

# Resistentiebepaling bij urineweginfecties met dipslides

B. I. DAVIES<sup>1</sup>, L. STRIJBOSCH<sup>2</sup>, P. M. VOORHOEVE<sup>3</sup> EN J. H. VAN DER ZWAARD<sup>4</sup>

**De behandeling van patiënten met een vermoedelijke urineweginfectie kan volgens verschillende procedures goed worden uitgevoerd. Met behulp van de verschillende mogelijkheden van de dipslide en de faciliteiten van het streeklaboratorium hebben de auteurs onderzocht welke procedure voor de patiënt in de huisartspraktijk valt te prefereren.**

Vanuit het gezondheidscentrum Hoensbroek-Noord werd in 1973 en 1975 gepubliceerd over de dipslide-methode in de huisartspraktijk (*Van der Zwaard en anderen*). Een objectglasje, waarop een voedingsbodem is aangebracht, wordt in de te onderzoeken urine gedoopt, bij kamertemperatuur bewaard en de volgende dag na 18-24 uur beoordeeld op de aanwezigheid van bacteriekolonies. Aangegevoerd werd dat deze methode, in tegenstelling tot het bekijken van het sediment, een uitermate bruikbaar hulpmiddel is bij de diagnostiek van urineweginfecties.

## Opzet onderzoek

Aldus is na 24 uur bekend of er een urineweginfectie bestaat. Onbekend is echter welk organisme de infectie veroorzaakt en of resistentie bestaat tegen het antibioticum dat als eerste keus wordt gebruikt. Wachten op de uitslag van de resistentiebepaling van het streeklaboratorium geeft tenminste 24 uur vertraging bij de behandeling. Daarom vroegen wij ons af, of het zin zou hebben ook met dipslides een resistentiebepaling te doen. In overleg met de bacterioloog van het streeklaboratorium (destijds Beeuwkes, nu Davies) werd een onderzoek opgezet om antwoord te krijgen op de vraag: hoe groot is de kans dat de patiënt een adequate therapie krijgt bij het volgen van de hierna beschreven werkwijze. Tevens wilden wij de verschillende mogelijke procedures vergelijken.

## Methode

Van alle urines die in het gezondheidscentrum werden afgenomen, werd een driedovoudige dipslide ingezet:

- één met CLED-voedingsmedium (oxoid)
- één met CLED-voedingsmedium waarin 50 microgram/ml ampicilline was verwerkt en
- één met CLED-voedingsmedium waarin 100 microgram/ml nitrofurantoin was verwerkt.

Deze drie slides werden tegelijkertijd bij kamertemperatuur (18-24 graden) weggezet en na 18-24 uur afgelezen. Van dezelfde urine werd bovendien een monster in een steriel flesje naar het streeklaboratorium gestuurd voor de routine-kweekprocedure.

Voor de dipslides namen wij aan dat er een infectie aanwezig was, als wij een dichtheid aflazen van  $5 \times 10^4$ . Het streeklaboratorium geeft aan of er wel of niet een infectie is, of dat zij vermoeden dat er contaminatie van buiten de urinewegen heeft plaats gehad. In dat geval moet de kweek worden herhaald en doen zij geen resistentiebepalingen. Ten behoeve van dit onderzoek hebben wij deze groep tot de niet-geïnfecteerde urines gerekend.

Het onderzoek werd uitgevoerd met 301 urines, waarvan vijf om administratieve redenen uitvielen, zodat 296 voor bewerking overbleven. Negenendertig urine-monsters waren afkomstig van evenveel patiënten die in het kader van een diabetes-spreekuur waren onderzocht. Een derde deel betrof controle-urines na therapie en de overige waren afkomstig

van patiënten met klachten, afgezien van enkele urine-monsters, die in verband met zwangerschap of hypertensie werden ingestuurd.

## Resultaten

In het streeklaboratorium werden 67 infecties aangetoond (*tabel 1*). Met de dipslide werden 64 hiervan herkend; zeventien maal vonden wij met de dipslide wel een infectie, die niet door het laboratorium werd bevestigd. Hiermede werd opnieuw bevestigd dat de dipslide-methode ten opzichte van de kweek in het streeklaboratorium zeer goed correlerende uitkomsten oplevert ( $P < 10^{-3}$  volgens de toets van Fisher).

De 67 urines waarin een infectie was aangetoond, werden nader bekeken op de resultaten van de resistentiebepalingen (*tabel 2*). De frequentieverdeling van de in deze urine-monsters gevonden bacteriën is samengevat in *tabel 3*.

