Klinische tekens en symptomen van urineweginfecties bij kinderen

Maxim Castro, Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: Prof Jan Verbakel, Katholieke Universiteit Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2018-2019

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

Inleiding

Urineweginfecties komen dagelijks voor in de huisartsenpraktijk en zijn vooral bij jonge kinderen moeilijk te diagnosticeren. Ik kreeg de kans om te helpen aan de ERNIE 4 studie. Deze studie heeft als doel een nieuwe urinetest, voor urineweginfecties, te evalueren en het ziekteverloop bij kinderen met een intermediair CRP te beschrijven. Door het meehelpen aan de ERNIE 4 studie kreeg ik inzicht in de verschillende symptomen, tekens en kliniek die bevraagd werden.

Onderzoeksmethodiek

Het proces verliep in twee delen. Eerst was er de verwerking van de vragenlijsten, die werden ingevuld door de huisartsen. Het tweede deel bestaat uit een literatuuronderzoek. Een selectie van artikels werd gemaakt na een zoektocht in de MEDLINE database. De artikels werden geïncludeerd wanneer ze gepubliceerd waren in de laatste 10 jaar, te betrekken waren op de Belgische ambulante setting en wanneer ze klinische tekens en symptomen beschreven. 34 artikels voldeden aan deze criteria en werden grondig bekeken, waarna 7 artikels geïncludeerd werden. Deze 7 artikels werden aangevuld met één extra artikel en richtlijnen. De artikels werden bestudeerd en vergeleken met de ERNIE 4 studie.

Resultaten

In de bestudeerde literatuur is evidentie te vinden voor de verschillende klinische tekens en symptomen hoewel er soms discussie is. Koorts, algemene symptomen, urinaire symptomen en medische voorgeschiedenis hebben allemaal invloed op de probabiliteit van een urineweginfectie. Om te vereenvoudigen wanneer wij, als artsen, moeten overgaan tot actie stelt Shaikh et al een diagnostische flowchart voor, Hay et al de DUTY clean catch criteria.

Discussie en besluit

De meeste artikels maken een opsplitsing tussen kinderen jonger dan twee jaar en ouder dan twee jaar. Over sommige symptomen bestaat er onenigheid zoals koorts. Opvallend is de verhoogde probabiliteit voor een urineweginfectie bij de afwezigheid van bepaalde symptomen. Shaikh et al heeft een diagnostisch algoritme ontwikkeld die bekijkt of een urinestaal moet genomen worden aan de hand van risicofactoren voor urineweginfecties. Deze criteria lijken omslachtig om te gebruiken in de eerstelijnsgeneeskunde. De DUTY clean catch criteria, gebaseerd op vijf klinische tekens, lijkt gemakkelijker in gebruik voor de eerstelijnsgeneeskunde. Verder onderzoek is hier nodig voor de impact op de kliniek en patiënten outcome.
Voor de ERNIE 4 studie zijn voor alle urinaire en respiratoire symptomen evidentie te vinden in de bestudeerde literatuur. Bij de ‘andere symptomen’ vonden we niet voor alle symptomen onderbouwing maar deze werden gebruikt voor het tweede deel van de studie.

Inhoudstafel

Abstract 1
Inhoudstafel 2
Inleiding 3
Onderzoeksmethodiek: 3
Resultaten 4
Koorts 5
Algemene symptomen 5
Urinaire symptomen 6
Medische voorgeschiedenis 6
Criteria 7
Toegepast op de ERNIE 4 studie 8
De bevraagde achtergrond: 8
De ziekte: 8
De bevraagde urinaire klachten: 9
De bevraagde respiratoire klachten: 9
Andere symptomen die beschreven werden. 10
Discussie 11
Besluit 13
Referenties 14
Verplichte bijlagen 15

Inleiding

Ik mocht meehelpen aan de ERNIE 4 studie, deze studie gaat over urineweginfecties bij kinderen. Urineweginfecties komen dagelijks voor in de (huisartsen)praktijk. De infecties zijn soms, en dan vooral bij jonge kinderen, moeilijk te diagnosticeren. Het is een onderwerp waar ik mij graag in verdiepte.

De ERNIE 4 studie is een prospectieve interventionele studie met als doel een nieuwe urinetest te evalueren voor urineweginfecties (UWI) bij kinderen in de ambulante praktijk en als tweede doel het ziekteverloop bij kinderen met een intermediair CRP te beschrijven. Naast de uitvoering van een urinetest en de CRP test werd een vragenlijst ingevuld door de huisarts. De vragenlijsten verwerkte ik in de databasis. Hierdoor kreeg ik een inzicht in de verschillende symptomen, tekens en kliniek die bevraagd werden. Er werden veel symptomen bevraagd en niet enkel urinaire. Het maakte mij nieuwsgierig naar de bewijskracht van bepaalde tekens en symptomen bij een urineweginfectie in de huidige literatuur. Ik kwam tot de volgende onderzoeksvraag:
Welke klinische tekens en symptomen zijn relevant voor urineweginfecties bij kinderen (0 maanden tot 18 jaar) in de ambulante setting (volgens de huidige literatuur)?

