

# Een klinisch algoritme voor de diagnostiek van urineweginfecties bij jonge kinderen?

## Referentie

Hay A D, Birnie K, Busby J, et al. The Diagnosis of Urinary Tract infection in Young children (DUTY): a diagnostic prospective observational study to derive and validate a clinical algorithm for the diagnosis of urinary tract infection in children presenting to primary care with an acute illness. *Health Technol Assess* 2016;20:1-294. DOI: 10.3310/hta20510

## Duiding

François Jouret, Service de Néphrologie, CHU Liège

## Klinische vraag

Welke klinische symptomen en tekenen kunnen aanleiding zijn voor het vermoeden van een urineweginfectie en voor de analyse van een urinestaal bij acuut zieke kinderen jonger dan 5 jaar in de eerste lijn? Wat is de meerwaarde van een dipstick? Welke beslisregel heeft het beste kosten-batenprofiel?

## Achtergrond

Acute ziekte bij kinderen jonger dan 5 jaar is een van de belangrijkste redenen om de huisarts te raadplegen. De aanpak blijft lastig, zeker als men een urineweginfectie wil opsporen (1). Er bestaan namelijk veel moeilijkheden bij de verzameling en de analyse van urine (2). Empirisch antibiotica starten op basis van een klinisch vermoeden van een urineweginfectie, eventueel bevestigd door de resultaten van een dipstick, of antibiotica starten op geleide van de urinekweek blijven voor discussie vatbaar (1).

In de hier besproken DUTY-studie (Diagnosis of Urinary Tract infection in Young children) willen de auteurs op basis van klinische symptomen en tekenen een besliskundig algoritme ontwikkelen dat moet toelaten om kinderen op te sporen bij wie een onderzoek van de urine aangewezen is. Bovendien stellen de auteurs de diagnostische meerwaarde van de dipstick in vraag zowel op therapeutisch als op economisch vlak.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: kinderen jonger dan 5 jaar die zich aanbieden in de eerste lijn met acute ziekte (minder dan 28 dagen) en met minstens 1 klinisch symptoom of teken dat volgens de criteria van NICE (3) mogelijk kan wijzen op een urineweginfectie
- exclusiecriteria: kinderen  $\geq 5$  jaar; ziekte gedurende meer dan 28 dagen; zonder klinische symptomen of tekenen die kunnen wijzen op een urineweginfectie; weigering of incapaciteit van de ouders om hun kind te laten deelnemen aan de studie; actuele behandeling met immunosuppressiva; neurogene blaas of chirurgische blaasreconstructie; permanente of intermitterende urinaire catheter; trauma als hoofdklacht; behandeling met antibiotica in de voorbije 7 dagen
- screening van 14 724 kinderen; rekrutering tussen april 2010 en april 2012 van 7 163 kinderen die voldeden aan de inclusiecriteria; deelname van 225 huisartspraktijkcentra, 4 pediatrie spoeddiensten en 4 medische huizen in Engeland en Wales; 50,8% meisjes; 48,5% van de kinderen was jonger dan 2 jaar.

### Onderzoeksopzet

- prospectieve, multicenter, diagnostische cohortstudie
- follow-up van 3 maanden (telefonisch interview bij 1 276 kinderen na 14 dagen)

- na toestemming van de ouders werden 107 indextesten uitgevoerd via de ouders en de artsen: symptomen (inclusief medische voorgeschiedenis en ernst van de symptomen), tekenen en de resultaten van de dipstick, volledig respiratoir en abdominaal onderzoek, klinische bevindingen van de arts
- vóór de bekendmaking van de resultaten van de dipstick noteerden de artsen hun klinische diagnose (al dan niet vermoeden van urineweginfectie) en hun klinisch oordeel (de intentie om de urine te laten analyseren en een antibioticumbehandeling te starten)
- identificatie van uropathogenen ( $\geq 10^5$  CFU/ml) behorend tot de groep *Enterobacteriaceae*
- urinestaal bekomen via midstreamurine in propere container bij zindelijke kinderen en via inlegluiers bij niet-zindelijke kinderen
- sequentieel uitgevoerde logistische regressie (eerst de symptomen en tekenen en vervolgens de resultaten van de dipstick).

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: gevalideerd diagnostisch algoritme versus **gouden standaard** (identificatie van uropathogenen)
- uitkomstmaten voor de diagnostische evaluatie gebaseerd op:
  - ontwikkeling van verschillende algoritmes om de beste medisch-economische strategie te bepalen in vergelijking met het klinisch oordeel
  - evaluatie van de diagnostische accuraatheid via de oppervlakte onder de **ROC-curve** (AUC) en vergelijking met de AUC van het klinisch oordeel
- economische uitkomstmaten: impact op gezondheid uitgedrukt in QALY's (Quality Adjusted Life Years) en QALD's (Quality Adjusted Life Days).
- stratificatie van de kinderen in functie van de methode van urine-opvang.

