

De diagnostiek van urineweginfecties met leukotest en nitriettest

A.E. TIMMERMANS
N.P. VAN DUIJN
A.E.G.M. WALTER

In dit onderzoek is nagegaan in hoeverre de diagnostiek van urineweginfecties met behulp van leukocytenstrips tot vergelijkbare uitkomsten leidt als de gebruikelijke procedure met urinesediment. Het onderzoek werd uitgevoerd in drie gezondheidscentra (18.700 ingeschreven patiënten) bij 242 opeenvolgende urines. De in eerder onderzoek gevonden hoge sensitiviteit van de leukotest ten opzichte van het urinesediment kon niet worden bevestigd; alleen bij een duidelijk positieve uitslag van de leukotest of nitriettest kan worden gehandeld als bij een afwijkend urinesediment. Bij een duidelijk negatieve leukotest en een negatieve nitriettest is een sediment niet nodig. Volgens de voorgestelde procedure wordt de patiënt in een aantal gevallen niet behandeld, terwijl dat volgens de NHG-Standaard Urineweginfecties wel zou moeten gebeuren. Dit kan wellicht worden ondervangen door het klachtenpatroon – en dus de prior kans – nadrukkelijk in de beoordeling te betrekken. Het ziet er naar uit dat het aantal malen dat een sediment moet worden onderzocht, sterk beperkt kan worden door gebruik te maken van de leukotest.

Timmermans AE, Van Duijn NP, Walter AEGM. De diagnostiek van urineweginfecties met leukotest en nitriettest. *Huisarts Wet* 1993; 36(1): 20-2.

A.E. Timmermans, huisarts te Almere; Dr. N.P. van Duijn, huisarts te Almere, tevens verbonden aan de vakgroepen Huisartsgeneeskunde, en Klinische Epidemiologie en Biostatistiek van de Universiteit van Amsterdam; A.E.G.M. Walter, huisarts te Almere. Correspondentie: A.E. Timmermans, De Specerij 18, 1313 NB Almere.

Inleiding

Het onderzoek van het urinesediment is een tijdrovende bezigheid; het aflezen van een teststrip is veel eenvoudiger en kan soms de beoordeling van het sediment vervangen. Volgens de NHG-Standaard Urineweginfecties is beoordeling van het sediment niet nodig, als de nitriettest positief is.¹ Dit levert echter slechts een geringe besparing op.

De leukotest was in 1989 volgens de NHG-standaard nog onvoldoende geëvalueerd. Naar aanleiding hiervan heeft *Meyboom* onderzocht of de leukotest in combinatie met de nitriettest tot een verdere reductie van het aantal urinesedimenten zou kunnen leiden.² Hij vond voor de leukotest ten opzichte van het urinesediment een sensitiviteit van 100 procent en een specificiteit van 90 procent. Op grond hiervan kon hij bij een negatieve leukotest een urineweginfectie direct uitsluiten; een nitriettest is dan overbodig. Bij een positieve leukotest in combinatie met een positieve nitriettest is er volgens *Meyboom* sprake van een urineweginfectie. Bij deze procedure behoeft het sediment alleen nog in een beperkt aantal twijfelgevallen te worden beoordeeld.

Het onderzoek van *Meyboom* is gebaseerd op 52 sedimenten uit één praktijk. Wij hebben zijn onderzoek herhaald in twaalf praktijken bij een veel groter aantal urinemonsters. De vraagstelling van ons onderzoek luidt als volgt:

- Welke procedure op basis van de leukotest en nitriettest levert een verdere reductie op van het aantal te beoordelen urinesedimenten?
- Hoe vaak leidt die procedure tot over- of onderbehandeling?