Onderzoeksmethodiek:

In eerste instantie heb ik de vragenlijsten verwerkt. De vragenlijsten werden ingevuld door de artsen op basis van anamnese en klinisch onderzoek. Zowel achtergrondinformatie alsook de urinaire symptomen, respiratoire symptomen en andere symptomen werden bevraagd. Aan de arts werd een inschatting gevraagd van de ernst van de symptomen en een werkhypothese. Vervolgens werd gekeken of dat aan 1 van de 3 voorwaarden (niet pluis gevoel, koorts >40°C of dyspneu) werd voldaan om een CRP test te doen. Indien een CRP test werd uitgevoerd dan moest de waarde eerst geschat worden en daarna werd de effectieve waarde gegeven. Verder volgden de eventueel voorgeschreven antibiotica of andere medicatie en de aangevraagde onderzoeken. Na een maand werd ook een follow-up voorzien. In deze follow-up werd bevraagd of herconsultatie, huisbezoek, telefonisch contact, aanpassing van de oorspronkelijke werkhypothese, bijkomende medicatie, antibiotica, bijkomende onderzoeken, verwijzing naar de tweede lijn, verwijzing naar de spoeddienst, hospitalisatie of heelkundige ingrepen nodig waren en zo ja waarom.
Door het invoeren van de data kreeg ik inzicht in de studie. Dit inzicht heb ik gebruikt om aan de literatuurstudie te beginnen.

Voor de zoektocht werd de volgende PIRTS gedefinieerd:

P (population)	Kinderen van 0 maanden tot 18 jaar
I (index tests)	Klinische tekens en symptomen
R (reference standard)	Urinecultuur
T (target condition)	Urineweginfecties
S (setting)	Eerstelijnsgeneeskunde

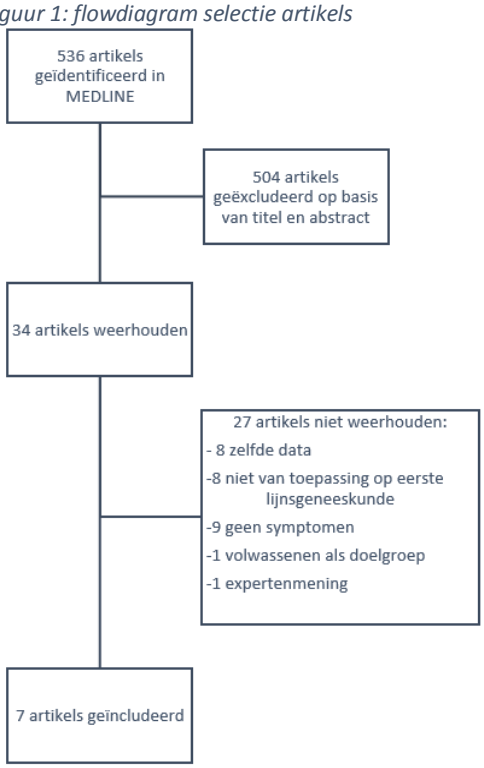
Om tot een selectie van artikels te komen, werd gezocht in de MEDLINE database met de volgende Meshtermen: Urinary Tract Infections, Pyelonephritis, Signs and Symptoms, infant, child en adolescent.
Het resultaat van deze search gaf 536 artikels, gepubliceerd in de laatste 10 jaar. Voor de verdere selectie werden volgende criteria gebruikt:

- Ambulante setting? Te betrekken op Belgische ambulante setting?
- Beschrijving diagnostische accuraatheid klinische tekens en symptomen

Van de 536 artikels werden 504 artikels geëxcludeerd op basis van titel en abstract. Van de 34 overgebleven artikels werden in totaal 27 artikels niet weerhouden om de volgende redenen:

Bij 8 artikels waren de klinische tekens en symptomen gebaseerd op hetzelfde artikel, 8 artikels waren niet van toepassing op de eerstelijnsgeneeskunde, 9 artikels beschreven geen symptomen of enkel koorts, 1 artikel ging over volwassenen en 1 artikel was een niet onderbouwde expertmening. Uiteindelijk voldeden 7 artikels aan de criteria. De lijst met artikels werd aangevuld met één relevant artikel ouder dan 10 jaar, de NICE guidelines, de EAU guidelines on paediatric urology en de richtlijnen op EBpracticenet (Urineweginfectie bij een kind). In de gevonden artikels werd vaak verwezen naar Shaikh et al uit 2007, daarom werd dit artikel geïncludeerd. Wat volgt, is een bestudering van de artikels over de klinische tekens en symptomen van urineweginfecties die dan vergeleken wordt met de klinische tekens en symptomen die bevraagd werden tijdens de ERNIE 4 studie.

Figuur 1: flowdiagram selectie artikels



Resultaten

In tabel 1 vinden we de gebruikte artikels en richtlijnen.

Artikel	Type	Populatie	Land
Hay et al.[1] 2016	Prospectieve diagnostische cohort studie, primary care	Zieke kinderen jonger dan 5 jaar	Engeland en Wales
Craig et al.[2] 2010	Prospectieve cohort studie, spoeddiensten	Febriele kinderen jonger dan 5 jaar	Australië
Ammentie et al. [3] 2011	Aanbevelingen, spoeddiensten	Kinderen 2 maand tot 3 jaar	Italië
Wang et al.[4] 2015	Prospectieve studie, spoeddiensten	Kinderen 3 maanden tot 2 jaar	Taiwan
Roberts et al.[5] 2011	Revisie Richtlijnen, spoeddiensten	Kinderen 2 maanden tot 2 jaar	Verenigde Staten
Chishti et al.[6] 2010	Richtlijnen Pyelenofritis	Kinderen 2 maanden tot 2 jaar	Verenigde Staten
Mace et al.[7]	Richtlijnen	Kinderen jonger dan 2 jaar met koorts op de	Verenigde staten
Shaikh et al[8]	Systematic review	Kinderen jonger dan 18 jaar	
NICE guidelines[9] 2007	Klinische richtlijnen	Kinderen jonger dan 16 Jaar	Verenigd Koningrijk
Stein et al.[10] 2013	Urologische richtlijnen	Kinderen	Verenigde staten
EBpracticenet[11]	Richtlijnen	Kinderen	België

Tabel 1: Artikels

In deze tabel zien we dat de meeste artikels zich toespitsen op jonge kinderen toch valt over de oudere kinderen heel wat te bespreken. De artikels zijn het eens dat het moeilijk is om tot de diagnose van een urineweginfectie te komen bij kinderen. Vaak gaat het, zeker bij jonge kinderen over vage klachten. De urinaire symptomen komen voor maar ook niet altijd. Er zijn (algemene) symptomen die de likelihood verhogen, net als factoren uit de (medische) voorgeschiedenis.

