

surgery and orthopaedics; the interest in urology waned in comparison with other subjects, probably due to a more or less practice-oriented presentation.

The importance of actual practice came into its own in particular in oral surgery, bacteriology and neurosurgery, whereas pharmacology, psychiatry and urology were less favourably assessed in this respect.

As a result of the course, general practitioners are less in agreement about interests and usefulness in actual practice than before. In this respect the course evidently facilitates a more differentiated evaluation. Given 54 „knowledge” questions, participants scored 59 per cent correct answers initially, while the percentage at the end of the course was 83 and six months

later, 75. The gain made has a 66 per cent chance to persist longer than six months. Since the available knowledge with regard to a number of questions was underestimated, it is advisable to inform speakers in some manner of the knowledge already available. The yes/no question technique used in this study would seem to be a suitable method for this purpose.

## De diagnostiek van urineweginfecties in de huisartspraktijk\*

DOOR E. VAN DER DOES, H. J. HAAG EN DR. M. J. VAN TROMMEL, HUISARTSEN TE ROTTERDAM\*\*

### INLEIDING

Manifeste urineweginfecties komen bij ongeveer 1 procent van de bevolking voor (Luger 1,4%, Mond 0,83%); asymptomatische infecties worden, afhankelijk van leeftijd en geslacht bij 0-20 procent van de bevolking geconstateerd. Het is daarom voor de huisarts van belang over een betrouwbaar en liefst eenvoudig diagnosticum te kunnen beschikken, waardoor hij een goede therapie kan instellen en het resultaat van die therapie kan beoordelen. Urineweginfecties zijn vaak blijvend of keren herhaaldelijk terug en kunnen zo tot een chronische ziekte met min of meer ernstige afwijkingen leiden.

Over de diagnostiek van urineweginfecties is de laatste jaren veel geschreven, waaruit blijkt dat de ideale methode hiervoor nog niet is gevonden.

In de huisartspraktijk wordt de diagnose: urineweginfectie, in het algemeen gesteld op de anamnese en het onderzoek van het urinesediment waarbij met name wordt gelet op de aanwezigheid van leukocyten, erythrocyten en bacteriën. Uit diverse onderzoeken is gebleken dat het bestaan van een leukocyturie geen goed criterium is voor een urineweginfectie, dat

\* Afdeling huisartsgeneeskunde, Erasmus Universiteit Rotterdam.

\*\* Hierbij betuigen wij onze dank aan Mejuffrouw Y. Vink, doktersassistente van de faculteitsgroepspraktijk en de analisten van het bacteriologisch laboratorium van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt (hoofd Prof. Dr. M. F. Michel) voor hun hulp bij het uitvoeren van dit onderzoek.

een bacteriurie een meer betrouwbaar criterium is, dat het ongekleurde sediment onvoldoende betrouwbare informatie geeft over het bestaan van een bacteriurie en dat daarom voor de diagnostiek van urineweginfecties het gekleurde sediment de voorkeur verdient. Het kleuren van het urine-sediment heeft echter het nadeel dat het preparaat moet worden gefixeerd. Wanneer men dit niet doet wordt de kleurstof door de diverse bestanddelen (vooral de bacteriën) slecht opgenomen; wordt het preparaat wel gefixeerd, hetzij met alcohol 70 procent, hetzij door verhitting, dan gaan de celwanden van de diverse elementen kapot, waardoor deze de kleurstof kunnen opnemen. Hierdoor kan men de bacteriën in het gekleurde preparaat goed zien, maar er wordt een aantal erythrocyten en leukocyten totaal vernietigd, zodat men geen juist beeld krijgt over hun aantal.

In het hier beschreven onderzoek is getracht een kleurmethode voor het beoordelen van het urinesediment te vinden die voldoet aan de volgende voorwaarden:

de kleuring moet eenvoudig en snel uit zijn te voeren;

de kleurstof moet goed houdbaar zijn ( $1/2$ -1 jaar);

de diverse vormelementen moeten na kleuring goed van elkaar zijn te onderscheiden, zodat het preparaat gemakkelijk en goed is te beoordelen.