### Resultaten

- resultaten van de urinekweek waren interpreteerbaar voor 5 017 kinderen (70%)
- *midstream-urinestaal*:
  - n=2 740, 94% minstens 2 jaar oud en 54% meisjes
  - 2,2% met een urineweginfectie bevestigd via urinekweek
  - het klinisch oordeel van de arts kon 46,6% van de kinderen met een positieve kweek identificeren met een AUC van 0,77 en een **specificiteit** van 94,7%
  - 4 symptomen (pijnlijke mictie, slecht ruikende urine, voorgeschiedenis van urineweginfecties en afwezigheid van ernstige hoest), 3 tekenen (globale indruk van de arts over een ernstige verandering in gezondheidstoestand, abdominale gevoeligheid bij onderzoek, afwezigheid van acute otitis) en 3 resultaten van de dipstick (aanwezigheid van nitriet, leukocyten en rode bloedcellen) waren onafhankelijk geassocieerd met een bewezen urineweginfectie (AUC 0,89 voor symptomen en tekenen en AUC 0,93 wanneer de bevindingen van de dipstick werden toegevoegd)
  - risicostratificatie op basis van het model met de hoogste specificiteit (selectie van 5% van de kinderen voor een urinetest alias DUTY5%) leidde tot een kleiner aantal kinderen bij wie een urinestaal afgenomen werd in vergelijking met risicostratificatie volgens het klinisch oordeel van de arts (4,8% versus 9,2%), met een equivalente of hogere specificiteit en **sensitiviteit**; de DUTY5%-strategie was dus accurater, minder duur en niet minder effectief op het vlak van QALY's en QALD's dan het klinisch oordeel
  - het bijkomend nut van de dipstick ging teniet als men rekening hield met de financiële kosten
- *urinestaal via inlegluier*
  - n=2 277, 82% jonger dan 2 jaar en 48% meisjes
  - 1,3% met een urineweginfectie bevestigd via urinekweek

- het klinisch oordeel van de arts kon 13,3% van de kinderen met een positieve kweek identificeren met een AUC van 0,63 en een specificiteit van 98,5%
- 4 symptomen (slecht ruikende urine, donkere urine, vrouwelijk geslacht en afwezigheid van luierslag) en 2 resultaten van de dipstick (aanwezigheid van nitriet en leukocyten) waren onafhankelijk geassocieerd met een bewezen urineweginfectie (AUC 0,81 voor symptomen en AUC 0,87 wanneer de bevindingen van de dipstick werden toegevoegd)
- de verhouding tussen de kosten en de effectiviteit kon niet berekend worden door de lagere diagnostische waarde van de risicostratificatie bij jongere kinderen en door de hogere contaminatiegraad.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat het beslistkundig algoritme beter kan bepalen bij welke kinderen de urine geanalyseerd moet worden dan het klinisch oordeel van de arts, vooral bij kinderen die een midstreamurinestaal kunnen afleveren. Een dipstick onderbouwt beter het besluit om al dan niet te starten met een antibioticumbehandeling, maar leidt tot hogere financiële kosten in vergelijking met het wachten op de laboresultaten. Verder gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek is nodig om een beter onderscheid te kunnen maken tussen uropathogene en contaminerende kiemen, om de impact van het diagnostisch algoritme op de evolutie van de patiënt te evalueren en om de kosteneffectiviteit te berekenen van een empirische antibioticumbehandeling versus een antibioticumbehandeling op basis van het antibiogram.

### **Financiering van de studie**

National Institute for Health Research Health Technology Assessment (HTA) programme.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

DUTY is een diagnostische, prospectieve, multicenter cohortstudie bij acut zieke kinderen jonger dan 5 jaar. Selectiebias lijkt weinig waarschijnlijk door de consecutieve rekruteringswijze. De studie werd goedgekeurd door het ethisch comité van de National Health Service. De inclusiecriteria zijn duidelijk beschreven en toegepast behalve dat de leeftijdsgrens van de kinderen oorspronkelijk vastgelegd was op 4 jaar. Kinderen met een recente antibioticumbehandeling of met comorbiditeit waren niet opgenomen. De stratificatie van de kinderen gebeurde in functie van de manier waarop de urine opgevangen werd: midstreamurine in propere containers bij zindelijke kinderen en via inlegluiers bij niet-zindelijke kinderen. De urinestalen werden getest met dezelfde dipstick (Siemens Multistix® 8 SG). De onderzoekers gebruikten een microbiologische definitie van een urineweginfectie:  $>10^5$  CFU/ml behorend tot de groep *Enterobacteriaceae*. Dat beperkt het risico van incorporation bias. De logistische regressie-analyses en de evaluatie van de algoritmes gebeurden blind voor de rekrutering en de gegevensverzameling, waardoor er weinig risico bestond van interpretation bias.