Koorts

Volgens verschillende artikels is koorts het symptoom dat de kans op een urineweginfectie, bij kinderen jonger dan twee jaar, het meest vergroot. Vooral koorts zonder focus is een risicofactor. De lichaamstemperatuur die gehanteerd wordt, is wel verschillend in de artikels. Shaikh et al[8] komt tot de conclusie dat een lichaamstemperatuur hoger dan 40°C kan beschouwd worden als een zinvolle indicator om patiënten, jonger dan 2 jaar, met een urineweginfectie te identificeren. Een temperatuur hoger dan 40°Celsius heeft een likelihood van 3.2 tot 3.3. Wanneer de temperatuur hoger is dan 39°C en de koorts is langer dan 48 uur bezig dan verhoogt de probabiliteit van een urineweginfectie ook. Een likelihood ratio (95% betrouwbaarheidsinterval) van 4.0 (1.2-13.0) wordt beschreven[8]. Bij kinderen ouder dan twee jaar wordt in Shaikh et al[8] niet verwezen naar een temperatuursverhoging. In de richtlijnen van de American Academy of Paediatrics[12] vinden we terug dat koorts hoger dan 39°C een risicofactor is voor een UWI voor beide geslachten. De NICE guidelines[9] zeggen dat alle jonge kinderen met koorts boven 38°C, zonder focus, moeten getest worden op een mogelijke urineweginfectie door urine-analyse en urinecultuur.[9] In de NICE guidelines wordt een verdeling gemaakt tussen preverbale kinderen en verbale kinderen. Bij preverbale kinderen is koorts één van de meest voorkomende symptomen in tegenstelling tot verbale kinderen waar koorts wordt gecategoriseerd als één van de minst voorkomende symptomen. Dit ligt in lijn met Shaikh et al. uit 2007. [8,9]

Niet alle artikels zijn akkoord met de stelling dat koorts het belangrijkste symptoom is bij UWI. Hay et al[1] beschrijft de resultaten van de DUTY (Diagnosis of Urinary Tract infection in Young childeren) studie, een multicentrische prospectieve, diagnostische cohort studie bij zieke kinderen onder 5 jaar aangemeld in een primary care site in Engeland en Wales. Hoewel koorts één van de mogelijke inclusiecriteria was en er vooral klinische interesse was voor koorts zonder focus werd geen evidentie gevonden dat koorts (zonder focus) geassocieerd was met urineweginfecties. In het artikel wordt besloten dat koorts dus niet gebruikt moet worden om urineweginfecties te stratificeren.

Algemene symptomen

Craig et al[2] was een twee jaar durende prospectieve cohort studie uit Australië met kinderen jonger dan 5 jaar, die zich presenteren met koorts in het pediatrisch ziekenhuis. Hier werd aangetoond dat urinaire symptomen en de algemene indruk van het kind de twee variabelen zijn die een urineweginfectie het meest waarschijnlijk maken, meer dan koorts. De studie toonde aan dat de aanwezigheid van symptomen die niet geassocieerd worden met een urineweginfectie, zoals stridor, de kans op een UWI erg verlaagden.[2] De verhoogde kans op een UWI bij afwezigheid van bepaalde symptomen is ook beschreven in andere artikels. Zo heeft, volgens Shaikh et al[8], de afwezigheid van een andere focus bij een ziek kind een positieve likelihood ratio (95% betrouwbaarheidsinterval) van 1.4 (1.1-1.8)[8]. Hay et al[1] toonde aan dat de aanwezigheid van een ernstige hoest, odds ratio (95% betrouwbaarheidsinterval) van 0.28 (0.08-0.93) en de aanwezigheid van afwijkingen aan het oor, odds ratio (95% betrouwbaarheidsinterval) van 0.30 (0.11-0.83), een urineweginfectie meer onwaarschijnlijk maken.

Volgens EBpracticenet[11] is koorts bij kinderen zonder respiratoire symptomen een reden om aan een urineweginfectie te denken. In andere richtlijnen is terug te vinden dat naar een UWI moet gezocht worden bij koorts zonder focus. Bij jongere kinderen, minder dan 3 maanden oud of minder dan 2 jaar oud moet mijn vooral opletten bij vage (of algemene) symptomen. De meest voorkomende zijn dan braken, lethargie en prikkelbare kinderen. Beïnvloeding van de algemene toestand, slecht eten, failure to thrive en kronkelen worden ook beschreven in de NICE guidelines[9] en op EBpracticenet[11]. In de bestudeerde artikels komen de bovenstaande algemene symptomen terug. Shaikh et al[8] gaat verder in op het ziek voorkomen bij kinderen tussen 3 maanden oud en 24 maanden oud. Het ziek voorkomen heeft een positieve likelihood van 1.9. Tijdens de DUTY studie[1] werd de ernst van ziekte door de clinicus gescoord op een schaal van 0 tot en met 10. Waarbij 0 helemaal niet ziek is en 10 zeer ernstig ziek. Er bleek een gegradeerde associatie te zijn met UWI. Hoe hoger de score hoe groter de associatie. Bij een score van 6 of meer is er een odds ratio (95% betrouwbaarheidsinterval) van 6.84 (2.52-18.56).

