

De diagnostische waarde van urineonderzoek in de huisartspraktijk

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

Timmermans AE, Walter AEGM, Van Duijn NP, Timmerman CP. De diagnostische waarde van urineonderzoek in de huisartspraktijk. Huisarts Wet 1996; 39(4): 165-8.

Samenvatting In dit onderzoek in vier gezondheidscentra (28.000 ingeschreven patiënten) is de validiteit van het urineonderzoek in de huisartspraktijk nader onderzocht. Daartoe is de diagnostische waarde van nitriettest, leukotest en sediment onderzocht bij 212 op-eenvolgende urinemonsters waarbij een urineweginfectie moest worden aangetoond of uitgesloten, met de uitslag van een urinekweek als gouden standaard ($>10^4$ bacteriën per ml). Tevens is nagegaan welke invloed diverse klachten en versturende factoren hadden op de diagnostische waarde van de onderzochte tests. De diagnostiek van urineweginfecties met behulp van een teststrip (nitriettest of leukotest +) bleek gelijkwaardig aan de procedure die wordt aanbevolen in de NHG-Standaard Urineweginfecties (nitriettest in combinatie met sediment). Deze procedure leidt echter tot een groot aantal onnodige behandelingen. Wordt alleen behandeld bij een positieve nitriettest én een positieve leukotest, dan wordt een relatief groot aantal urineweginfecties gemist. De voorspellende waarde van de klassieke combinatie van pijnlijke, frequente mictie en continue aandrang bedroeg slechts 50 procent.

A.E. Timmermans, huisarts te Almere; mw. A.E.G.M. Walter, huisarts te Almere; Dr. N.P. van Duijn, huisarts te Almere, tevens verbonden aan de vakgroep Huisartsgeneeskunde van de Universiteit van Amsterdam; Dr. C.P. Timmerman, arts-microbioloog, Centraal bacteriologisch en serologisch laboratorium te Hilversum.
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 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.

Dit onderzoek is door ons herhaald bij een groter aantal urinemonsters. Daarbij bleek de leukotest veel minder sensitief dan in het onderzoek van *Meyboom*.³ Wij stelden voor alleen bij twijfel een sediment te beoordelen. Dit zou een besparing opleveren van 94 procent in termen van te beoordelen sedimenten. Op basis van de uitkomsten van ons onderzoek berekenen wij dat deze procedure enerzijds zou leiden tot 'overdiagnostiek' in 5 procent van de gevallen, en dat anderzijds 12 procent van de sedimentsafwijkingen zou worden gemist.

In een vervolgonderzoek hebben wij de uitslag van leukotest, nitriettest en sediment vergeleken met de urinekweek. Daarnaast hebben we de invloed van klachten en versturende factoren onderzocht. De vraagstellingen waren:

- Wat is de diagnostische waarde van leukotest, nitriettest en sediment ten opzichte van de urinekweek?
- Wat is de voorspellende waarde van klachten voor het stellen van de diagnose urineweginfectie?

Methode

Het onderzoek is uitgevoerd in verschillende stadsdelen van Almere, in achttien praktijken in vier gezondheidscentra met

in totaal 28.000 ingeschreven patiënten. Alle 's ochtends ingeleverde urinemonsters waarbij een urineweginfectie moest worden aangetoond of uitgesloten, werden opgenomen in het onderzoek; monsters die werden aangeboden voor onderzoek naar diabetes mellitus en keuringen, werden uitgesloten. Om te garanderen dat in de verschillende leeftijdsgroepen voldoende monsters in het onderzoek konden worden opgenomen, is per centrum voor drie leeftijds- en geslachtsgroepen een tevoren vastgelegd aantal opeenvolgende urinemonsters verzameld. Dat gebeurde tot er monsters waren van in totaal 50 vrouwen van 15-64 jaar, 60 mannen en vrouwen van ≥ 65 jaar, 30 kinderen < 12 jaar en 30 mannen van 12-65 jaar: een gesatureerde gestratificeerde steekproef.