## Discussie

Bij de statistische bewerking van de resultaten van de twee methoden om de resistentie te bepalen, blijkt de nul-hypothese – dat de twee methoden (dipslide en kweek) onafhankelijk zijn – voor ampicilline te kunnen worden verworpen ( $p \approx 10^{-3}$ ), maar voor nitrofurantoin niet ( $P=0,5$ , toets Fisher).

Het is de vraag of dit bij een andere keuze van antibiotica ook zo zou zijn geweest. Technisch is het mogelijk elk willekeurig antibioticum in een dipslide te verwerken, mits men rekening houdt met eventuele vermindering van de werkzaamheid ten gevolge van korte houdbaarheid. Een verdere beperking van dit onderzoek is, dat de resistentiebepaling in vitro niet geheel correleert met de resultaten van een behandeling van patiënten met urineweginfecties. Niettemin menen wij dat het beter is zo gericht mogelijk therapie te geven en dat een resistentiebepaling daarom zin heeft.

Accepteren wij deze beperking, dan is het mogelijk verschillende methoden voor het behandelen van patiënten met urineweginfecties te vergelijken. Hiertoe hebben wij met betrekking tot de 296 urinemonsters steeds bekeken wat er in de praktijk zou zijn gebeurd bij het volgen van een bepaalde procedure (*tabel 4*).

*Tabel 1. Resultaten van het urine-onderzoek met dipslides in het gezondheidscentrum en met de kweekmethode in het Streeklaboratorium.*

Gezondheidscentrum	Streeklaboratorium		Totaal
	Wel infectie	Geen infectie	
Wel infectie	64	17	81
Geen infectie	3	212	215
Totaal	67	229	296

<sup>1</sup>Bacterioloog, Het Wever ziekenhuis Heerlen.

<sup>2</sup>Statisticus, Medische faculteit Maastricht.

<sup>3</sup>Huisarts, Gezondheidscentrum Hoensbroek-Noord.

<sup>4</sup>Medisch analyste, Gezondheidscentrum Hoensbroek-Noord.

Tabel 2. Resultaten van de resistentiebepaling, uitgevoerd met respectievelijk dipslides in het gezondheidscentrum en de kweek in het Streeklaboratorium.

Gezondheidscentrum	Streeklaboratorium: kweek + resistentie		
Ampicilline dipslide	Gevoelig	Ongevoelig	Totaal
Gevoelig	43	4	47
Ongevoelig	10	10	20
Totaal	53	14	67
Nitrofurantoïne dipslide	Gevoelig	Ongevoelig	Totaal
Gevoelig	44	10	54
Ongevoelig	9	4	13
Totaal	53	14	67

worden 43 terecht als gevoelig geclassificeerd, vier krijgen ten onrechte ampicilline. De overige zeventien worden als ongevoelig voor ampicilline geclassificeerd en behandeld met nitrofurantoïne; ongeveer 20 procent of omstreeks vier patiënten zullen daarvoor ongevoelig zijn en dus een verkeerd antibioticum krijgen. In totaal krijgen dus acht patiënten volgens deze procedure een verkeerd antibioticum. Procedure F, die wij hier hebben onderzocht, levert eigenlijk geen betere resulta-

Tabel 3. Frequentie-verdeling van de in het streeklaboratorium gevonden bacteriën bij onderzoek van 67 urine-monsters.

Escherichia coli	36
Proteus mirabilis	11
Staphylococcus aureus	4
Klebsiella pneumoniae	4
Enterococcus	3
Serratia marcescens	2
Enterobacter cloacae	2
Overige	5
Totaal	67

Bij de kweken die werden ingezet naar aanleiding van klachten, verschilde noch het percentage geïnfecteerde urines, noch de frequentie-verdeling van de verschillende bacteriën significant van die van de totale groep (chi-kwadraat-toets). Het is daarom verantwoord de 296 urine-monsters als een geheel te beschouwen.

De vraag die steeds moet worden beantwoord, is: hoeveel patiënten bij wie aanleiding bestaat aan een urineweginfectie te denken, krijgen een adequate behandeling? Onder adequate behandeling verstaan wij een behandeling waarbij een patiënt met een urineweginfectie een antibioticum krijgt waarvoor het veroorzakende organisme gevoelig is en waarbij een patiënt zonder urineweginfectie geen antibioticum krijgt.

In tabel 4 valt op dat bij procedure C een percentage 100 wordt gehaald. Dit is het gevolg van het feit dat wij de resultaten van het streeklaboratorium als maatstaf hebben gebruikt. In werkelijkheid bestaat een adequate behandeling van 100 procent van de gevallen natuurlijk niet. Alle andere cijfers moeten dan ook worden gezien als relatief ten opzichte van het resultaat van het streeklaboratorium. Procedure A springt er naar de andere kant uit als duidelijk onvoldoende.