Urinaire symptomen

In EAU guidelines on paediatric urology[10] zegt men dat de tekens van een UWI bij kleine kinderen vaak vaag en aspecifiek zijn. Later, bij kinderen ouder dan twee jaar, zijn er vaker de gekende urinaire symptomen. Dit is consistent met de andere richtlijnen en de literatuur. De volgende urinaire symptomen worden besproken in alle richtlijnen: frequente mictie, secundaire enuresis of verandering van de continentie, dysurie en buikpijn na de mictie of abdominale/suprapubische pijn.[9–11] In de NICE guidelines worden dysfunctionele voiding, flankpijn hematurie, indringende urinegeur en gewolkte urine ook nog vermeld. EBpracticenet en de NICE guidelines[9] spreken elkaar tegen wat betreft de indringende urinegeur. Volgens EBpracticenet is de observatie van de ouders, dat de geur van de urine slecht is, een slechte indicator voor UWI. In de DUTY studie[1] zegt men dat, vrij vertaald, een offensieve urinegeur geassocieerd is met urineweginfecties. Het is volgens de DUTY studie zelfs zo dat er een gegradeerde associatie is tussen de ernst van het symptoom en UWI. Een lichte geur van de urine geeft een odds ratio (95% betrouwbaarheidsinterval) van 4.08 (2.00-8.33) terwijl een ernstige geur een odds ratio (95% betrouwbaarheidsinterval) van 8.49 (3.74-19.26) geeft.

Net zoals bij de offensieve geur en de ernst van de ziekte is er volgens Hay et al[1] een gegradeerde associatie voor pijn of wenen bij de passage van de urine (dysurie). Hoe groter het probleem van pijn of wenen bij het passeren van de urine hoe groter de associatie met UWI. Abdominale gevoeligheid is ook geassocieerd met UWI maar dan niet gegradeerd. Voor andere urinaire symptomen wordt in het artikel van de DUTY studie verwezen naar Shaikh et al[8]. Hier kunnen we terugvinden dat rugpijn, dysurie, frequent plassen, nieuw gestarte incontinentie en suprapubische pijn positief geassocieerd zijn met het voorkomen van UWI. Shaikh gaat zelfs zo ver dat elke suprapubische gevoeligheid bij het klinisch onderzoek een UWI suggereert. In de andere artikels zijn dezelfde symptomen terug te vinden. Enkel hematurie is nog niet vernoemd. Hematurie wordt eenmaal beschreven als mogelijks een indicator voor cystitis toch eerder voor pyelonefritis.[6]

Medische voorgeschiedenis

In de literatuur bestaat geen discussie, een voorgeschiedenis van urineweginfectie(s) verhoogt de waarschijnlijkheid op een nieuwe UWI.[1,13] In Hay et al[1] is terug te vinden dat een vorig doorgemaakte UWI een odds ratio (95% betrouwbaarheidsinterval) heeft van 2.71 (1.39-5.27). De NICE guidelines raden dan ook aan om iedere UWI goed te documenteren.

In het eerste levensjaar zijn UWI meer voorkomend bij jongens dan bij meisjes. Vooral niet-besneden jongens hebben de eerste 6 levensmaanden een verhoogde kans op UWI. De besneden jongens hebben ook tijdens het eerste levensjaar een lagere kans op een UWI. De circumcisiestatus is dus belangrijk op te nemen in de voorgeschiedenis. Na het eerste levensjaar komen meer urineweginfecties voor bij meisjes dan bij jongens.[3,4,10,13]

Eerst werd gedacht dat urineweginfecties vooral meer voorkwamen bij blanke kinderen, men ziet echter dat de prevalentie bij Aziatische en Zuid-Amerikaanse kinderen vergelijkbaar is. Waardoor men nu kiest voor de termen zwart en niet-zwart ras. Shaikh et al[8] spreekt van een positieve likelihood ratio (95% betrouwbaarheidsinterval) van 1.4 (1.18-1.8) voor het niet-zwarte ras.

Criteria

Tot nu is er besproken wanneer de kans verhoogt op een UWI maar wanneer moeten we overgaan tot actie?

Samengevat stelt Shaikh et al[8] het volgende voor:

Wanneer bij febriele kinderen tussen 3 maanden en 24 maanden oud voldaan is aan 1 (niet-besneden jongens of meisjes) of 2 (besneden jongens) van de volgende voorwaarden, dan moet er een urineanalyse en urinecultuur gebeuren:

- Voorgeschiedenis van urineweginfecties
- Temperatuur hoger dan 39°C
- Koorts zonder focus
- Ziek voorkomen
- Suprapubische gevoeligheid (enkel bij meisjes niet-besneden jongens)
- Koorts duurt langer dan 24 uur
- Niet-zwart ras

Bij verbale kinderen ouder dan 24 maanden met urinaire symptomen wordt een opsplitsing gemaakt tussen categorie 1: besneden jongens en tussen categorie 2: meisjes en niet-besneden jongens. Bij besneden jongens moet enkel een urineanalyse en – cultuur gebeuren indien meerdere tekens of symptomen van een UWI aanwezig zijn. Is bij categorie 2 sprake van dysurie of pollakisurie dan moet een urineanalyse en –cultuur gebeuren. Is er geen dysurie of pollakisurie dan moet enkel een urineanalyse en –cultuur gebeuren indien er sprake is van abdominale pijn, rugpijn of new-onset incontinentie.

