

De NHG-Standaard Urineweginfecties: commentaar vanuit de medische microbiologie

MJHM Wolfhagen en EE Stobberingh

Ruim een jaar geleden is de tweede herziening van de NHG-Standaard Urineweginfecties verschenen.¹ Naar aanleiding van deze publicatie, de samenvatting en reacties daarop in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, plaatsen wij namens de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) alsnog enige kritische kanttekeningen bij de diagnostiek van urineweginfecties.²⁻⁴ Wij zijn van mening dat het NHG bij het opstellen van een NHG-Standaard over infectieziekten structureel en vanaf het begin de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie moet betrekken, omdat zij naast ervaring met behandeling, ook specifieke expertise heeft in het uitvoeren van diagnostisch onderzoek.

Nitriettest

De NHG-Standaard adviseert om primair de nitriettest uit te voeren om een urineweginfectie vast te stellen. Is de nitriettest positief, dan is er sprake van een urineweginfectie. Winkens et al. hebben resultaten van onder andere de nitriettest die uitgevoerd was op 1388 urinemonsters in 12 Nederlandse huisartsenpraktijken, vergeleken met de resultaten van dezelfde test op dezelfde urinemonsters in een medisch microbiologisch laboratorium.⁵ Zij vonden een sensitiviteit van 66% en een specificiteit van slechts 75% om een urineweginfectie vast te stellen: voor het medisch microbiologisch laboratorium waren deze waarden echter 55% en 99%. Ook Nys et al. hebben in 21 huisartsenpraktijken van het NIVEL de waarde van de nitriettest onderzocht in vergelijking met een kwantitatieve kweek met de dipslide.⁶ Zij vonden bij 1892 urinemonsters een sensitiviteit van 44% en een specificiteit van 94%. Om het belang van een diagnostische test vast te stellen, vergelijkt men die met de gouden standaard. Het onderzoek Winkens et al. in Nederlandse huisartsenpraktijken had verrassende resultaten; Nys et al. vonden een hogere specificiteit bij een lagere sensitiviteit. Blijkbaar zitten er ook aan een 'simpele' nitriettest haken en ogen die tot onterechte behandeling van urineweginfecties (in bovenstaande onderzoeken 6-25%) kunnen leiden.

Auteursgegevens

Isala klinieken, Laboratorium voor Medische Microbiologie en Infectieziekten, Rhijnvis Feithlaan 62, 8021 AM Zwolle: dr. M.J.H.M. Wolfhagen, arts-microbioloog; Academisch Ziekenhuis Maastricht, Afdeling Medische Microbiologie, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht: dr. E.E. Stobberingh, medisch microbioloog.

Correspondentie: m.j.h.m.wolfhagen@isala.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dipslide

De NHG-Standaard houdt 10^4 kolonievormende eenheden per ml urine aan als afkappaarde om de dipslide positief te beoordelen. In de onderbouwing haalt men het onderzoek van Stamm et al. aan, waaruit blijkt dat met name jonge seksueel actieve vrouwen ook een urineweginfectie kunnen hebben bij 10^2 - 10^3 kolonievormende eenheden per ml urine.^{1,7} Kunin et al. bevestigen dit: zij vonden bij 46% van de vrouwen met klachten een bacteriurie met 10^2 - 10^4 kolonievormende eenheden per ml urine.⁸ De NHG-Standaard adviseert echter om 10^4 kolonievormende eenheden per ml urine aan te houden, omdat bij de criteria van Stamm 'fout-positieve diagnoses door contaminatie niet denkbeeldig zijn'. Hoewel dit een reëel argument is, kan men de diagnose urineweginfectie missen door de criteria van Stamm niet aan te houden.

Om een urineweginfectie vast te stellen, adviseert de standaard om eerst een nitriettest uit te voeren. Als deze negatief is, adviseert de standaard om een dipslide in te zetten; indien hier groei van $\geq 10^4$ kolonievormende eenheden per ml urine optreedt, kan alsnog de diagnose urineweginfectie worden gesteld. Boeke merkt terecht op dat de standaard voor de plaatsbepaling van het sediment wel Winkens et al. noemt, maar nauwelijks aandacht besteedt aan hun onderzoek naar de waarde van de dipslide.³ De groep van Winkens vergeleek in vijf Nederlandse huisartsenpraktijken met zestien huisartsen de resultaten van de dipslide afgelezen in de huisartsenpraktijk met die van het medisch microbiologisch laboratorium.^{9,10} Zij vonden een sensitiviteit van 81% en een specificiteit van 78% voor het vaststellen van een urineweginfectie met een dipslide (criterium 10^4) bij patiënten met klachten, maar met een negatieve nitriettest. Dit betekent dat één op de vijf patiënten met een urineweginfectie ten onrechte niet wordt gediagnosticeerd, en één op de vijf patiënten ten onrechte wordt behandeld.

