

# Wat is de waarde van pyurie voor de diagnose van urineweginfecties?

## Referentie

Cheng B, Zaman M, Cox W. Correlation of pyuria and bacteriuria in acute care. *Am J Med* 2022;135:e353-e358. DOI: 10.1016/j.amjmed.2022.04.022

## Duiding

Matthijs Oyaert, klinisch bioloog  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat is de diagnostische accuraatheid van pyurie voor de diagnose van een urineweginfectie bij symptomatische en asymptomatische patiënten?

## Achtergrond

De diagnose van een urineweginfectie (UWI) is in de eerste plaats gebaseerd op klinische symptomen en kan worden ondersteund door de aanwezigheid van witte bloedcellen (pyurie) en bacteriën in de urine (bacteriurie) (1,2). In Minerva vermeldden we reeds dat de aantonende kracht van individuele symptomen bij vermoeden van een UWI vrij zwak is. De combinatie van symptomen met een positieve nitriettest is wel een goede aantoner voor een UWI. Noch de afwezigheid van individuele symptomen, noch de combinatie met een negatieve nitriet- en leucocytanestrase (LE)-test hebben voldoende uitsluitende kracht (3,4). In het laboratorium kan men het aantal witte bloedcellen (WBC) tellen in een urinesediment en kan men voorts ook een microbiologische kweek uitvoeren. *Escherichia coli* is de meest voorkomende verwekker van UWI's in de huisartsenpopulatie (75 tot 85% van alle gevallen). Urinekweken vertegenwoordigen een aanzienlijk deel van de werklast in microbiologische laboratoria (5). Pyurie wordt vaak teruggevonden bij asymptomatische patiënten zonder klinische diagnose van een UWI, zoals bij oudere personen in een instelling (6). Uit een cross-sectionele studie, besproken in Minerva, konden we besluiten dat het opsporen van bacteriurie weinig of geen nuttige informatie oplevert bij bewoners van een rusthuis die verschillende aspecifieke klachten vertonen (7,8). Bovendien kon men in een systematische review en meta-analyse van heterogene studies, voornamelijk uitgevoerd bij oudere patiënten, geen klinisch relevant verschil aantonen tussen een antibiotische behandeling en placebo of geen behandeling voor asymptomatische bacteriurie. Er was wel een betere bacteriële eradication ten koste van significant meer ongewenste effecten (9,10). Overigens kunnen ook patiënten met andere aandoeningen zoals auto-immuunziekten, chronisch nierfalen of allergieën zich presenteren met een verhoogd aantal WBC in de urine (11). De diagnostische waarde van pyurie in het kader van symptomatische en asymptomatische UWI's blijft dus nog onduidelijk.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- rekrutering van patiënten ouder dan 18 jaar, opgenomen in een ziekenhuis in de Verenigde Staten, met een ICD10-code voor urineweginfectie (N39.0) in het medisch dossier, bij wie daarnaast een analyse van de urine was uitgevoerd en de resultaten van een urinecultuur beschikbaar waren
- exclusiecriteria: resultaten van een cultuur van een andere bron dan de urinewegen, groei van schimmels of gisten in de cultuur
- uiteindelijke inclusie van 46 127 ziekenhuispatiënten (uit verschillende ziekenhuizen) met een gemiddelde leeftijd van 56,8 (SD 23,03) jaar, 21% mannen, 3% met een urinaire katheter.

### Onderzoeksopzet

Observationele retrospectieve diagnostische studie (12)

- stratificatie van de patiënten in 4 groepen op basis van het aantal witte bloedcellen in de urine: 0-5 witte bloedcellen (WBC) per high powered field (hpf)\*; 5-10 WBC/hpf; 10-25 WBC/hpf en >25 WBC/hpf
- definiëring van ‘bacteriurie’ als elke bacteriële groei in de urinecultuur onafhankelijk van het aantal bacteriën
- definiëring van ‘klinisch significante bacteriurie’ als elke bacteriële groei >5x10<sup>4</sup> CFU (Colony Forming Units)/ml.

\* het gezichtsveld onder het maximale vergrotingsvermogen van het gebruikte objectief van de microscoop; vaak komt dit neer op een vergroting van 400x.