Iedere patiënt vulde bij de afgifte van het monster een formulier in met gegevens over de duur en de aard van de klachten ('Heeft u pijn bij plassen', 'Moet u vaak plassen', 'Voelt u steeds aandrang tot plassen', 'Heeft u pijn in de onderbuik?', 'Heeft u bloed in de urine gezien?') en over antibioticagebruik, het tijdstip waarop de urine was verzameld, en de temperatuur waarbij het monster bewaard was. Bij vrouwen werd ook nog gevraagd naar zwangerschap, menstruatie en afscheiding en naar het al dan niet 'wassen van onderen' voordat de urine was verzameld. De assistente noteerde het tijdstip van het onderzoek op het formulier.

Na ontvangst van het monster werd een deel van de urine overgegoten in een kweekbuisje; dit werd samen met het oorspronkelijke monster in de koelkast geplaatst. De kweekbuisjes werden volgens de gangbare procedure dagelijks tussen de middag afgehaald en dezelfde dag op kweek gezet.

Bij lage temperaturen is het sediment soms niet goed te beoordelen door het neerslaan van amorfe zouten, terwijl de leukotest is afgestemd op gebruik bij kamertemperatuur. Daarom werden de monsters 15 minuten voor het onderzoek uit de koelkast gehaald. Leukotest en nitriettest werden uitgevoerd met de 'BM Nephur-test + leuko' (producent: Boehringer Mannheim

B.V.). De leukotest werd afgelezen na twee minuten (gemeten met een stopwatch). Het sediment werd verkregen volgens de richtlijnen van de NHG-Standaard Urineweginfecties 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×. Urinemonsters die niet goed te beoordelen waren door de aanwezigheid van plaveiselepitheel, werden uitgesloten; de desbetreffende patiënten werd gevraagd de volgende dag een nieuw monster in te leveren.

De onderzoeksresultaten werden ingevuld op het testformulier. Dit ging terug naar de aanvragende huisarts, terwijl een kopie werd gemaakt ten behoeve van het onderzoek.

Hoewel de urinekweek de geaccepteerde gouden standaard is, bestaat er geen overeenstemming over het afkappunt voor een positieve kweek. In de literatuur worden verschillende afkappunten aangehouden, variërend van 10² bacteriën per ml bij vrouwen met symptomen via 10⁴ tot het meestal gehanteerde aantal van 10⁵ bacteriën per ml.⁴ Bij 10² bacteriën als afkappunt blijkt de helft van de vrouwen na een paar dagen een urineweginfectie met meer dan 10⁵ bacteriën te hebben.⁵ Anderzijds blijken veel vrouwen met typische klachten slechts 10² tot 10⁴ bacteriën per ml in de urine te hebben.⁶ Dit betekent dat het afkappunt van 10⁵ geen absolute grens is. Daarom is in ons onderzoek de diagnostische waarde beoordeeld bij verschillende afkappunten.

Berekend zijn de sensitiviteit en specificiteit van nitriettest, leukotest (positieve uitslag elke mate van verkleuring: ≥10-25 leukocyten per µl) en sediment ten opzichte van de urinekweek bij verschillende afkappunten. Voor een positief sediment zijn de criteria van de NHG-Standaard Urineweginfecties aangehouden: ≥5 leukocyten of ≥20 bacteriën per gezichtsveld. Voor alle combinaties van uitslagen is berekend hoeveel patiënten terecht en ten onrechte behandeld zouden worden en wat de consequenties hiervan voor de praktijk zouden zijn. Verder is nagegaan of even-

tuele problemen bij over- of onderdiagnostiek zouden zijn te ondervangen door rekening te houden met de klachten, de leeftijd en het geslacht van de patiënt. Tot slot is de invloed bekeken van recent antibioticagebruik (<7 dagen geleden), het tijdsverloop tussen het verzamelen van de urine en het onderzoek, de bewaar temperatuur (wel of niet koel), 'wassen van onderen', zwangerschap, menstruatie en fluor vaginalis.