Bovendien wordt deze methode om een urineweginfectie aan te tonen wat betreft gevoeligheid\* en specificiteit\*\* vergeleken met kweekmethoden.

Samenvatting. Een onderzoek naar de betrouwbaarheid van enige methoden voor de diagnostiek van urineweginfecties wordt beschreven. De uitkomsten van het sedimentonderzoek, ongekleurd, gekleurd met methyleenblauw en gekleurd met alciaanblauw (methode van Bollens) en enkele kweekmethoden (kwantitatieve urinekweek op McConkey agar en uricult) worden vergeleken. Het sedimentonderzoek blijkt een onvoldoende betrouwbaar diagnosticum te zijn: 20 procent vals negatieve en 30 procent vals positieve uitkomsten. De uricult blijkt een zeer betrouwbare en voor de huisarts zeer bruikbare methode.

teit\*\* vergeleken met kweekmethoden.

### MATERIAAL EN METHODEN

Als kleurmethode werden de methyleenblauw-kleuring en de zogenaamde alciaanblauw-kleuring\*\*\*

\* De sensitiviteit of gevoeligheid van een methode van onderzoek geeft de mate van zekerheid aan waarmee een positieve uitslag wordt verkregen bij een persoon die voor het onderzochte kenmerk positief is.

\*\* De specificiteit van een methode van onderzoek geeft de mate van zekerheid aan waarmee een negatieve uitslag wordt verkregen bij een persoon die voor het onderzochte kenmerk negatief is.

\*\*\* Samenstelling van de alciaanblauw-kleurstof:  
alciaanblauw 250 mg  
kristalviolet 25 mg  
gebufferd water (pH = 6,8) tot 70 mg  
Gebufferd water pH 6,8:  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  370 mg, 0,2N NaOH 6.43 ml, aq.dest.tot 1000 ml.

gebruikt. Deze laatste is een door Bollens en Michielsen ontwikkelde kleurmethode die wel de voordelen van een kleuring maar niet de nadelen van het fixeren zou hebben.

Men hanteert hierbij de volgende procedure: na het centrifugeren wordt de urine afgegoten, het sediment goed geschud en enkele druppels kleurstof toegevoegd. Hier wordt een druppel sediment op een objectglaasje gebracht en afgedekt met een dekglasje. Het preparaat wordt nu gedurende twee minuten op een verwarmingsplaatje ( $70^{\circ}$ ) verwarmd of zachtjes door de vlam gehaald. Door dit voorzichtig fixeren door warmte blijven aanzienlijk meer cellulaire bestanddelen behouden dan na het fixeren met alcohol. Een tweede voordeel is, dat de bestanddelen door een verschillende kleuring duidelijk van elkaar zijn te onderscheiden. Zo is bijvoorbeeld een hyaliene cylinder lichtblauw, terwijl een leukocyt een roze protoplasma met een blauwe kern heeft en een erytrocyt roze tot violet is gekleurd.

Als kweekmethoden werden de kwantitatieve urinekweek (uitgevoerd door het bacteriologisch laboratorium van het Akademisch Ziekenhuis Dijkzigt) en de uricult-methode gebruikt.

De uricult is een objectglaasje dat aan twee kanten is voorzien van een dun laagje vaste voedingsbodem; dit wordt in contact gebracht met urine, door het erin te dopen, enkele druppels erop te laten vallen of zelfs door het in de urinestraal te houden. Daarna wordt het 24 uur geïncubeerd, liefst bij  $37^{\circ}$  C, maar ook bij kamertemperatuur (bij voorkeur op een warme plaats, bijvoorbeeld boven een radiator) krijgt men goede resultaten, al moet men soms iets langer wachten (36-48 uur). Met behulp van een bijbehorende kaart kan men uit het aantal kolonies dat er op is gegroeid, het aantal bacteriën schatten dat in de urine aanwezig was. Wanneer er meer dan  $10^5$  bacteriën per ml in de urine voorkomen, kan men met grote zekerheid zeggen dat men met een bacteriurie te doen heeft, komen er minder dan  $10^4$  bacteriën

