebied ontwikkelde mogelijkheden hebben allen gemeen dat zij berusten op een enzymreactie, waarbij gebruik wordt gemaakt van in de bacteriën aanwezige enzymen. Als voorbeeld hiervan noemen wij de Griess-test, de catalase-test, de trifenyltetrazoliumchloride-test (T.T.C.-test) en de bepaling van het glucosegehalte van de urine. De uitvoering van deze bepalingen werd eerder beschreven (*Van Trommel*).

Evenals bij de andere urine-onderzoekingen heeft men voor de diagnostiek van urineweginfecties getracht teststrookjes te ontwikkelen, zodat men op grond van een kleuromslag een infectie kan diagnostiseren.

De BM-test Nitriet reageerstrookjes\*\* berusten op

\* Dit onderzoek kwam tot stand in samenwerking met de Kliniek voor Inwendige Geneeskunde (Hoofd: Prof. Dr. E. Mandema) van de Rijksuniversiteit te Groningen.

\*\* Firma C. F. Boehringer & Soehne (Nederland) n.v., Amsterdam.

*Samenvatting.* De resultaten van vijf onderzoeksmethoden voor het diagnostiseren van een urineweginfectie werden vergeleken met de uitkomst van de kwantitatieve urinekweek. De resultaten verkregen met het volgens Gram gekleurde en het met methyleen-blauw gekleurde sediment bleken zeer betrouwbaar te zijn, daar slechts vijf procent fout-negatieve uitkomsten werden gevonden. Aan de methyleen-blauw kleuring wordt als diagnosticum voor urineweginfecties in de huisartspraktijk door de schrijver de voorkeur gegeven.

het principe van de nitrietreactie, beschreven door Griess. De nitrietreactie werd door een aantal onderzoekers getest bij zwangere vrouwen. Zij vergeleken de hiermede verkregen resultaten met de uitkomsten van de kwantitatieve urinekweek. Zij vonden een aantal fout-negatieve uitkomsten variërend van 20 tot 65 procent (*Van Trommel*). *Luger* (1969) vergeleek de uitkomst van de BM-test Nitriet reageerstrookjes met de uitslag van het ongekleurde urinesediment. Hoewel deze proefopzet een veel minder betrouwbare beoordeling toelaat dan vergelijking met de uitkomst van de urinekweek, kwam *Luger* tot 42 procent fout-negatieve resultaten bij manifeste urineweginfecties en 13 procent fout-negatieve bepalingen bij asymptomatische urineweginfecties.

Over de bepaling van het glucosegehalte van de urine in verband met het vaststellen van een urineweginfectie, is nog te weinig bekend (*Scherstén en Fritz; Scherstén en medewerkers*). Voorlopige resultaten met teststrookjes volgens dit principe wetten het vermoeden dat deze methode een waardevolle aanwinst kan zijn bij het opsporen van patiënten met asymptomatische urineweginfecties. Ook deze methode is echter niet geschikt voor het aantonen van een acute urineweginfectie, aangezien aan een aantal voorwaarden moet worden voldaan, alvorens deze methode kan worden toegepast: de patiënt moet nuchter zijn, terwijl slechts urine kan

worden onderzocht die vier tot zes uur in de blaas is verzameld geweest. De bacteriën dienen namelijk voldoende lang met de urine in contact te zijn geweest om de aanwezige hoeveelheid glucose om te zetten, terwijl de hoeveelheid glucose zo gering moet zijn dat, na omzetting door de bacteriën, minder dan 3 mg procent glucose in de urine aanwezig is.

De trifenylnitrofurantoin-test (T.T.C.-test, Uroscreen-test\*) die door *Simmons en Williams* is ontwikkeld, berust op het principe dat aëroob groeiende bacteriën in staat zijn het kleurloze 2,3,5-trifenylnitrofurantoin te reduceren tot het onoplosbare rode trifenylnitrofurantoin.