Resultaten

In totaal werden 212 urinemonsters onderzocht. In negen gevallen was geen kweekuitslag beschikbaar en/of was het testformulier onvoldoende ingevuld. Acht monsters werden uitgesloten, omdat het sediment toch nog 'vol plaveiselcepitheel' bleek te zitten. De analyse is derhalve gebaseerd op 195 urinemonsters. In de verschillende leeftijds- en geslachtsgroepen waren voldoende urinemonsters verzameld (tabel 1) om op dat niveau een vergelijking mogelijk te maken.

In 43 gevallen was in de kweek een infectie aantoonbaar: een groei van ≥10⁴ bacteriën per ml (in 32 gevallen ≥10⁵ bac-

teriën per ml). De urines met een groei van 10² tot 10³ bevatten vrijwel alle mengflora; een dergelijke flora wordt beschouwd als verontreiniging en wordt niet routinematig verder getypeerd.

Bij de analyse is in eerste instantie zowel 10⁴ als 10⁵ bacteriën per ml als afkappunt gehanteerd. Deze twee afkappunten leverden echter nauwelijks verschillende uitkomsten op ten aanzien van de verdeling van de symptomen en de sensitiviteit en specificiteit van de diverse testen. Voor de verdere berekeningen is daarom 10⁴ als afkappunt aangehouden.

Van de proefpersonen had 24 procent in de afgelopen vier weken een antibioticakuur gehad, en 9 procent minder dan een week geleden.

Zwangerschap, menstruatie, fluor vaginalis, 'wassen van onderen', koel bewaren en lang laten staan van de urine hadden geen invloed op de sensitiviteit en specificiteit van de leukotest en de nitriettest. Wél leek de sensitiviteit van het sedimentonderzoek negatief te worden beïnvloed door een lang tijdsverloop tussen het verzamelen van de urine en het onderzoek (tabel 2); het gaat hier echter om te kleine aantallen om harde uitspraken te kunnen

Tabel 1 Leeftijdsoopbouw onderzoekspopulatie. Aantallen

leeftijd in jaren	Mannen	Vrouwen	Totaal
0-14	8	26	34
15-64	26	78	104
≥65	16	41	57
Totaal	50	145	195

Tabel 2 Invloed tijdsverloop tussen verzamelen en analyseren van de urine op de uitslag van het sediment (positief bij >5 leukocyten en/of >20 bacteriën per gezichtsveld) bij urinemonsters met groei van ≥10⁴ bacteriën. Percentages van het aantal positieve kweken

	Sediment +	Sediment -
<4 uur (n=17)	88	12
≥4 uur (n=12)	67	33
onbekend (n=14)	79	21
totaal (n=43)	79	21

doen. Alle uitkomsten bleken te gelden voor alle onderscheiden leeftijds- en geslachtsgroepen.

Volgens verwachting was de specificiteit van de nitriettest hoog. Bij de leukotest was vooral de sensitiviteit hoog (tabel 3). De combinatie van een positieve nitriettest en een positieve leukotest voegde nauwelijks iets toe aan een nitriettest alleen.

De in de NHG-standaard geadviseerde procedure (behandelen bij positieve nitriettest, bij negatieve nitriettest sediment) zou leiden tot overbehandeling in 14 procent van de gevallen, terwijl 4 procent van de urineweginfecties zou worden gemist.

Voor 57 procent van de patiënten was de duur van de klachten bekend; 54 procent van hen had korter dan één week klachten. Bij 81 procent van de totale populatie was een of meer van de vijf geregistreerde symptomen aanwezig; 32 procent van de totale populatie meldde de klassieke combinatie van pijnlijke, frequente mictie en continue aandrang. De voorspellende waarde hiervan was slechts 50 procent (tabel 4). Dat gold voor de gehele groep, dus ook voor kinderen, mannen en ouderen.