per ml voor dan is er zeer waarschijnlijk geen bacteriurie, maar heeft men te doen met contaminatie. Vindt men, hetgeen zelden voorkomt, een aantal bacteriën dat ligt tussen de  $10^4$  en  $10^5$  per ml dan is de uitslag dubieus en dient het onderzoek te worden herhaald. Wanneer men de twee verschillende voedingsbodems vergelijkt, krijgt men bovendien een indruk van de soort bacterie waarmee men te doen heeft. Aan de ene kant (McConkey voedingsbodem) groeien namelijk alleen gramnegatieve bacteriën die in het algemeen de verwekkers van urineweginfecties zijn; aan de andere kant (Cled voedingsbodem) groeien zowel de gramnegatieve als de grampositieve en deze laatsten zijn in het algemeen afkomstig van huid en slijmvliezen en wijzen derhalve meestal op contaminatie.

Uit diverse onderzoeken blijkt de gevoeligheid van de uricult ten opzichte van de kweek 95-100 procent te zijn bij een specificiteit die eveneens boven de 95 procent ligt. Bovendien is deze uricult-methode snel en eenvoudig uit te voeren en af te lezen en men kan, zo nodig, het glaasje in het bijbehorende kokertje opsturen naar een laboratorium ter determinering van de bacteriestam en ter bepaling van het gevoeligheidsspectrum. Men kan het ook in de koelkast bewaren en eventueel op een later tijdstip versturen. Men moet echter altijd wachten op de uitslag en bij incubatie bij kamertemperatuur is dat soms zelfs 48 uur.

Wat betreft het onderzoek naar bacteriën moet men een gewassen „mid-stream“-portie urine onderzoeken die niet langer dan een uur buiten de koelkast is bewaard, aangezien anders de aanwezige contaminanten zich hebben kunnen vermenvuldigen en men fout-positieve uitslagen kan krijgen.

## RESULTATEN

Bij de eerste serie van honderd urinemonsters — afkomstig van patiënten die verdacht werden van een urineweginfectie — werd een vergelij-

king getrokken tussen de methyleenblauw-kleuring, de alciaanblauw-kleuring en de kwantitatieve urinekweek. Bij de tweede serie van honderd urinemonsters — hierbij was ook urine van patiënten bij wie om andere redenen de urine werd nagekeken — werd een vergelijking getrokken tussen het ongekleurde sediment, de alciaanblauwkleuring na fixeren door warmte en de uricult. Door het feit dat bij de tweede serie ook urine was van patiënten bij wie om andere redenen de urine werd nagekeken, was het aantal positieve kweken uit de eerste serie veel hoger (65) dan uit de tweede serie (15).

Bij het microscopisch onderzoek werd een preparaat positief genoemd wanneer per gezichtsveld vijf of meer bacteriën aanwezig waren, dan wel vijf of meer erythrocyten of leukocyten aanwezig waren. Het met methyleenblauw gekleurde preparaat werd onderzocht bij duizendmaal vergroting. Het alciaanblauw-preparaat bij vierhonderd maal vergroting.

1. *Eerste serie van 100 urinemonsters.* Van deze urinemonsters vertoonden er 65 een bacteriegroei van  $10^5$  of meer bacteriën per ml urine.

Ondanks de verschillende vergrotingen die bij het microscopisch onderzoek werden gebruikt, bleek er geen aanzienlijk verschil in beoordeling tussen de twee kleuringsmethoden. Fout-positief waren 4 (6%) respectievelijk 7 (10%) op de 65. Fout-negatief 4 (11%) respectievelijk 7 (20%) op de 35 (tabel 1).

2. *Tweede serie van 100 urinemonsters.* Van deze urinemonsters vertoonden er 15 een bacteriegroei van  $10^5$  of meer bacteriën per ml urine (tabellen 2 en 3).