Hay et al[1] stelt de DUTY clean catch criteria voor. Dit is een puntenmodel gebaseerd op symptomen en tekens. Het gaat over de volgende symptomen en tekens, zie tabel 2.

Klinisch teken/symptoom	**Punten**
Pijn/wenen bij passage urine	2
Slechte geur urine	2
Vorige UWI	1
Afwezigheid van ernstige hoest	2
Ernstige ziekte aanwezig (score $\geq$ 6 op een schaal van 0-10)	2

Tabel 2: DUTY clean catch criteria[1]

Wanneer men als drempelwaarde $\geq$ 5 punten gebruikt (3 van de 5 symptomen om het gebruiksgemak te verhogen) dan is de probabiliteit van een UWI 18%. Wanneer men deze drempelwaarde gebruikt, ziet men dat het model kosteneffectief is en superieur ten opzichte van klinische tekens en symptomen alleen. Bij een waarde van 5 of hoger wordt aangeraden een "clean catch" urinestaal te nemen. Clean catch is een methode waar bij toiletgetrainde kinderen een steriele kom onder het kind werd gehouden of in het potje werd gezet. Bij andere kinderen werd de pamperzone zuiver gemaakt met enkel water en werd de steriele bol bij het perineum gehouden terwijl het kind op zijn knieën zat. Met een clean catch urinestaal kan dipsticktesting de probabiliteit nog verhogen of verlagen.

Buiten de geselecteerde artikels is in de literatuur veel te doen over de mogelijke correlatie tussen obesitas en UWI bij kinderen. Verschillende hypotheses zijn terug te vinden maar bewijs voor deze hypotheses is er nog niet.[14]

Toegepast op de ERNIE 4 studie

Voor de ERNIE 4 studie werd een vragenlijst opgesteld die werd ingevuld door de arts. De lijst bevraagt de achtergrond, anamnese en het klinisch onderzoek van de patiënt.

De bevraagde achtergrond:

- Geboortedatum/leeftijd
- Geslacht m/v
- Circumcisie, bij jongens
- Etniciteit: Kaukasisch, zwart, andere?

Het eerste dat gevraagd wordt, is de geboortedatum en dus leeftijd, dit is belangrijk omdat er in de literatuur een onderscheid gemaakt wordt tussen de leeftijden. Voornamelijk jonger dan 3 maanden, jonger dan 2 jaar en ouder dan 2 jaar. Soms wordt de opsplitsing gemaakt tussen preverbale kinderen en verbale kinderen. Deze leeftijdscategorieën zijn niet zomaar gemaakt er is namelijk een verschil in presentatie van de jonge patiënten en de oudere patiënten. De kinderen jonger dan 2 jaar zullen zich vaker met aspecifieke symptomen en/of koorts aanmelden, de oudere kinderen daarentegen hebben vaak specifiekere urinaire symptomen.

Vervolgens worden geslacht en circumcisiestatus (bij jongens) bevraagd. Het is aangetoond dat in de eerste 6 levensmaanden niet-besneden jongens een hoger risico hebben op een UWI dan meisjes en besneden jongens. Na het eerste levensjaar is er dan weer een hogere prevalentie van UWI bij meisjes dan bij jongens.[10]

Verschillende artikels tonen aan dat het behoren tot het niet-zwarte ras een risicofactor is voor UWI. Vroeger werd gedacht dat dit enkel voor het blanke ras was maar het is ondertussen aangetoond dat de prevalentie tussen de Aziatische, Zuid-Amerikaanse en blanke populatie gelijk is. Hierdoor spreekt men nu over het zwarte en niet-zwarte ras.[8]

De ziekte:

- Duur ziekte (dagen + uren)
- Koorts (dagen + uren)
- Temperatuur

Volgens Hay et al[1] is er geen evidentie dat de duur van de ziekte geassocieerd is met UWI, ook niet voor de duur en de hoogte van de koorts. In de andere artikels blijkt wel evidentie te zijn voor koorts en de duur van de koorts. Het lijkt vooral bij kinderen jonger dan twee jaar belangrijk te zijn.

De bevraagde urinaire klachten:

- Eerdere urineweginfecties
- Gekende vesico-ureterale reflex
- Afwijkingen urinewegen
- Pollakisurie
- Dysurie
- Slecht ruikende urine
- Buikpijn
- Pijn bij abdominaal onderzoek

Eerdere urineweginfecties zijn volgens de bestudeerde literatuur een risicofactor voor een nieuwe UWI. Het aanwezig zijn van eerdere urineweginfecties wordt gebruikt voor de DUTY clean-catch criteria.

Gekende vesico-ureterale reflex of afwijkingen van de urinewegen worden wel aangeduid als risicofactoren maar niet expliciet besproken in de bestudeerde literatuur. Ze hoorden meestal bij de exclusiecriteria, zoals bij de DUTY studie of worden in de artikels niet besproken omdat het niet tot de eerstelijnsgeneeskunde behoort.

Frequent(er) plassen wordt in veel artikels aangehaald als symptoom, er wordt in geen enkel artikel dieper op ingegaan.