### Uitkomstmeting

- sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde van aantal WBC/hpf voor de diagnose van bacteriurie
- **ROC-curve met AUC.**

### Resultaten

- de incidentie van een positieve urinecultuur bedroeg 25,4% in de groep met 0-5 WBC/hpf, 28,2% met 5-10 WBC/hpf, 33% met 10-25 WBC/hpf en 53,8% met >25 WBC/hpf (p<0,05 voor het verschil in incidentie tussen de groepen); in 79,7% tot 86,2% van de positieve urineculturen ging het om klinisch significante bacteriurie (zonder statistisch significant verschil tussen de groepen)
- de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde was laag voor alle groepen (*zie tabel*)
- analyse van de ROC-curve toont een AUC 0,637 (met 95% BI van 0,632 tot 0,643) om een positieve van een negatieve microbiologische urinecultuur te onderscheiden; de optimale afkapwaarde voor sensitiviteit/specificiteit was >25 WBC/hpf.

Tabel. Diagnostische accuraatheid (sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde (PPV) en negatief voorspellende waarde (NPV)) voor 5-10 WBC/hpf, 10-25 WBC/hpf en >25 WBC/hpf.

| WBC/hpf | sensitiviteit | specificiteit | PPV    | NPV    |
|---------|---------------|---------------|--------|--------|
| 5-10    | 87,66%        | 23,95%        | 43,27% | 74,58% |
| 10-25   | 77,77%        | 40,66%        | 46,44% | 73,43% |
| >25     | 57,67%        | 67,24%        | 53,81% | 70,60% |

### Besluit van de auteurs

De diagnostische accuraatheid van pyurie alleen is onvoldoende om bacteriurie te voorspellen. De optimale afkapwaarde om bacteriurie op te sporen bedroeg >25 witte bloedcellen/hpf (high power field). De resultaten van deze studie onderbouwen de huidige aanbevelingen om geen antibiotische behandeling op te starten op basis van een urineanalyse alleen. Tevens kunnen de bekomen resultaten als basis gebruikt worden om toekomstige gerandomiseerde gecontroleerde studies op te zetten die onderzoek doen naar strategieën voor asymptomatische patiënten met pyurie.

### Financiering van de studie

Deze studie werd gefinancierd door de Health Care System Capital Division.

### Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Bespreking

### Beoordeling van de methodologie

De *indextest* van deze diagnostische studie bestond uit het aantal witte bloedcellen (WBC) dat men bepaalde met een manuele microscopische methode. Hoewel de manuele methode nog steeds de referentiemethode is voor de beoordeling van het urinesediment, worden in de meeste klinische laboratoria in Europa urinesedimenten onderzocht met automatische urinesediment analysers en wordt het aantal witte bloedcellen gerapporteerd in aantal per  $\mu\text{l}$  of per  $10^6$  per l. Gezien de telling van de WBC met behulp van de manuele methode gekenmerkt wordt door een grote variabiliteit, kan men zich de vraag stellen of de verschillende patiënten in deze studie correct gecategoriseerd werden (13). Bij de interpretatie van de resultaten dient men dan ook met deze beperking rekening te houden. De *referentietest* bestond uit bacteriurie, dat als surrogaat voor infectie gebruikt werd. Omdat men patiënten selecteerde op basis van een diagnostische code voor urineweginfecties (UWI's) zonder te informeren naar symptomen en ziektekenen van infectie kunnen we de prevalentie van UWI's versus asymptomatische bacteriurie in deze studie niet precies bepalen. Daarom definieerden de onderzoekers een subgroep van klinisch significante bacteriurie ( $>50\,000$  CFU/ml). Omdat het aantal patiënten met een klinisch significante bacteriurie afhankelijk van de patiëntengroep varieerde van 79,7 tot 86,2% leverde dit geen noemenswaardige verschillen in resultaten op. Historisch wordt een positieve urinecultuur echter wel gedefinieerd als de aanwezigheid van  $\geq 10^5$  CFU/ml (14,15). Hoewel deze afkapwaarde werd afgeleid in een groep van vrouwen met acute pyelonefritis, wordt deze afkapwaarde vaak gegeneraliseerd naar de algemene populatie. Recente publicaties tonen echter aan dat deze afkapwaarde niet mag veralgemeend worden daar bij 30 tot 50% van de patiënten met een acuut urethraal syndroom vaak minder dan  $10^5$  CFU/ml aanwezig zijn (16). Een lager aantal CFU/ml bij een klinisch significante infectie werden eerder gerapporteerd bij patiënten die antibiotica kregen, bij mannen en in urineculturen waarin andere micro-organismen dan *E. coli* en *Proteus* spp groeiden. In dit verband is het trouwens ook belangrijk om op te merken dat in de studie geen rekening gehouden werd met het micro-organisme dat verantwoordelijk was voor de UWI. Naast de aanwezige pyurie en het aantal micro-organismen is het immers ook van belang te weten welke micro-organismen aanwezig zijn en op welk staaltype het urinesediment bepaald werd (17). Tevens dienen culturen met  $\geq 10^5$  CFU/ml maar met  $>2$  verschillende uropathogenen beschouwd te worden als contaminatie.