De NHG-Standaard adviseert om bij gecompliceerde of recidiverende urineweginfecties de dipslide voor resistentiebepaling naar het medisch microbiologisch laboratorium op te sturen. Maar als er meerdere micro-organismen groeien – dit is met name bij gecompliceerde of gecontamineerde monsters het geval – kan je geen verhouding tussen de verschillende micro-organismen vaststellen (zie *afbeelding*). Bovendien is het niet mogelijk om een Gram-preparaat van de urine te beoordelen, bijvoorbeeld op tekenen van contaminatie. Als je echter verse urine opstuurt, kunnen, afhankelijk van de transportcondities, de aanwezige micro-organismen doorgroeien. Dit bemoeilijkt de interpretatie van de kweek weer. Ondanks dit nadeel geven veel medisch microbiologische laboratoria toch de voorkeur aan vers afgenomen urine voor een



A. Dipslide beënt met urine; beoordeling: $>10^5$ kolonievormende eenheden per ml; conclusie: urineweginfectie.

B. Dezelfde urine afgeënt op agarplaten voor diagnostiek in het medisch microbiologisch laboratorium; beoordeling mengflora > 4 soorten; conclusie: gecontamineerd.

urinekweek in plaats van een dipslide. Huisartsen kunnen deze logistieke zaken het beste afstemmen met het lokale medisch microbiologisch laboratorium.

Fosfomycine

Zowel de NHG-Standaard als Van Pinxteren et al. stellen dat laboratoria nog geen resistentie tegen fosfomycine kunnen aantonen.^{1,2} Dat vereist enige nuancering. Er bestaan al jaren commercieel verkrijgbare diskdiffusietests en zogenaamde E-tests om de gevoeligheid voor fosfomycine te bepalen. De technische mogelijkheden zijn voor ieder medisch microbiologisch laboratorium binnen handbereik, en diverse laboratoria bepalen nu al gevoeligheid voor fosfomycine.

Het is wel lastig om de gevoeligheid te bepalen voor micro-organismen anders dan de *Escherichia coli* (*E. coli*) en *Enterococcus faecalis*. Zo wordt bijvoorbeeld *Klebsiella pneumoniae* ten onrechte in 10% van de gevallen resistent genoemd, terwijl de minimaal remmende concentratie volgens de gouden standaard als gevoelig moet worden geïnterpreteerd.¹¹ De nieuwe Europese richtlijnen, verwacht in 2008 voor fosfomycine, moeten hier een oplossing voor brengen. In de praktijk levert dit echter weinig problemen op, omdat het middel met name geïndiceerd is bij ongecompliceerde urineweginfecties waar *E. coli* in zo'n 80% van de gevallen de verwekker is.

Met bovenstaand commentaar willen wij benadrukken dat niet alle onderzoeksgegevens van onderzoeksgroepen met een specifieke medisch microbiologische laboratoriumdeskundigheid in dezelfde mate toepasbaar zijn op de dagelijkse Nederlandse huisartsenpraktijk. Het is dus van belang om je de valkuilen en de relatieve waarde van de verschillende diagnostische tests te realiseren en deze strikt geprotocolleerd uit te voeren.

Literatuur

- 1 Van Haaren KAM, Visser HS, Van Vliet S, Timmermans AE, Yadava R, Geerlings SE, et al. NHG-Standaard Urineweginfecties (tweede herziening). www.nhg.org.
- 2 Van Pinxteren B, Van Vliet SM, Wiersma TJ, Goudswaard AN. Samenvatting van de standaard 'Urineweginfecties' (tweede herziening) van het Nederlands Huisartsen Genootschap. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2006;150:718-22.
- 3 Boeke APJ. De standaard 'Urineweginfecties' (tweede herziening) van het Nederlands Huisartsen Genootschap; reactie vanuit de huisartsgeneeskunde. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2006;150:713-4.
- 4 Kuijpers KAJ, Mulders PFA. De standaard 'Urineweginfecties' (tweede herziening) van het Nederlands Huisartsen Genootschap; reactie vanuit de urologie. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2006;150:715-7.
- 5 Winkens RA, Leffers P, Trienekens TA, Stobberingh E. The validity of urine examination for urinary tract infections in daily practice. *Fam Pract* 1995;12:290-3.
- 6 Nys S, van Merode T, Bartelds AI, Stobberingh EE. Urinary tract infections in general practice patients: diagnostic tests versus bacteriological culture. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:955-8.
- 7 Stamm WE, Wagner KF, Amsel R, Alexander ER, Turck M, Counts GW et al. Causes of the acute urethral syndrome in women. *N Engl J Med* 1980;303:409-15.
- 8 Kunin CM, VanArsdale L, White, L Tong HH. Reassessment of the importance of "low-count" bacteriuria in young women with acute urinary symptoms. *Ann Int Med* 1993;119:454-60.
- 9 Winkens R, Nelissen-Arets H, Stobberingh E. Validity of the urine dipslide under daily practice conditions. *Fam Pract* 2003;20:410-2.
- 10 Nelissen-Arets JHG, Stobberingh EE, Winkens RAG. Plaatsbepaling van de dipslide in de dagelijkse huisartspraktijk. *Huisarts Wet* 2002;45:62-6.
- 11 Cueto M de, Lopez L, Hernandez JR, Morillo C, Pascual A. In vitro activity of fosfomycin against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: comparison of susceptibility testing procedures. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:368-70.

Dankbetuiging

Mevrouw M.J. Bruins, researchanalist, heeft de fotografie verzorgd.