## BESCHOUWING

Uit deze resultaten zijn de volgende conclusies te trekken:

— noch het gekleurde noch het ongekleurde preparaat is voldoende betrouwbaar voor het stellen van de diagnose: urineweginfectie. In

het gunstigste geval, wanneer men het voorkomen van meer dan vijf leukocyten of meer dan vijf bacteriën per gezichtsveld als criterium

neemt, vindt men wat betreft deze methode ten opzichte van de uricult een gevoeligheid van 73-80 procent bij een specificiteit van

Tabel 1. Vergelijking van de uitkomst van de urinekweek met het resultaat van het gekleurde urinesediment. Criteria: vijf of meer leukocyten, erythrocyten of bacteriën per gezichtsveld.) N = 100.

	positief	negatief
methyleenblauw gekleurd sediment	69	31
alciaanblauw gekleurd sediment	72	28
urinekweek	65	35

Tabel 2. Vergelijking van de uitkomst van de uricult met de resultaten van het ongekleurde sediment en het met alciaanblauw gekleurde preparaat. N = 100

uricult	sediment	≥ 5 leukocyten per gezichtsveld		< 5 leukocyten per gezichtsveld	
		ongekleurd	alciaanblauw	ongekleurd	alciaanblauw
≥ 10 <sup>5</sup> bacteriën/ml (15)		7	7	8	8
< 10 <sup>5</sup> bacteriën/ml (85)		10	11	75	74

uricult	sediment	≥ 5 bacteriën per gezichtsveld		< 5 bacteriën per gezichtsveld	
		ongekleurd	alciaanblauw	ongekleurd	alciaanblauw
≥ 10 <sup>5</sup> bacteriën/ml (15)		11	11	4	4
< 10 <sup>5</sup> bacteriën/ml (85)		22	17	63	68

uricult	sediment	≥ 5 bacteriën 5 leukocyten per gezichtsveld		< 6 bacteriën 5 leukocyten per gezichtsveld	
		ongekleurd	alciaanblauw	ongekleurd	alciaanblauw
≥ 10 <sup>5</sup> bacteriën/ml (15)		11	12	4	3
< 10 <sup>5</sup> bacteriën/ml (85)		30	23	55	62

Tabel 3. Vergelijking van de uricult met het aantal bacteriën in het ongekleurde sediment.