De uitkomst van de T.T.C.-bepaling werd door een groot aantal onderzoekers vergeleken met het resultaat van de kwantitatieve urinekweek. De resultaten van enkele van hen worden vermeld, waarbij de percentages fout-negatieve uitkomsten tussen haakjes zijn geplaatst: *Bulger en Kirby* (25), *Kincaid-Smith en medewerkers* (14), *Hinton en Van der Hoeven* (30), *Neter* (33 tot 41), *Widholm en Rautalinko* (34), *Wear Jr.* (6), *Parker en medewerkers* (31).

Een aantal onderzoeksmethoden werd door ons aan een nadere analyse onderworpen teneinde een uitspraak te kunnen doen over de bruikbaarheid ervan voor de huisarts.

*Methoden.* Gedurende 1967 werd in onze praktijk een onderzoek verricht naar het vóórkomen van urineweginfecties bij vrouwen tussen 15 en 65 jaar. 1 001 van de 1 173 vrouwen (85 procent) werden onderzocht. De vrouwen kregen mondelinge instructies omtrent de peri-urethrale reiniging. Hiertoe kregen zij een plastic zakje uitgereikt met twee watten, gedrenkt in een chloorhexidine oplossing 1 op 1 000. Hun werd verzocht de labia majora te spreiden, vervolgens met de watten het peri-urethrale gebied te reinigen en tenslotte de urine op te vangen in een steriel receptaculum.

Terstond na het in ontvangst nemen van het urinemonster werd een aantal onderzoeken verricht onder andere:

- 1 Trifenylnitrofurantoin-test (T.T.C.).
- 2 Ongekleurd sediment.
- 3 Sediment volgens Gram gekleurd.
- 4 Sediment met methyleen-blauw gekleurd.
- 5 Ongecentrifugeerde urine volgens Gram gekleurd.

Hierna werd het monster in een koelkast geplaatst (4 graden Celsius). Wanneer bij het microscopische onderzoek meer dan vijf leukocyten of bacteriën per gezichtsveld werden gevonden of wanneer de T.T.C.-test positief was, werd het urinemonster naar het Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid te Groningen\*\* vervoerd voor het uitvoeren van een kwantitatieve urinekweek. Aan-

gezien de urinemonsters tevoren waren gekoeld en het transport ongeveer een half uur in beslag nam, konden geen belangrijke veranderingen in het aantal bacteriën optreden. Van urineweginfectie werd gesproken wanneer de urine meer dan 100 000 bacteriën per ml bevatte.

*T.T.C.-bepaling.* Twee ml urine werden aan gebufferd trifenylnitrofurantoin in poedervorm toegevoegd. De hoeveelheid T.T.C. was reeds in glazen buisjes voorzien van een maatstreep, afgevoerd. Het buisje bevatte 2 ml wanneer het tot de maatstreep was gevuld. Door goed schudden werd het poeder opgelost. Hierna werd de urine gedurende vier uur geïncubeerd bij 37 graden Celsius. Het resultaat werd positief genoemd wanneer zich een rose tot rode neerslag had gevormd.

*Ongekleurd sediment.* Tien ml urine werden gedurende vijf minuten gecentrifugeerd bij 4 000 omwentelingen per minuut (relatieve centrifugale kracht is gelijk aan 1 610 G). Vervolgens werden ongeveer negen ml van de bovenstaande urine afgegoten en werd het sediment opgeschud in de resterende hoeveelheid urine. Door middel van een gestandaardiseerd entoog (0,001 ml) werden drie druppels urine op een object glas gedeponneerd en afgedekt met een dekglasje. De objectglasjes waren tevoren ontvet door wassen in een water en zeepoplossing.

Het preparaat werd onder het microscoop onderzocht (objectief: veertigmaal vergroting). Wanneer zich in het preparaat meer dan vijf leukocyten per gezichtsveld bevonden, werd de uitslag positief genoemd. Aangezien in het ongekleurde dekglaspreparaat geen betrouwbare indruk kan worden verkregen van het aantal bacteriën, hebben wij de aanwezigheid van bacteriën niet betrokken in de beoordeling van deze preparaten (*Lubsen, Luger* 1967). Wanneer zich in dit preparaat of in een der gekleurde preparaten meer dan één plaveiselepiheelcel per gezichtsveld bevond, kreeg de desbetreffende vrouw een oproep voor een tweede onderzoek. Bij dit tweede onderzoek werd de peri-urethrale reiniging door onszelf uitgevoerd, nadat de vrouw in steensnedeligging was gebracht.