Methode

Het onderzoek is uitgevoerd in twaalf praktijken in drie gezondheidscentra in Almere met totaal 18.700 ingeschreven patiënten (Almere-Stad 6600, Almere-Haven 7100 en Almere Buiten 5000). Elk urinemonster dat tijdens kantooruren werd ingeleverd en waarbij een urineweginfectie moest worden aangetoond of uitgeslo-

ten, werd opgenomen in het onderzoek; monsters die werden aangeboden voor onderzoek naar diabetes mellitus, keuringen en dergelijke, zijn uitgesloten. De meeste urines werden om 10 uur nagekeken; vóór die tijd werden zij in de koelkast bewaard. In de voorlichting aan de patiënten werd benadrukt dat de urine thuis gekoeld moest worden bewaard.

De leukotest en de nitriettest zijn uitgevoerd met de 'BM Nephur-test + leuko'. Het sediment werd verkregen door 10 ml urine gedurende 3-5 minuten te centrifugeren bij 2000 toeren per minuut.¹ Het sediment werd ongekleurd beoordeeld bij een vergroting van 400 maal; dat gebeurde door een tweede assistente, onafhankelijk van de beoordeling van de teststrip.

Het sediment is, mét alle onvolkomenheden (lysis ten gevolge van osmolarijtsverschillen, pH-veranderingen, etc.), gekozen als gouden standaard, omdat het thans gebruikelijk is de urine te beoordelen op basis van het sediment. Gezien de beperkingen van deze 'gouden standaard', zullen de uitkomsten genuanceerd moeten worden beoordeeld.

De berekening van sensitiviteit, specificiteit en likelihood ratio's^{3,4} van de leukotest en de nitriettest is uitgevoerd volgens twee criteria voor een urineweginfectie: 5 leukocyten of 20 bacteriën per gezichtsveld (Standaard¹) en 10 leukocyten of 20 bacteriën per gezichtsveld (*Meyboom*²). Voor de leukotest zijn de berekeningen uitgevoerd voor twee afkappunten: 10-25 en 75 leukocyten per μ l. Voor alle combinaties is berekend hoeveel patiënten behandeld zouden worden, en hoe groot de besparing is in het aantal te beoordelen sedimenten.

Resultaten

In totaal zijn 242 urinemonsters onderzocht. Bij toepassing van de richtlijnen van de NHG-standaard werd in 28 procent van de monsters een afwijkend sediment gevonden; bij hantering van de criteria van *Meyboom* was dat 24 procent. De verschillen waren zo gering, dat verder de uitkomsten volgens de NHG-standaard zijn aangehouden.

Tabel 1 Sensitiviteit, specificiteit en likelihood ratio's van nitriettest en leukotest ten opzichte van de sedimentuitslag bij 242 urinemonsters

	Sensitiviteit	Specificiteit	LR+	LR-
Nitriettest				
- Almere	43	98	25	0,6
- Meyboom	54	88	4,5	0,5
Leukotest >75 per μ l				
- Almere	55	97	16	0,5
- Meyboom	100	90	10	∞
Leukotest >10-25 per μ l				
- Almere	75	91	9	0,3

* De likelihood ratio voor Almere is berekend naar de oorspronkelijke aantallen. De sensitiviteit en specificiteit zijn afgeronde percentages.

Tabel 2 De uitslag van combinaties van nitriettest en leukotest vergeleken met de sedimentuitslag. Aantallen

	Sediment +	Sediment -	Aantal monsters
Leukotest + bij >10-25 per μ l			
- nitriet of leuko +	39	12	42
- nitriet en leuko +	20	3	23
- nitriet en leuko -	8	160	168
Totaal	67	175	242
Leukotest + bij >75 per μ l			
- nitriet of leuko +	36	7	43
- nitriet en leuko +	15	1	16
- nitriet en leuko -	16	167	183
Totaal	67	175	242

Tabel 3 Sensitiviteit, specificiteit en likelihood ratio's van de combinaties van nitriettest en leukotest ten opzichte van de sedimentuitslag

	Sensitiviteit	Specificiteit	LR+	LR-
Leukotest + bij >10-25 per μ l				
- nitriet óf leuko +	88	91	10	0,13
- nitriet én leuko +	30	98	18	0,7
Leukotest + bij >75 per μ l				
- nitriet óf leuko +	76	95	17	0,25
- nitriet én leuko +	22	99	37	0,8

* De likelihood ratio voor Almere is berekend naar de oorspronkelijke aantallen. De sensitiviteit en specificiteit zijn afgeronde percentages.