Het aantal van acht patiënten dat met een verkeerd antibioticum wordt behandeld volgens procedure F, moet nog worden toegelicht uitgaande van ampicilline als eerste keus. Van de 64 herkende infecties

Tabel 4. Uitkomsten van het volgens verschillende procedures A t/m F te werk gaan bij het vermoeden van een urineweginfectie.

A. Bij het vermoeden van een urineweginfectie wordt ampicilline of nitrofurantoïne gegeven zonder verder onderzoek.	
Aantal patiënten zonder infectie behandeld met antibioticum	229
Aantal patiënten met infectie behandeld met verkeerd antibioticum	14
Aantal patiënten inadequaat behandeld	243
Aantal patiënten adequaat behandeld	53 = 18%
B. Bij vermoeden van een urineweginfectie wordt de urine opgestuurd voor kweek in het laboratorium. De volgende dag wordt ampicilline of nitrofurantoïne gegeven als een infectie blijkt te bestaan.	
Aantal patiënten zonder infectie behandeld met antibioticum	0
Aantal patiënten met infectie behandeld met verkeerd antibioticum	14
Aantal patiënten inadequaat behandeld	14
Aantal patiënten adequaat behandeld	282 = 95%
C. Als B, waarbij met behandelen één dag extra wordt gewacht tot de uitslag van de resistentiebepaling bekend is.	
Aantal patiënten zonder infectie behandeld met antibioticum	0
Aantal patiënten met infectie behandeld met verkeerd antibioticum	0
Aantal patiënten inadequaat behandeld	0
Aantal patiënten adequaat behandeld	296 = 100%
D. Bij vermoeden van een urineweginfectie wordt een dipslide ingezet. De daaropvolgende dag wordt het antibioticum gegeven als er een groei van $5 \times 10^4$ of meer is.	
Aantal patiënten zonder infectie behandeld met antibioticum	17
Aantal patiënten met infectie niet behandeld	3
Aantal patiënten met infectie behandeld met verkeerd antibioticum	14
Aantal patiënten inadequaat behandeld	33
Aantal patiënten adequaat behandeld	263 = 89%
E. Als D. Een positieve dipslide wordt opgestuurd ter bevestiging van de aanwezigheid van een infectie en ter bepaling van de resistentie.	
Aantal patiënten zonder infectie behandeld met antibioticum	0
Aantal patiënten met infectie niet behandeld	3
Aantal patiënten met infectie behandeld met verkeerd antibioticum	0
Aantal patiënten inadequaat behandeld	3
Aantal patiënten adequaat behandeld	293 = 99%
F. Bij vermoeden van een urineweginfectie worden drie dipslides ingezet om meteen de resistentie te bepalen (de procedure van dit onderzoek)	
Aantal patiënten zonder infectie behandeld met antibioticum	17
Aantal patiënten met infectie niet behandeld	3
Aantal patiënten met infectie behandeld met verkeerd antibioticum	8
Aantal patiënten inadequaat behandeld	28
Aantal patiënten adequaat behandeld	267 = 90%

ten op dan procedure D, waarbij in eerste instantie in het geheel geen resistentie wordt onderzocht. Het lijkt dan ook niet aan te bevelen tijd en materiaal hierin te investeren.

De resultaten van de methoden B, D, E en Fliggen in dezelfde grootte-orde. De keuze daartussen zal dan ook mede moeten worden bepaald door praktische en economische overwegingen, waarbij moet worden bedacht dat de kweek in het streeklaboratorium tien- tot twintigmaal zoveel kost als het uitvoeren van een dip-slide. Ook is de bereikbaarheid van het streeklaboratorium een factor van belang. In onze situatie met een goed lopend laboratorium in de praktijk en een goed bereikbaar streeklaboratorium prefereren wij procedure E.

Bij het in de huisartspraktijk toepassen van de dip-slide-methode is er, sinds de Ziekenfondsraad heeft besloten de kosten van dip-slides aan huisartsen te vergoeden, nog slechts één knelpunt. In hoeverre kan men bij matig frequent gebruik aannemen dat het beoordelen van de dip-slides na 18 tot 24 uur door een huisarts of diens assistente betrouwbaar wordt uitgevoerd? Een onderzoek is hierover gaande.