*Sediment en ongecentrifugeerde urine volgens Gram gekleurd.* In aansluiting aan het vervaardigen van het ongekleurde sediment, werd op een objectglasje één entoog urine gebracht, alsook één entoog ongecentrifugeerde urine op een derde objectglas. Deze preparaten werden gedroogd en daarna gedurende twee minuten gefixeerd in 70 procent alcohol. Hierna werden zij wederom gedroogd en volgens Gram gekleurd. De preparaten werden positief genoemd wanneer meer dan vijf bacteriën of meer dan vijf leukocyten per gezichtsveld werden gevonden (objectief: honderdmaal vergroting).

*Sediment met methyleen-blauw gekleurd.* Ten-

\* Firma Pfizer, Nederland n.v.

\*\* Hoofd: Dr. R. K. Koopmans.

slotte werd één entoo urine gedroogd en gefixeerd zoals hiervoor is beschreven bij de kleuring volgens Gram; vervolgens werd dit preparaat met methyleen-blauw gekleurd. Bij de beoordeling werden dezelfde criteria gehanteerd die bij de kleuring volgens Gram werden vermeld.

*Onderzoek.* Urinemonsters, waarvan de uitslag van één of van meer dan één van de genoemde onderzoekmethoden positief was, werden zoals reeds is beschreven, ingestuurd voor het verrichten van een kwantitatieve urinekweek. De vijf onderzoekmethoden tezamen brachten 63 patiënten met een bacteriurie aan het licht.

Wij kunnen nu, door vergelijking met de uitslag van de daarbij behorende urinekweek van elke onderzoekmethode afzonderlijk nagaan, bij welk aantal van de 63 patiënten met bacteriurie de desbetreffende methode heeft gefaald. Dit levert derhalve een percentage fout-negatieve bepalingen op bij deze 63 patiënten met een bacteriurie. Evenzo kunnen wij het aantal fout-positieve uitkomsten bepalen. Zouden wij alle onderzochte urinemonsters van de 1 001 vrouwen hebben gekweekt, dan bestaat de mogelijkheid dat een aantal gevallen van bacteriurie zou zijn gevonden, dat thans aan onze aandacht is ontgaan. Dit aantal zou het thans gevonden percentage fout-positieve alsook het aantal fout-negatieve bepalingen hebben vergroot, zodat wij mogen stellen dat de door ons gevonden uitkomsten een gunstiger beoordeling van elke onderzoekmethode toelaten, dan het geval zou zijn geweest wanneer van alle monsters een urinekweek zou zijn ingezet.

Bij de waardering van de verschillende onderzoekmethoden is vooral het aantal fout-negatieve uitkomsten van belang, aangezien hierbij bacteriurie niet wordt herkend. Wij hebben de uitkomsten van elke onderzoekmethode vergeleken met de daarbij behorende uitslag van de urinekweek (tabel 1).

Tabel 1. Vergelijking van de percentages fout-negatieve en fout-positieve bepalingen van vijf onderzoekmethoden, toegepast in de epidemiologische groep (63 vrouwen).

Onderzoekmethode	Percentage fout-negatief	Percentage fout-positief
T.T.C.-test . . . . .	48	1
Ongekleurd sediment . . . . .	92	0
Sediment Gram . . . . .	5	4
Sediment methyleen-blauw . . . . .	5	3
Ongecentrifugeerde Gram . . . . .	26	1

Gedurende de onderzoekperiode hebben wij eveneens gegevens verzameld van een kleine groep van 22 vrouwen tussen 15 en 65 jaar, die ons consulteerden wegens een acute symptomatische urineweginfectie (dysurie, pollakisurie en meer dan

100 000 bacteriën per ml urine). De gevonden percentages fout-positieve en fout-negatieve uitkomsten van deze klinische groep zijn in tabel 2 vermeld.