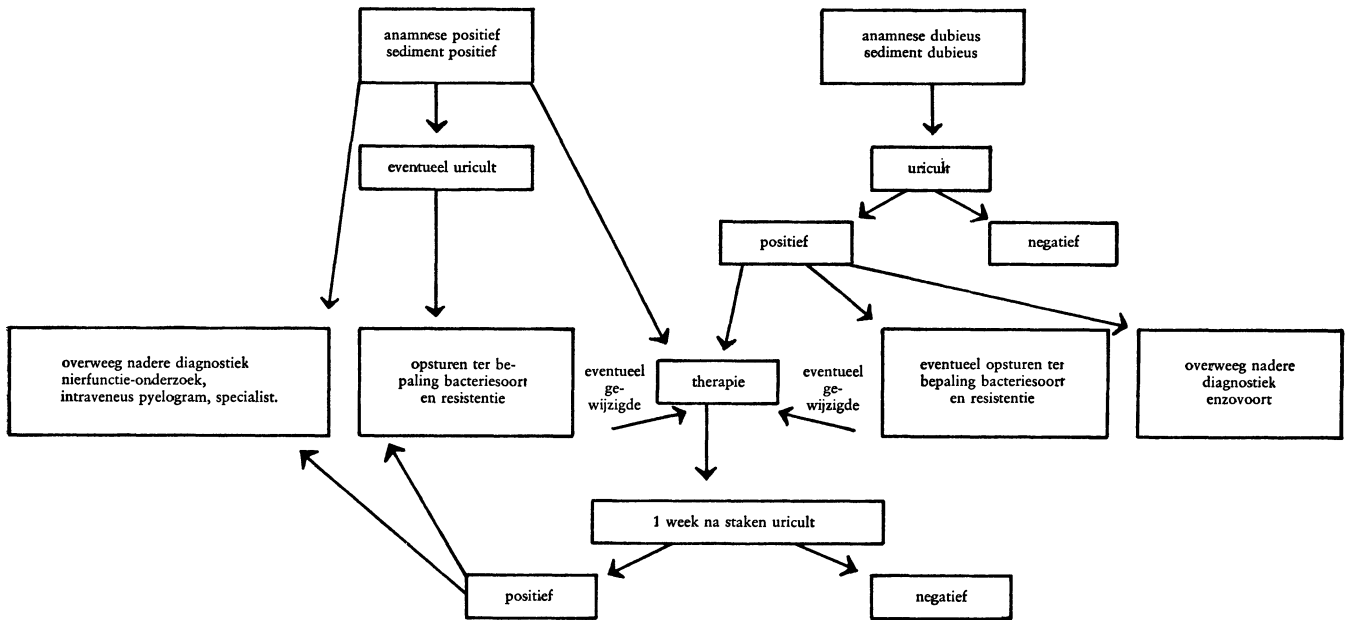
uricult	ongekleurd sediment		
	geen bacteriën	0-5 bacteriën/gezichtsveld	5 bacteriën/gezichtsveld
McConkey-zijde			
steriel	44	8	20
< 10 <sup>3</sup> bacteriën/ml	5	—	—
10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup> bacteriën/ml	5	1	1
10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup> bacteriën/ml	—	—	1
< 10 <sup>5</sup> bacteriën/ml	4	—	11
Cled-zijde			
steriel	43	8	19
< 10 <sup>3</sup> bacteriën/ml	5	—	—
10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup> bacteriën/ml	6	—	—
10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup> bacteriën/ml	—	1	3
≥ 10 <sup>5</sup> bacteriën/ml	4	—	11

65-72 procent, (dus minstens 20 procent vals negatieven en 30 procent vals positieven);

- het sediment blijft een onmisbare bron van informatie vanwege het snel verkrijgen van een uitslag (de uricult-uitslag laat altijd minstens 24 uur op zich wachten) en vanwege de informatie over de aanwezigheid van cellulaire bestanddelen (erythrocyten, leukocyten en cilindres);
- bij deze proeven blijkt er weinig verschil te bestaan tussen het gekleurde en het ongekleurde preparaat, hetgeen enerzijds betekent dat bij deze kleuring en deze wijze van fixeren weinig cellulaire bestanddelen verloren gaan, anderzijds dat, mits men nauwkeurig kijkt, de bacteriën in beide preparaten even goed te zien zijn;
- wat betreft de uricult, waarvan uit andere onderzoeken is gebleken dat het een zeer betrouwbaar diagnosticum is, blijkt ook hier dat het criterium ≥ 10<sup>5</sup> bacteriën/ml voor het vaststellen van een urineweginfectie zinvol is. De tellingen tussen de 10<sup>4</sup> en 10<sup>5</sup> (slechts 1% respectievelijk 4% op McConkey- en Cled-zijde) zal men in het algemeen als dubieus moeten beschouwen en eventueel herhalen. De McConkey- en Cled-zijde van de uricult blijken niet veel van elkaar te verschillen, zodat men zich kan afvragen of een van deze twee niet voldoende zou zijn (hetgeen de uricult waarschijnlijk ook goedkoper zou maken).