### **Interpretatie van de resultaten**

Na screening van 14 724 kinderen konden de auteurs 7 374 kinderen includeren. Nadien excludeerden ze nog 196 kinderen en op vraag van de ouders namen 15 kinderen niet meer deel aan de studie. De uiteindelijke steekproef bestond dus uit 7 163 kinderen (de helft meisjes en de helft jongens en 49% jonger dan 2 jaar). Voor 5 017 kinderen (70%) waren de resultaten van een urinekweek beschikbaar. Een eerste vaststelling van deze grote, representatieve ‘real world’ cohortstudie is de lage prevalentie van urineweginfecties bij kinderen jonger dan 5 jaar met een acute verandering van hun gezondheidstoestand: 2,2% bij de kinderen met een midstreamurinestaal en 1,3% bij de kinderen met een urinestaal via de luier. Een tweede belangrijk punt is de grote invloed van de methode om de urine

op te vangen op de efficiëntie en de accuraatheid van de urinekweek, waardoor de oefening om een diagnostisch model te ontwikkelen aan belang inboet. Uiteindelijk is het algoritme gebaseerd op symptomen en tekenen efficiënter gebleken dan het klinisch oordeel van de arts, maar alleen bij afname van de urine via een midstreamstaal.

Ten slotte suggereert de DUTY-studie dat de resultaten van de dipstick kunnen helpen bij de beslissing om te starten met antibiotica, maar dat leidt tot supplementaire kosten. Bij de kinderen met een midstreamurinestaal stelden de auteurs vast dat 4 klinische symptomen en 3 tekenen voorspellers zijn van een urineweginfectie. Deze associatie wordt nog groter wanneer men ook rekening houdt met de resultaten van de dipstick. Bij de kinderen met een urinestaal via de luier zijn 4 symptomen voorspellers van een urineweginfectie en de accuraatheid verbetert matig wanneer de resultaten van de dipstick ook positief zijn.

Afgezien van deze pragmatische resultaten komt de maatschappelijke impact van antibioticaresistentie hier niet aan bod en is er ook geen antwoord op het dilemma tussen een empirische antibioticumbehandeling versus een antibioticumbehandeling op basis van het antibiogram (4,5).

Bovendien gaat het bij de definitie van uropathogene kiemen alleen over de groep *Enterobacteriaceae*. Er is dus nood aan verder gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek om een beter onderscheid te kunnen maken tussen uropathogene en contaminerende kiemen, om de impact van het diagnostisch algoritme op de evolutie van de patiënt te evalueren en om de kosteneffectiviteit te berekenen van een empirische antibioticumbehandeling versus een antibioticumbehandeling op basis van het antibiogram.

## Besluit van Minerva

De DUTY-studie is een diagnostische, prospectieve multicenter cohortstudie bij 7 163 kinderen jonger dan 5 jaar die zich aanbieden in de eerste lijn met een acute verslechtering van hun gezondheidstoestand. Op basis van een nauwgezette en adequate analyse bevelen de auteurs aan om bij kinderen ouder dan 2 jaar een urinestaal via midstream te laten onderzoeken indien 3 van de 5 volgende symptomen of tekenen aanwezig zijn: voorgeschiedenis van urineweginfecties, slecht ruikende urine, pijn bij het plassen, klinische indruk van ernstige ziekte en afwezigheid van ernstige hoest. De sensitiviteit van deze aanpak bedraagt 51,7%. De dipstick heeft geen supplementaire diagnostische waarde en is economisch niet verantwoord. Voor kinderen jonger dan 2 jaar bij wie een urinestaal alleen mogelijk is via de luier, laten de gegevens van deze studie niet toe om een onderscheid te maken tussen de kosteneffectiviteit van het algoritme en het klinisch oordeel, met of zonder dipstick.

## Voor de praktijk

NICE stelde in 2007 voor om bij alle kinderen met een acute verslechtering van hun gezondheidstoestand zo snel mogelijk een urineweginfectie op te sporen (3). De richtlijn vermeldt wel dat er geen harde klinische criteria zijn die een urineweginfectie kunnen doen vermoeden en dat de keuze van een antibioticum bacteriologisch gedocumenteerd moet worden. De NICE-richtlijn is momenteel aan herziening toe (6). In 2016 stelde de hier besproken DUTY-studie een diagnostisch algoritme voor, gebaseerd op symptomen en tekenen die een urineweginfectie kunnen voorspellen. Dit model lijkt betrouwbaar bij kinderen ouder dan 2 jaar bij wie een midstreamurinestaal afgenomen kan worden. Systematisch testen met een dipstick is niet verantwoord.

**Referenties** zie website