Beschouwing

Wij hebben met ons onderzoek zoveel mogelijk aansluiting gezocht bij de normale routine in de huisartspraktijk. Als gevolg daarvan was de priorkans in de totale onderzoekspopulatie niet erg hoog (22 procent).

De voorspellende waarde van klachten voor de diagnose urineweginfectie viel tegen; zelfs bij de klassieke symptomtrias bedroeg de voorspellende waarde slechts 50 procent.

Het afkappunt 10^4 bacteriën per ml bij de urinekweek bleek in geen enkel opzicht te verschillen van het afkappunt 10^5 . De keuze van dit laatste afkappunt is gebaseerd op onderzoek uit de jaren vijftig naar de diagnostiek van pyelonefritis.^{7,8} Naar onze mening – en die van anderen^{6,9} – dient deze keuze te worden herzien.

De door ons gevonden waarden voor de sensitiviteit en specificiteit van de leukotest blijken overeen te komen met de uitkomsten van vergelijkbaar onderzoek in de huisartspraktijk en van een meta-analyse van 51 onderzoeken in verschillende populaties. Op basis van literatuuronder-

zoek wordt de dipstickmethode (dipstick positief bij positieve nitriet- of leukotest) door sommigen beschouwd als een accurate methode bij de diagnostiek van symptomatische urineweginfecties.¹⁰⁻¹³

In tegenstelling tot *Lachs* vonden wij geen verschillen in sensitiviteit of specificiteit tussen patiënten met en patiënten zonder klachten (spectrumbias).¹⁴ In een recent onderzoek werd vastgesteld dat de diagnostische waarde van teststrips in de dagelijkse praktijk niet vergelijkbaar is met de uitkomsten onder optimale, gestandaardiseerde omstandigheden.¹⁵ Allerlei combinaties van klachten en dipstickuitslagen in verschillende leeftijds- en geslachtsgroepen leidden niet tot een hogere diagnostische opbrengst.

De diagnostiek van urineweginfecties met behulp van een teststrip (nitriettest of leukotest positief) bleek in ons onderzoek ongeveer gelijkwaardig aan de procedure die wordt geadviseerd in de NHG-Standaard Urineweginfecties als het gaat om het aantonen van een urineweginfectie. De teststrips zouden echter tot een groot aantal onnodige behandelingen leiden. Wordt alleen behandeld bij een positieve nitriettest én een positieve leukotest, dan wordt een relatief groot aantal urineweginfecties gemist. In dat geval wordt dus slechts in een beperkt aantal gevallen ten onrechte behandeld ten koste van een relatief groot aantal gemiste urineweginfecties. Hetzelfde geldt voor de procedure volgens de NHG-Standaard Urineweginfecties. De leukotest mist het minste aantal urineweginfecties ten koste van een aanzienlijke overbehandeling.

Er lijkt geen gulden middenweg te zijn, ook niet als tevens rekening wordt gehouden met de gepresenteerde klachten. Wie echter een groter aantal overbehandelingen accepteert en een grotere sensitiviteit wil, kan afzien van het bewerkelijke sedimentonderzoek.

Voor de praktijk betekent dit dat er geen ideale diagnostische procedure voor alle indicaties is. Een uitslag van urineonderzoek is op zichzelf onvoldoende voor het beleid; een urineweginfectie kan niet adequaat worden gediagnostiseerd met be-

Tabel 3 Sensitiviteit en specificiteit van nitriettest, en leukotest en sediment ten opzichte van de urinekweek ($\geq 10^4$ bacteriën per ml). Percentages

	Sensitiviteit	Specificiteit
Nitriettest	63	93
Leukotest $\geq 10-25$ per μ l	88	64
Nitriettest positief én leukotest $\geq 10-25$ per μ l	60	95
Nitriettest positief of leukotest $\geq 10-25$ per μ l	91	63
Sediment positief	79	87
Nitriettest positief of sediment positief (Standaard)	84	82