Tabel 2. Vergelijking van de percentages fout-negatieve en fout-positieve bepalingen van vijf onderzoekmethoden, toegepast in de klinische groep (22 vrouwen).

Onderzoekmethode	Percentage fout-negatief	Percentage fout-positief
T.T.C.-test . . . . .	53	0
Ongekleurd sediment . . . . .	38	0
Sediment Gram . . . . .	0	5
Sediment methyleen-blauw . . . . .	5	9
Ongecentrifugeerde Gram . . . . .	40	0

*Beschouwingen.* Uit tabel 1 en 2 blijkt dat de uitkomsten van het sediment volgens Gram en van het sediment met methyleen-blauw gekleurd, veel betrouwbaarder zijn dan de uitkomsten van de overige door ons beproefde onderzoekmethoden: in de epidemiologische groep werden immers slechts vijf procent fout-negatieve uitkomsten voor de eerstgenoemde onderzoekmethoden genoteerd.

Het aantal fout-negatieve bepalingen van het ongekleurde sediment in de epidemiologische groep (92 procent) verschilt statistisch significant van het overeenkomstige percentage in de klinische groep (38 procent) ( $x^2 = 23,3$ ;  $p < 0,001$ ). Doch ook in de klinische groep was het resultaat van deze onderzoekmethode zodanig, dat deze bepaling zelfs in de acute fase van een urineweginfectie als diagnosticum onvoldoende informatie opleverde. Dat het ongekleurde sediment in de klinische groep minder vaak heeft gefaald dan in de epidemiologische groep, hangt samen met het feit dat de acute fase van een urineweginfectie vaker gepaard gaat met pyurie dan de asymptomatische fase van een dergelijke infectie. Wanneer het urinesediment wel bacteriën doch vrijwel geen leukocyten bevat, is de kans groot dat de infectie in het gekleurde preparaat wel, doch in het ongekleurde preparaat niet wordt herkend.

Ook uit andere studies is gebleken dat onderzoek van het ongekleurde sediment een onvoldoend betrouwbaar criterium is voor het vaststellen van een urineweginfectie (Kass; Kaitz en Williams; Turck en medewerkers; Bulger en Kirby; McGeachy en Kennedy; Gadeholt; Riley; Williams en medewerkers; Wear Jr).

Voor de diagnostiek van een urineweginfectie in de huisartspraktijk geven wij de voorkeur aan de methyleen-blauw kleuring boven de kleuring volgens Gram. Met beide methoden bleek op betrouwbare wijze een infectie te kunnen worden aangetoond. De kleuring volgens Gram is echter iets bewerklijker; verder is deze kleurstof korter

houdbaar dan de methyleen-blauw kleurstof. Het voordeel van de kleuring volgens Gram ligt weliswaar in het feit dat men kan differentiëren tussen grampositieve en gramnegatieve micro-organismen, doch dit onderscheid is voor de huisarts van ondergeschikt belang, aangezien vrijwel elke urineweginfectie in de huisartspraktijk wordt veroorzaakt door gramnegatieve staven of grampositieve kokken. Het vinden van grampositieve staven, bijvoorbeeld Lactobacilli, kan duiden op verontreiniging van de urine met bacteriën uit het peri-urethrale gebied. Uit het met methyleen-blauw gekleurde preparaat kan men deze informatie niet verkrijgen, zodat men zou kunnen concluderen dat de gevonden staafvormige Lactobacilli pathogene micro-organismen zijn. Wanneer men echter met verontreiniging heeft te maken, zal men tevens polygonale epitheelcellen aantreffen, afkomstig uit dit gebied. Wij zijn derhalve van mening dat het met methyleen-blauw gekleurde urinesediment van een niet-verontreinigd urinemonster – dat wil zeggen van „gewassen urine” – voldoende informatie geeft over het bestaan van een infectie. Wanneer bij dit onderzoek geen bacteriurie wordt aangetoond, zal ook de urinekweek meestal steriel zijn.