In onze praktijk wordt thans de volgende procedure toegepast (*schemma*)

- de gewassen „midstream“-urine wordt gecentrifugeerd (3 minuten, 3000 omwentelingen per minuut). Van het sediment wordt een al dan niet gekleurd preparaat gemaakt. Dit preparaat wordt microscopisch onderzocht bij een vergroting van 400 maal. Voor hen, die enige ervaring hebben met het bekijken van een urinesediment, maakt het weinig verschil



of er wel of geen kleuring wordt toegepast. Voor hen, die dat niet hebben, is het aan te bevelen het preparaat te kleuren, aangezien het de beoordeling vergemakkelijkt;

- een urinesediment wordt als positief bestempeld wanneer per gezichtsveld vijf of meer bacteriën en/of vijf of meer leukocyten worden aangetroffen;
- bij klachten, duidend op een acute urineweginfectie en bij positieve bevindingen in het urinesediment wordt direct met de behandeling begonnen. Wanneer de arts op grond van bijkomende bevindingen meent, dat het urinesediment onvoldoende gegevens oplevert voor de diagnostiek of voor het bepalen van de behandeling, wordt de uricult-methode gebruikt; deze wordt na 24 en na 48 uur afgelezen. De uricult kan zonodig daarna in de koelkast worden bewaard om eventueel bij niet aanslaan van de therapie op te sturen naar het laboratorium ter bepaling van de bacteriesoort en van het gevoeligheidsspectrum;
- zijn de klachten niet typisch en de bevindingen in het urinesediment negatief en denkt men toch aan een urineweginfecties dan wordt altijd de uricult-methode toege-

past en de uitslag daarvan afgewacht, voordat men met de behandeling begint;

- een week na het staken van de behandeling wordt nogmaals de urine onderzocht door middel van een uricult en microscopisch onderzoek. Vooral bij de controle op de behandeling is het aan te bevelen in alle gevallen een uricult in te zetten teneinde een blijvende bacteriurie op te kunnen sporen;
- bij langdurige therapie, zoals bijvoorbeeld bij chronische urineweginfecties of persisterende bacteriurie, wordt op gezette tijden de behandeling onderbroken. Een week na het tijdelijk staken van de therapie wordt de urine met behulp van een uricult opnieuw onderzocht.

*Summary. Diagnosis of urinary infections in general practice. A study of the reliability of a number of methods used in the diagnosis of urinary infections is described. The results of sediment studies (unstained, stained with methylene blue and stained with alcian blue according to Bollens) are compared with those of a few culture methods (quantitative urinary culture on McConkey agar, and uricult). The sediment study proved to be a insufficiently reliable diagnostic aid: 20 per cent false negative and 30 per cent false-*

*positive results. The uricult was found to be very reliable and very useful in general practice. The procedure now used by the authors in practice is described.*

- Arneil, G. C. en anderen. (1970) *Lancet* I, 119.
- Arneil, G. C. (1972) *Update* 5, 1115.
- Bollens, W. en P. Michielsens. *Morfologisch onderzoek van het urinesediment. Seminarium voor huisartsen Katholieke universiteit Leuven, 1970.*
- Brühl, P. (1971) *Der Urologe* 10, 14.
- Djajadiningrat, R. J. en anderen. (1970) *Ned. T. Geneesk.* 114, 100.
- Haag, H. J. (1971) *Ned. T. Geneesk.* 115, 1753.
- Luger, G. W. *Urineweginfecties in de algemene praktijk. Academisch proefschrift, Amsterdam, 1967.*
- Luger, G. W. (1969) *huisarts en wetenschap* 12, 53.
- Mond, N. C. en anderen. (1965) *Lancet* I, 514.
- Mouton, R. P. (1964) *Ned. T. Geneesk.* 108, 1896.
- Schersten, B. (1968) *J. Amer. med. Ass.* 204, 205.
- Trommel, M. J. van. (1969) *huisarts en wetenschap* 12, 253.
- Trommel, M. J. van. *Huisarts en urineweginfectie. Academisch proefschrift, Groningen, 1968.*
- Welten, J. B. V. en anderen. (1972) *Ned. T. Geneesk.* 116, 1732.
- Wille, L. en J. Winter. (1969) *Dtsch. med. Wschr.* 94, 2223.
- Zanen, H. G. (1970) *Ned. T. Geneesk.* 114, 419.
- Zeppenfeldt, E. en anderen. (1970) *Ned. T. Geneesk.* 114, 91.