*Samenvatting. Onderzocht werd of het zin heeft door middel van met een antibacterieel middel geïmpregneerde dip-slide tevens een resistentie-bepaling te doen, zodat niet hoeft te worden gewacht met het instellen van de therapie tot de resultaten van het antibiogram bekend zijn. Het blijkt dat deze methode geen voordelen biedt voor de patiënt. Tevens worden de verschillende mogelijke procedures bij het behandelen van patiënten met vermoedelijke urineweginfecties vergeleken met betrekking tot het al dan niet adequaat behandelen.*

*Summary. Use of dip-slides to determine resistance in urinary infections. A study was made of the effectiveness of using a dip-slide impregnated with an antibacterial agent to determine resistance so that institution of therapy need not be postponed until the results of the antibiogram are known. This method proved to have no advantages for the patient. The adequacy or inadequacy of various procedures in the treatment of patients suspected of urinary infection was also studied.*

Maclean, B. W., F. M. Mac Callum & B. I. Davies. (1971) J. roy Coll. Gen. Practit. 21, 701.

Zwaard, J. H. van der, M. Vos en W. P. van den Hout. (1973) huisarts en wetenschap 16, 332; (1975) Ibidem 18, 252.

# Dipslide

## Ook voor u?

L. STRIJBOSCH, P. M. VOORHOEVE EN J. VAN DER ZWAARD\*

**Na het afsluiten van de experimenten met de dipslide-methode bij de diagnostiek van urineweginfecties – zie elders in dit nummer – wilden wij de methode als routine gaan gebruiken. Bij enkelen van ons bleek onzekerheid te bestaan over het vermogen tot correct aflezen van de dipslide waarop bacteriëngroei is te zien. Om dat te kunnen beoordelen hebben wij met het gehele team een ochtend aflezen belegd, waarbij wij een antwoord wilden krijgen op de vraag of de betrouwbaarheid van het aflezen van een ingezette dipslide afhankelijk is van opleiding of van in het verleden of heden opgedane ervaring.**

## Methode en materiaal

Van de urines (11) die voor onderzoek op infectie op de dag voor het experiment werden aangeboden en de urines (4) welke dezelfde dag in het revalidatiecentrum te Hoensbroek werden afgenomen ter controle van dwarslaesiepatiënten, werd viervoudig een dipslide ingezet, waarvan ook één naar het streeklaboratorium te Heerlen werd gestuurd voor kweek en eventuele analyse bij positief resultaat. Dit leverde ons de volgende dag een grote hoeveelheid bij kamertemperatuur bewaarde dip-slides op, waaruit wij een serie konden samenstellen, waarin de mogelijke uitslagen als volgt waren verwoordigd (tabel).

Tabel. Voor verklaring zie tekst.

Uitslag dipslide	Aantal
Steriel	2
10 <sup>3</sup>	3
10 <sup>4</sup>	–
5x10 <sup>4</sup>	2
10 <sup>5</sup>	3*
10 <sup>6</sup>	2
10 <sup>7</sup>	3

\*Waarvan twee waarschijnlijk gecontamineerd.

In totaal werd van twaalf urinemonsters een serie van vijftien dip-slides gemaakt, welke in een willekeurige volgorde van 1 tot en met 15 werd genummerd. Alle teamleden dienden de serie in een bepaalde, tevoren aselekt vastgestelde volgorde af

te lezen. Voordien kreeg ieder teamlid een instructieblad, waarin werd uitgelegd wat het doel van het onderzoek was, welke mogelijkheden van beoordeling wij hantieren en waarom het belangrijk was de opgegeven volgorde van aflezen te handhaven. Tevens werd de Nederlandse fabrieksgebruiksaanwijzing van de dipslide (Uricult) uitgereikt. Na lezing hiervan beantwoordde ieder een aantal vragen waaruit de opleiding en de ervaring met dip-slides kon blijken. Ten slotte werden de dip-slides afgelezen.

Er deden vijf huisartsen, vier doktersassistenten, vier wijkverpleegkundigen, twee maatschappelijk werkers en drie anderen mee. Vervolgens werden de uitkomsten van de in het streeklaboratorium afgelezen dip-slides vergeleken met die van de door onze medisch analyste afgelezen dip-slides. Van de vijftien waren er twee niet in overeenstemming. In beide gevallen betrof het urines waarvan de kweek „10<sup>4</sup>-10<sup>5</sup> gemengde contaminanten” als uitslag gaf. In het ene geval hebben wij de uitkomst van onze analyste als juist aanvaard, in het andere die van het streeklaboratorium. Naar aanleiding van deze standaard „juiste” uitkomst werd van elke aflezing vastgesteld of zij correct, fout positief of fout negatief was. Vervolgens werden deze gegevens statistisch bewerkt.

## Resultaten

1. Er bleek geen significant verschil te bestaan in aflees-prestatie tussen de artsen, assistenten, maatschappelijk werkers, wijkverpleegkundigen of anderen

\*Respectievelijk statisticus Medische Faculteit Maastricht, huisarts en medisch analyste, verbonden aan het gezondheidscentrum Hoensbroek-Noord.