De nitriettest had, zoals verwacht, een lage sensitiviteit en een hoge specificiteit (tabel 1). Voor de sensitiviteit van de leukotest vonden wij een veel lagere waarde dan Meyboom: 55 procent (95%-betrouwbaarheidsinterval 43-67 procent) versus 100 procent (95%-betrouwbaarheidsinterval 72-100 procent).⁵ Bij een lager afkappunt steeg de sensitiviteit uiteraard (tabel 1).

In tabel 2 zijn alle mogelijke combinaties van nitriettest en leukotest (twee afkappunten) vergeleken met de sedimentbepaling en in tabel 3 zijn de sensitiviteit, specificiteit en likelihood ratio's van deze combinaties weergegeven.

Op basis van deze uitkomsten stellen wij de volgende procedure voor:

- Behandelen bij een duidelijk positieve leukotest (75 leucocyten per μ l) óf een positieve nitriettest.
- Niet behandelen bij een duidelijk negatieve leukotest (<25 leucocyten per μ l) én een negatieve nitriettest.
- Bij een andere uitslag wordt het sediment beoordeeld.

Deze procedure levert een besparing op van 94 procent te beoordelen sedimenten. De consequentie is dat een klein aantal patiënten behandeld wordt, terwijl dit volgens de richtlijnen van de NHG-standaard niet zou gebeuren, en dat 12 procent van de sedimentafwijkingen wordt gemist (tabel 4).

Als 5 procent 'overdiagnostiek' te veel wordt geacht, kan men besluiten alleen te behandelen bij een positieve nitriettest én een duidelijk positieve leukotest van >75 per μ l. De totale besparing daalt dan van 94 naar 76 procent van de urinemonsters.

Beschouwing

Net als Meyboom vonden wij bij een kwart van de urinemonsters sedimentafwijkingen;² wat dat betreft, zijn de populaties dus te vergelijken. Ook de lage sensitiviteit en de hoge specificiteit van de nitriettest is in overeenstemming met de resultaten van Meyboom en met de literatuur. De leukotest was in ons onderzoek echter veel minder sensitief ten opzichte van het urinesediment dan bij Meyboom. Een verklaring

zou kunnen zijn, dat de uitslag sterk wordt beïnvloed door de uitvoering van het urineonderzoek, bijvoorbeeld de afleestijd. Welke consequenties dit heeft voor de uitvoering van de leukotest in de huisartspraktijk, dient nader te worden onderzocht. Volgens de literatuur bedragen de sensitiviteit en specificiteit van de leukotest ten opzichte van de *urinekeek* respectievelijk 89 en 68 procent.⁶

De door Roodenburg genoemde mogelijkheid van een negatieve leukotest (-25 per μ l) en een positieve nitriettest kwam in ons onderzoek negen keer voor.⁷ Deze negen urines vertoonden alle een afwijkend sediment, terwijl *Meyboom* geen fout-negatieve uitslagen van de leukotest vond. Dit is in overeenstemming met de hoge specificiteit van de nitriettest. Volgens ons voorstel zouden deze negen patiënten behandeld worden, volgens de procedure van *Meyboom* niet.

Het omgekeerde – een positieve leukotest (75) en een negatieve nitriettest – kwam 27 keer voor, waarvan 22 keer met een sedimentafwijking. Dit is in overeenstemming met de lage sensitiviteit van de nitriettest.