### Beoordeling van de resultaten

De belangrijkste meerwaarde van deze studie zou kunnen liggen in het feit dat er geen specifieke patiëntengroep geselecteerd werd en dat de bekomen resultaten daarom gegeneraliseerd kunnen worden naar de algemene ziekenhuispopulatie. Uit de resultaten kan afgeleid worden dat in de studie vooral vrouwelijke patiënten (79%) werden geïncludeerd. Dit komt overeen met de prevalentie van UWI's in de algemene populatie (18). Uit de resultaten blijkt dat pyurie alleen onvoldoende waarde heeft om bacteriurie en *by proxy* een UWI te diagnosticeren en dus zeker niet gebruikt kan worden om te beslissen over het initiëren van een antibiotische therapie. Wegens de 'vage' definitie van een klinisch relevante UWI en de gebruikte methode om het aantal WBC te kwantificeren dienen de bekomen resultaten van deze studie echter met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden. Dit zou zich kunnen vertalen in het feit dat men behalve pyurie ook het aantal en type micro-organismen, samen met het staaltype, moet meenemen bij de interpretatie van een urinestaal (19,20). De commentaren van het klinisch laboratorium op het rapport van urineculturen kan hierbij een meerwaarde betekenen. Naast patiëntinformatie kan ook klinisch relevante informatie (zoals antibioticumgebruik) en het staaltype belangrijk zijn bij de interpretatie van de resultaten van een urinecultuur (18). Op deze manier kunnen urineculturen gerapporteerd worden als "negatief" of als "geen groei van uropathogenen". Voor culturen waarin uropathogenen aanwezig zijn dienen het aantal CFU/mL samen met het type uropathogeen gerapporteerd te worden, al dan niet vergezeld van extra commentaren (17,19). Daarnaast dient de clinicus de resultaten van een urinestaal te correleren met de klinische presentatie van de patiënt zodat kan besloten worden of de patiënt al dan niet een UWI doormaakt en een eventuele behandeling dient te worden opgestart.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

Een urineweginfectie is aangetoond bij een combinatie van urineweggerelateerde klachten in combinatie met een positieve nitriettest. Een urineweginfectie kan nagenoeg worden uitgesloten als de nitriet- en leukocytenerasetest negatief zijn (1,2). Bij twijfel (zoals negatieve nitriettest en positieve leukocytenerasetest kan een urineonderzoek, eventueel gevolgd door een kweek zinvol zijn om samen met de klinische presentatie en de klinische voorgeschiedenis van de patiënt te beslissen over de eventuele opstart van een antibiotische behandeling (1,2).

### **Besluit van Minerva**

Deze retrospectieve observationele diagnostische studie in een grote niet-geselecteerde ziekenhuispopulatie toont aan dat de diagnostische accuraatheid van het aantal witte bloedcellen bij microscopisch onderzoek onvoldoende is om bacteriurie bij symptomatische en asymptomatische patiënten te voorspellen. Het feit dat men geen rekening hield met de symptomatologie van de geïncludeerde patiënten beknop de klinische relevantie van deze studie.

**Referenties** zie website