Tabel 4 De voorspellende waarde van klachten voor de diagnose urineweginfectie bij een priorkans van 22% (n=195, waarvan 43 urineweginfecties). Percentages

	Voorspellende waarde
Pijn bij plassen	40
Vaak plassen	27
Aandrang	30
Pijn onderbuik	24
Aandrang én frequente, pijnlijke mictie	50

hulp van sedimentsonderzoek of een teststrip.¹⁵ Het klachtenpatroon levert op zichzelf evenmin voldoende informatie op om het beleid te kunnen bepalen. Wij vinden dus onvoldoende steun voor het in de CBO-consensus voorgestelde beleid om bij niet-zwangere vrouwen te besluiten tot wel of niet kortdurende antimicrobiële therapie op basis van alleen de anamnese.

Aanbevelingen

Gezien de onvolkomenheden van elke strategie is verder onderzoek van de urine, bijvoorbeeld in de vorm van een urinekweek, aan te raden als de priorkans verhoogd is (aanwezigheid van alle drie de symptomen van de klassieke trias, bij recidiverende urineweginfecties, bij congenitale afwijkingen) of als het missen van de diagnose belangrijke consequenties heeft (kinderen, zwangeren). In andere gevallen is het aan te bevelen om de patiënt te vragen bij een negatief urineonderzoek en aanhoudende klachten opnieuw de urine te laten onderzoeken. Wordt overbehandeling geen bezwaar gevonden, dan worden met de minder arbeidsintensieve nitriettest en leukotest weinig urineweginfecties gemist.

Dankbetuiging

Met dank aan de doktersassistenten van de gezondheidscentra De Bouwmeester, De Drie-

hoek, De Haak en Oost in Almere en de medewerkers van het Centraal bacteriologisch en serologisch laboratorium in Hilversum voor het uitvoeren van de tests. Dr. P.J.M. Elders, destijds huisarts in opleiding, heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan de verwerking van de onderzoeksgegevens.

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 leukocytentstrip? De diagnostiek van urineweginfecties. Huisarts Wet 1991; 34: 220-2
- 3 Timmermans AE, Van Duijn NP, Walter AEGM. De diagnostiek van urineweginfecties met leukotest en nitriettest. Huisarts Wet 1993; 36: 20-2.
- 4 Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. N Engl J Med 1993; 329: 1328-4.
- 5 Arav-Boger R, Leibovici L, Danon YL. Urinary tract infections with low and high colony counts in young women. Arch Intern Med 1994; 154: 300-4
- 6 Kellogg JA, Manzella JP, Shaffer NH, et al. Clinical relevance of culture versus screens for the detection of microbial pathogens in urine specimens. Am J of Med 1987; 83: 739-45.
- 7 Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. Trans Assoc Am Physicians 1956; 69: 56-64.
- 8 Kass EH. Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract. Arch Intern Med 1957; 100: 709-14.
- 9 Broek PJvd, Het syndroom van de acute pijnlijke frequente mictie: richtlijnen voor onderzoek en behandeling. TGO 1988; 14: 95-7.
- 10 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.
- 11 Blum RN, Wright RA. Detection of pyuria and bacteriuria in symptomatic ambulatory women. J Gen Intern Med 1992; 7: 140-4.
- 12 Hurlbut III TA, Littenberg B. The diagnostic accuracy of rapid dipstick tests to predict urinary tract infection. Am J Clin Pathol 1991; 96: 582-8.
- 13 Pelgrom J, De Maeseneer J. De dipstickmethode: vaarwel urinesediment? Huisarts Nu 1995; 24: 8-11.
- 14 Lachs MS, Nachamkin I, Edelstein PH, et al. Spectrum bias in the evaluation of diagnostic tests. Lessons from the rapid dipstick test for urinary tract infection. Ann Intern Med 1992; 117: 135-40.
- 15 Winkens RAG, Leffers P, Trienekens TAM, et al. The validity of urine examination for urinary tract infections in daily practice. Fam Pract 1995; 11: 290-3. ■