Het probleem van onder- en overdiagnostiek is te ondervangen door nadrukkelijk rekening te houden met de klachten van de patiënt, en door de procedure alleen toe te passen als er weinig consequenties zijn verbonden aan het missen van de diagnose. Bij controle na behandeling, zonder dat er klachten zijn, of bij de klacht buikpijn als contactreden bedraagt de prior kans op urineweginfectie 2 procent.⁸ Theoretisch is bij een prior kans op urineweginfectie van ≤ 5 procent de negatief voorspellende waarde ≥ 99 procent. Als in deze gevallen niet wordt behandeld bij een negatieve leukotest en een negatieve nitriettest, wordt naar schatting minder dan 1 procent sedimentafwijkingen gemist. Verder zijn de consequenties van het missen van een sedimentafwijking beperkt, als zwangeren en kinderen – conform de NHG-standaard – van deze procedure worden uitgesloten.

Onze bevindingen bieden perspectief voor een herhalingsonderzoek met urinekeek

Tabel 4 Algoritmen voor de diagnostiek van urineweginfecties met teststrip en urinesediment. Percentages over- en onderdiagnostiek op basis van de criteria van de NHG-Standaard Urineweginfecties

Uitslag	Interventie	Minder sedimenten	Over/onderdiagnostiek
<i>Almere</i>			
Leuko >75 óf nitriet +	behandelen	24%	5% overdiagnostiek
Leuko <10-25 én nitriet –	geen therapie	69%	12% onderdiagnostiek
Andere uitslag	sediment		
<i>NHG-Standaard</i>			
Nitriet +	behandelen	14%	2% overdiagnostiek
Nitriet –	sediment		
<i>Meyboom*</i>			
Leuko <10-25	geen therapie	73%	25% onderdiagnostiek
Leuko >75 en nitriet +	behandelen	6%	0% overdiagnostiek
Andere uitslag	sediment		

* Volgens onze gegevens.

of dipslide als gouden standaard. In dit vervolgonderzoek zal tevens onderscheid gemaakt worden tussen patiënten met verschillende prior kansen en verschillende consequenties bij missen of overbehandelen, door de indicatie voor het urineonderzoek mee te nemen in de analyse. Voorlopig menen wij te mogen concluderen dat het de moeite loont om de bestaande procedures om een urineweginfectie aan te tonen, uit te breiden met een procedure om een urineweginfectie uit te sluiten.

Dankbetuiging

Met dank aan de doktersassistenten van de gezondheidscentra de Bouwmeester, de Driehoek, en Oost in Almere voor het uitvoeren van de tests.

Literatuur

- 1 Van Balen FAM, Baselier PJAM, Van Pienbroek E, Winkens RAG. NHG-Standaard Urineweginfecties. Huisarts Wet 1989; 32: 527-31.
- 2 Meyboom WA. Sediment of leukocytenstrip? De diagnostiek van urineweginfecties. Huisarts Wet 1991; 34: 220-2.
- 3 Knottnerus JA, Volovics A. Het onderscheidend vermogen van diagnostische tests. Huisarts Wet 1989; 32: 338-46.
- 4 Van Duijn NP. De likelihood ratio en de unlikelyhood ratio. Huisarts Wet 1989; 32: 478-82.
- 5 Gardner MJ, Altman DG. Statistics with confidence. London: British Medical Journal, 1989.
- 6 Ditchburn RK, Ditchburn JS. A study of microscopical and chemical tests for the rapid diagnosis of urinary tract infections in general practice. Br J Gen Pract 1990; 40: 406-8.
- 7 Roodenburg P. Diagnostiek urineweginfecties [Ingezonden]. Huisarts Wet 1991; 34: 430.
- 8 Lamberts H, Brouwer HJ, Mohrs J. Reason for encounter & episode & process-oriented standard output from the Transition Project, Parts I & II. Amsterdam: Department of General Practice, University of Amsterdam, 1991.