Dysurie en slecht ruikende urine hebben beiden, volgens Hay et al[1] een gegradeerde associatie met UWI en behoren tot de symptomen van de DUTY clean-catch criteria. Tijdens de DUTY studie werd ook aangegeven of dysurie en slecht ruikende urine geen, een klein, een gemiddeld of ernstig probleem was. In de ERNIE 4 studie vraagt men enkel of de symptomen aanwezig zijn, ja of nee. De NICE guidelines[9] en Shaikh et al[8] zeggen dat dysurie en pollakisurie symptomen zijn die voornamelijk bij verbale kinderen voorkomen.

Buikpijn, suprapubische pijn en pijn bij abdominaal onderzoek lijken vooral bij verbale kinderen belangrijke symptomen. Hoewel Shaikh et al[8] zelf zegt dat elke gevoeligheid bij palpatie in de suprapubische regio, ook bij jonge kinderen, een UWI suggereert. Abdominale gevoeligheid tijdens het klinisch onderzoek is geassocieerd met UWI volgens Hay et al[1] maar wordt niet gebruikt in hun DUTY clean-catch criteria.

Een urinaire klacht die niet bevraagd wordt in de ERNIE 4 studie maar die wel terugkomt in de literatuur is nieuw-gestarte urinaire incontinentie. Shaikh et al[8] beschrijft hier een likelihood (95% betrouwbaarheidsinterval) van 4.6 (2.8-7.6) bij verbale kinderen.

De bevraagde respiratoire klachten:

- Hoesten
- Keelpijn
- Oorpijn
- Verkouden

- Dyspneu
- Crepitaties
- Wheezing
- Afwijkend ooronderzoek
- Tachypnee
- Ademhalingsfrequentie

Wheezing, crepitaties en een verhoogde ademhalingsfrequentie zijn omgekeerd geassocieerd met UWI. Voor een afwijkend ooronderzoek en ernstig hoesten gaat het zelfs zo ver dat de afwezigheid ervan geassocieerd is met een UWI. De afwezigheid van een ernstige hoest wordt zelfs gebruikt in de DUTY-clean catch criteria. In de ERNIE 4 studie wordt enkel gevraagd naar de aanwezigheid van een hoest en niet naar de ernst.

Wang et al[4] kon besluiten dat een niet-ontstoken keel een significante aanwijzing was voor UWI.

Volgens Craig et al[2] hebben hoesten en respiratoire symptomen een odds ratio en 95% betrouwbaarheidsinterval die kleiner is dan 1. Specifiek voor keel- en oorpijn, verkoudheden en dyspneu was geen evidentie terug te vinden in de artikels.

Andere symptomen die beschreven werden.

- Diarree
- Veranderd huilen
- Ontroostbaar
- Kreunen
- Suf
- Glasgow coma schaal
- Verminderde perifere circulatie
- Cyanose
- Grauwe kleur
- Bleek
- Abdominale prikkeling
- Menigeale prikkeling
- Petechiën
- Ziekte is anders volgens ouders
- Niet pluis volgens arts

Diarree heeft volgens Craig et al[2] een odds ratio (95% betrouwbaarheidsinterval) kleiner dan 1. In Shaikh et al[8] vinden we dat zowel de positieve als de negatieve likelihood ratio met een betrouwbaarheidsinterval van 95% 1.00 overlappen en dus niet bruikbaar zijn voor de diagnose van UWI. Tegenovergesteld toonde Wang et al[4] aan dat er een associatie is tussen verminderde defecatie ($\leq$ 3 x per dag) met pyurie. Er kon echter geen associatie aangetoond worden met UWI.

Lethargie kunnen we klasseren als sufheid en vinden we terug in de richtlijnen als een symptoom dat vooral terugkomt bij jonge kinderen net zoals ontroostbare (prikkelbare) kinderen.

Van de andere hierboven beschreven symptomen uit de ERNIE 4 studie was geen evidentie terug te vinden in de literatuur. Deze lijken mij vooral gebruikt te worden voor het tweede luik van de studie (het ziekte verloop bij kinderen met een intermediair CRP) en niet zozeer voor kinderen met een UWI.

Beïnvloeding van de algemene toestand, slecht eten, failure to thrive en kronkelen zijn symptomen die ook nog terug te vinden waren in de richtlijnen en literatuur, zonder veel evidentie.

Vervolgens werd gevraagd aan de arts om een inschatting te maken van de ernst van de aandoening op een schaal van 0 tot en met 10. Dit ligt in lijn met de DUTY studie waar ze een associatie vonden tussen de ernst van de aandoening en UWI.

Discussie

Of koorts al dan niet een symptoom is om rekening mee te houden, valt over te discussiëren. De literatuur geeft aan dat bij kinderen onder de twee jaar zeker een associatie terug te vinden is met hoge koorts en urineweginfecties. Ook met de duur van koorts is een associatie terug te vinden. Bij kinderen ouder dan twee jaar verdwijnt koorts wat op de achtergrond en zijn de typische urinaire symptomen belangrijker. Over het algemeen wordt gezegd dat koorts bij kinderen jonger dan twee jaar een aantoner is. Bij kinderen ouder dan twee jaar is dit niet het geval. De DUTY studie[1], een studie bij kinderen tot 5 jaar, zegt echter dat men met koorts geen rekening moet houden. De bedenking die hierbij te maken valt, is dat de populatie van de DUTY studie kinderen van 0 maanden tot 5 jaar oud zijn. Ook wordt in het artikel vermeld dat de kinderen jonger dan 2 jaar onder gerepresenteerd zijn in de studie. Dit kan het verschil verklaren tussen de verschillende studies bij kinderen jonger dan 2 jaar en de DUTY studie. De DUTY studie heeft wel plaats gevonden binnen de eerstelijnsgeneeskunde terwijl de andere studies zich vooral en bijna uitsluitend focussen op spoeddiensten. Craig et al[2] toont aan dat koorts wel een indicator is maar niet zo doorslaggevend. De NICE guidelines geven aan om elk kind met koorts hoger dan 38°C zonder focus te testen op UWI.