Zoals uit *tabel 1* blijkt, vonden wij in ons epidemiologische onderzoek 48 procent fout-negatieve uitkomsten van de T.T.C.-test bij 63 patiënten met een urineweginfectie. Wij zijn van mening dat deze methode niet geschikt is voor de diagnostiek van acute urineweginfecties. Onzes inziens leent deze test zich evenmin voor het screenen van grote aantallen patiënten teneinde sluimerende infecties te kunnen opsporen.

Resumerend zijn wij van mening dat als meest geëigend hulpmiddel voor de diagnostiek van een urineweginfectie in de huisartspraktijk in eerste instantie het onderzoek van het met methyleen-blauw gekleurde urinesediment in aanmerking komt. Een goede peri-urethrale reiniging is hierbij een vereiste. Ook als screeningsmethode verdient dit onderzoek onzes inziens de voorkeur boven andere beproefde bepalingen. Een screeningsmethode

dient echter behalve betrouwbaar, tevens snel en eenvoudig uitvoerbaar te zijn. Indien men op betrouwbare wijze van teststrookjes zou kunnen gebruik maken, kan men een veel ruimere toepassing verwachten dan thans mogelijk is. Uit dien hoofde wachten wij met belangstelling het moment af waarop aan deze wensen beter kan worden voldaan dan thans binnen ons bereik ligt.

*Summary.* Five diagnostic methods in detecting a urinary tract infection have been compared with the result of a quantitative urine culture. The methylene blue stained and the Gram stained smear of centrifugated urine seemed to be preferable to the other investigated methods, while in general practice methylene blue staining will do.

- Bulger, R. J. en W. M. M. Kirby (1963) Arch. intern. Med. 112, 742.  
 Gadeholt, H. (1964) Brit. Med. J. I, 1547.  
 Hinton, N. A. en E. van der Hoeven (1965) Canad. med. Ass. J. 93, 639.  
 Kaitz, A. L. en E. J. Williams (1960) New. Eng. J. Med. 262, 425.  
 Kass, E. H. (1956) Trans. A. Amer. Phycns. 69, 56.  
 Kincaid-Smith, P., M. Bullen, U. Tussel, J. Mills en N. Huston (1964) Lancet II, 61.  
 Lubsen, N. (1962) Ned. T. Geneesk. 106; 889, 940, 987.  
 Luger, G. W. Urineweginfecties in de algemene praktijk. Academisch Proefschrift, Uitg. Kon. Drukkerij G. J. Thieme n.v., Nijmegen, 1967.  
 Luger, G. W. (1969) huisarts en wetenschap 12, 53.  
 McGeachie, J. en A. C. Kennedy (1963) J. clin. Path. 16, 32.  
 Neter, E. (1965) J. Amer. med. Ass 192, 769.  
 Parker, R. H., N. M. Nord, G. F. Crogf en P. D. Hoeprieh (1966) Amer. J. med. Sci. 251, 260.  
 Riley, H. D. (1964) Pediat. Clinic. N. Amer. II, 731.  
 Scherstén, B. en H. Fritz (1967) J. Amer. med. Ass. 201, 949.  
 Scherstén, B., A. Dahlqvist, H. Fritz, L. Köhler en L. Westlund (1968) J. Amer. med. Ass. 204, 205.  
 Simmons, N. A. en J. D. Williams (1962) Lancet I, 1377.  
 Trommel, M. J. van, Huisarts en urineweginfectie. Academisch Proefschrift, Uitg. Wolters-Noordhoff n.v., Groningen, 1968.  
 Turck, M., A. A. Browder, R. I. Lindemeyer, N. K. Brown, K. A. Anderson en R. G. Petersdorf (1962) New Eng. J. Med. 267, 999.  
 Wear jr., J. B. (1966) J. Urol. 96, 808.  
 Widholm, O. en T. Rautalinko (1966) Gynaecologia 162, 88.  
 Williams, J. D., D. A. Leigh en E. I. Rosser (1965) J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 72, 327.