Over het algemeen zijn de richtlijnen en de recente literatuur het erover eens dat de frequente urinaire symptomen (frequente mictie, secundaire enuresis of verandering van de continentie, dysurie en buikpijn na de mictie of abdominale/suprapubische pijn) aantoners zijn voor een urineweginfectie. Enkel over een eventueel offensieve geur bestaat discussie. Volgens EBpracticenet kan men niet vertrouwen op het oordeel van de ouders dat de urine stinkt. Toch is het volgens de DUTY studie zelfs zo dat er een gegradeerde associatie is tussen de ernst van de urinegeur en UWI. Offensieve urinegeur wordt ook gebruikt in het DUTY clean catch criteria.

Opvallend is dat de afwezigheid van bepaalde symptomen (stridor, geïnfecteerd oor, erge hoest) de kans op een UWI verhoogt. Voorgeschiedenis van UWI, circumcisie, vrouwelijk geslacht en niet-zwart ras zijn ook steeds terugkomende risicofactoren.

Met klinische tekens en symptomen alleen kunnen we niet tot een definitieve diagnose van een urineweginfectie komen. De aan- of afwezigheid van bepaalde symptomen kunnen de probabiliteit van een UWI wel verhogen. Toch zal er nog altijd een urine-analyse en cultuur moeten gebeuren om tot een definitieve diagnose te komen. Uit Shaikh et al[8] kunnen we concluderen dat hoewel UWI een lage prevalentie hebben en dipstickanalyse lang geen perfecte test is (lage specificiteit) kan een dipstickanalyse met nitriet en leukocytenesterase de diagnose een stuk (on)waarschijnlijker maken. Een dipsticktest negatief voor zowel nitriet als leukocytenesterase heeft een likelihood ratio (95% betrouwbaarheidsinterval) van 0.2 (0.16-0.26), een dipsticktest positief voor zowel nitriet als leukocytenesterase heeft een likelihood ratio (95% betrouwbaarheidsinterval) van 28 (17-46)[8]. Ook Hay et al[1] toont aan dat dipsticktesting in combinatie met symptomen en klinische tekens superieur is aan enkel het gebruik van klinische tekens en symptomen.

Over wanneer we de urine moeten testen, zijn de aanbevelingen uiteenlopend. In de NICE guidelines spreekt men van alle kinderen met koorts hoger dan 38° C zonder focus. EBpracticenet zegt dat men bij kinderen met koorts zonder respiratoire symptomen aan een UWI moet denken. Waar trekken we de grens dan? Shaikh et al[8] geeft een diagnostisch algoritme opgedeeld volgens leeftijd, geslacht en circumcisiestatus en gebruikt risicofactoren voor urineweginfecties om al dan niet verder te gaan met testing. Wanneer we dit vergelijken met het puntensysteem van de DUTY clean catch criteria dan lijkt deze laatste gemakkelijker in gebruik. Het puntensysteem kijkt naar de volgende symptomen pijn/wenen bij passage urine (2 punten), slechte geur urine (2 punten), voorgeschiedenis UWI (1 punt), afwezigheid van een ernstige hoest (2 punten) en de aanwezigheid van een ernstige ziekte (2 punten). Bij een totaal van 5 punten of meer moet men overgaan tot het opvangen van urine. Dit wil dus zeggen dat bij aanwezigheid van minimum 3 symptomen uit de bovenstaande lijst, ongeacht welke, men actie moet ondernemen. Hay et al[1] besluit wel dat er nog verder onderzoek nodig is voor de impact van de DUTY criteria op de kliniek en de patiënten outcome.

Wanneer we de bestudering van de literatuur in het achterhoofd houden, kunnen we besluiten dat voor de bevraagde achtergrond en elk urinair symptoom van de ERNIE 4 studie evidentie te vinden is. De op het eerste zicht niet voor de hand liggende symptomen zoals de respiratoire klachten geven volgens de literatuur bij afwezigheid een verhoogde kans op een UWI. Bij de andere symptomen werd niet voor alle symptomen en tekens evidentie gevonden. Deze zijn dan ook niet van toepassing op kinderen waarbij we een urineweginfectie vermoeden. Wel zijn ze relevant voor het tweede deel van de studie (het ziekteverloop bij kinderen met een intermediair CRP). Een urinaire klacht die niet besproken wordt, is nieuw-gestarte urinaire incontinentie.

Besluit

De artikels zijn het niet altijd eens over de diagnostische waarde van bepaalde klinische tekens en symptomen. Toch kan ieder symptoom of klinische teken een stukje van de puzzel zijn. Twee artikels geven ieder een eigen methode om te bepalen of we moeten overgaan tot het nemen van een urinestaal.

Shaikh et al heeft een diagnostisch algoritme ontwikkeld voor febriele kinderen dat ingedeeld is volgens geslacht, leeftijd en circumcisiestatus die bekijkt of een urinestaal moet genomen worden aan de hand van risicofactoren voor urineweginfecties. Deze criteria lijken omslachtig om te gebruiken in de eerstelijnsgeneeskunde. De DUTY clean catch criteria, gebaseerd op vijf klinische tekens, lijkt gemakkelijker in gebruik. Drie van de volgende tekens moeten aanwezig zijn om over te gaan tot het opvangen van urine voor verdere testen: pijn/wenen bij passage urine, slechte geur urine, voorgeschiedenis UWI, afwezigheid van een ernstige hoest en de aanwezigheid van een ernstige ziekte.
Voor de ERNIE 4 studie zijn voor alle urinaire en respiratoire symptomen evidentie te vinden in de bestudeerde literatuur. Bij de ‘andere symptomen’ vonden we niet voor alle symptomen onderbouwing maar deze werden gebruikt voor het tweede deel van de ERNIE 4 studie.

Referenties

1. Hay AD, Sterne JAC, Hood K, Little P. Improving the Diagnosis and Treatment of Urinary Tract Infection in Young Children in Primary Care: Results from the DUTY Prospective Diagnostic Cohort Study. Ann Fam Med. 2016;
2. Craig JC, Williams GJ, Jones M, Codarini M, Macaskill P, Hayen A, et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: Prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. BMJ. 2010;340:1015.
3. Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, Fanos V, La Manna A, Marra G, et al. Febrile urinary tract infections in young children: Recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. Vol. 101, Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics. 2012. p. 451–7.
4. Wang PY, Chang HC, Lei RL, Kao J kai, Wu CL, Lee CH, et al. Personal History and Physical Examination in Judgment of Urinary Tract Infection in Children Aged 3 Months to 2 Years. Pediatr Neonatol [Internet]. 2016;57:274–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.09.011
5. Roberts KB. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. J Cell Biol. 1969;43:595–610.
6. Chishti A, Maul E, Nazario R, Bennett J, Kiessling S. A guideline for the inpatient care of children with pyelonephritis. Vol. 30, Annals of Saudi Medicine. 2010. p. 341–9.
7. College A, Clinical P, Subcommittee P, Committee W, Brown MD, Brecher D, et al. Clinical Policy for Well-Appearing Infants and Children Younger Than 2 Years of Age Presenting to the Emergency Department With Fever. Ann Emerg Med [Internet]. 2016;67:625-639.e13. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.01.042
8. Shaikh N, Lopez J, Chianese J, Hoberman A, Morone NE, Sangvai S, et al. Does this child have a urinary tract infection? JAMA - J Am Med Assoc. 2007;298:2895–904.
9. NICE. NICE guidelines [CG54]. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. Date accessed: June 2016 [Internet]. 2007. Available from: https://www.nice.org.uk/Guidance/CG54
10. Gerharz E, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman JM, Stein R. EAU Guidelines on Paediatric urology. Urology. 2013;291–303.
11. EBpracticenet. Urineweginfectie bij een kind. 2017. p. https://www.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=.
12. Roberts KB, Carolina N, Hill C, Carolina N. 2012 Revised AAP Guideline on UTI in Febrile Infants and Young Children. 2012;
13. Shaikh N. Acute urinary tract infection in infants and young children. CMAJ. 2010;182:800–1.
14. Mahyar A, Ayazi P, Gholmohammadi P, Moshiri SA, Oveisi S, Esmaeily S. The role of overweight and obesity in urinary tract infection in children. Infez Med. 2016;24:38–42.

Verplichte bijlagen

Advies Ethische Commissie

Dossiernr: MP004699
Stage: Masterproef I HAIO
Faculteit/opleiding: Faculteit Geneeskunde - Master in de huisartsgeneeskunde
Studiefase: eerste fase
Academiejaar: 2017-2018
Gewenste taal van communicatie: nl
Promotor: Prof Dr Jan Verbakel (u0042064)
Extra groepsleden:
Maxim Castro maxim.castro@student.kuleuven.be r0387098
Toon Meyers toon.meyers@student.kuleuven.be r0390482

De verstrekte informatie toont aan dat voor het onderzoek in het kader van de masterproef geen beroep wordt gedaan op patiënten als proefpersoon en dat er geen gebruik wordt gemaakt van menselijk lichaamsmateriaal of persoonsgegevens.

Dit type onderzoek vereist geen goedkeuring van een gemachtigde commissie voor medische ethiek. Wel dient u zich te verzekeren dat de privacy van de proefpersonen wordt gerespecteerd.

Onder voorbehoud van de volledigheid en correctheid van de door u verstrekte gegevens, krijgt u hierbij het akkoord om het onderzoek in het kader van de masterproef te starten. Deze mail dient als bewijs van goedkeuring mocht u uw onderzoek wensen te publiceren.

Wij willen u erop attent maken dat u zelf verantwoordelijk blijft voor uw onderzoek. Bovendien doet elke wijziging aan de door u verstrekte gegevens omtrent de onderzoeksopzet deze goedkeuring vervallen. U dient in dat geval een amendement te maken aan uw huidig dossier.

Vragen	Antwoorden
De masterproef bestaat uitsluitend uit een literatuurstudie.	nee
De masterproef bestaat uit in vitro laboratorium onderzoek gebruikmakend van afgeleide commerciële cellijnen zoals onder meer HeLa en HEK-cellijnen.	nee
In de masterproef gebeuren experimenten met proefdieren en/of daarvoor specifiek afgenomen dierlijk materiaal.	nee
De masterproef betreft onderzoek met levende personen (patiënten, gezonde vrijwilligers...).	nee
De masterproef betreft onderzoek met menselijk materiaal (lichaamsmateriaal, cadavers...).	nee
De masterproef maakt gebruikt van of verzamelt anonieme, gecodeerde of (in)direct identificerende data met betrekking tot personen.	nee
Confirmatie stap	ja