De diagnostische accuraatheid van klinische kenmerken voor urineweginfecties bij kinderen

Dr. Andreas Gillemot, KU Leuven

Promotor: Professor Jan Verbakel, KU Leuven

Co-promotor: Dr. Hanne Boon, KU Leuven

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2018– 2020]

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.

Dankwoord

Deze masterproef kon slechts gerealiseerd worden door de bijdrage van vele personen.
Mijn grootste dank gaat uit naar dr. Hanne Boon voor de intensieve begeleiding, ondersteuning en de vele skype gesprekken die we gevoerd hebben tijdens de Corona-crisis. Zonder haar hulp had deze masterthesis nooit zo goed tot stand gekomen.
Ook had ik graag prof. Dr. Jan Verbakel bedankt voor de begeleiding en ondersteuning.
Verder dien ik ook mijn familie te bedanken voor de hulp en steun die zij mij boden.

1. Abstract

Achtergrond: Urineweginfecties (UWI) komen frequent (5-6%) voor bij acuut zieke kinderen in de huisartsenpraktijk. Bij bijna de helft van de kinderen met een UWI, wordt de diagnose op het eerste contactmoment gemist. Om complicaties te vermijden is het uitermate belangrijk om UWI vroegtijdig te diagnosticeren en adequaat te behandelen. Het doel van deze review was om de diagnostische accuraatheid van klinische kenmerken te onderzoeken voor urineweginfecties bij kinderen.

Methode: Een systematische review met meta-analyse over de diagnostische accuraatheid van klinische kenmerken voor urineweginfecties bij kinderen. We zochten in zes elektronische databases naar studies die de diagnostische accuraatheid rapporteerden en gebruikten ook de referenties als hulpmiddel voor de screening. Voor de kwaliteitsbeoordeling, gebruikten wij de QUADAS-2 criteria. Studies werden geïncludeerd indien de diagnostische accuraatheid van leeftijd, geslacht, etniciteit, circumcisie, voorgeschiedenis van een UWI of urogenitale malformaties gerapporteerd werden bij kinderen jonger dan 18 jaar in de ambulante praktijk met urinecultuur als referentie standaard. Voor zowel de descriptieve analyses als de meta-analyses (bivariaat random effects model door Reitsma et al. 2005) gebruikten we een online applicatie (MetaDTA shiny app).

Resultaten: We screenden 10 765 studies op basis van titel en abstract, waarvan 21 werden geïncludeerd in deze review. Geen enkel klinisch kenmerk verhoogde de nakans voldoende om een UWI aan te kunnen tonen of uit te sluiten. Tekens die kans op UWI verhogen zijn aanwezigheid van genito-urinaire malformaties (LR+2,40 95%CI 1,48-3,33, n=2), onbesneden zijn voor jongens (LR+1,81 95%CI 0,98-2,65, n=8) en voorgeschiedenis van UWI (LR+1,69 95%CI 0,63-2,74, n=7). Tekens die kans op UWI verlagen zijn Afro-Amerikaanse etniciteit (LR- 0,55 95% CI 0,48-0,63, n=10) en besneden zijn voor jongens (LR- 0,24 95%CI 0,00-0,50, n=8).

Conclusie: De aan- of afwezigheid van de onderzochte klinische kenmerken kan de nakans op een UWI beïnvloeden, maar onvoldoende om een UWI veilig te kunnen uitsluiten of aantonen. Afname van een urinestaal met diagnose via urinecultuur blijft de referentietest in de huisartsenpraktijk.

Kernwoorden: Urineweginfectie, kinderen, ambulant, leeftijd, geslacht, etniciteit, circumcisie, voorgeschiedenis van een UWI, urogenitale malformaties

2. Inhoudsopgave

1. Abstract……...4

2. Inhoudsopgave……5

3. Inleiding……...7

3.1 Keuze van het onderwerp……...7

3.2 Achtergrondliteratuur……....7

3.2.1 Prevalentie……..7

3.2.2 Symptomen van UWI bij kinderen……..7

3.2.3 Complicaties……...7

3.2.4 Urine afnamemethodes……..7

3.2.5 Diagnose en behandeling……...8

3.3 Relevantie voor de huisartsenpraktijk (Klinische casus)……....8

3.4 Doelstellingen…… .9

3.5 Onderzoeksvraag……9

4. Methodes……10

4.1 Studiedesign……..10

4.2 Protocol en registratie……..10

4.3 Bronnen, zoekstrategie en studieselectie……10

4.4 Inclusiecriteria……..10

4.5 Exclusiecriteria……10

4.6 Data collectie……10

4.7 Data extractie.……..……10

4.8 Analyses……11

4.8 Kwaliteitsbeoordeling……..……11

5. Resultaten……..11

5.1 Studie selectie……...11

5.2 Studie kenmerken……12

5.3 Risico op bias en toepasbaarheid……...13

5.4 Diagnostische accuraatheid van kenmerken……13

5.4.1 Diagnostische accuraatheid van etniciteit……..13

5.4.2 Diagnostische accuraatheid van circumcisie……..13

5.4.3 Diagnostische accuraatheid van voorgeschiedenis van UWI……14

5.4.4 Diagnostische accuraatheid van geslacht……14

5.4.5 Diagnostische accuraatheid van genito-urinaire malformaties……14

5.4.6 Diagnostische accuraatheid van leeftijd……14

6. Discussie…….14
6.1 Antwoord op onderzoeksvraag……14
6.2 Sterktes en limitaties van de studie…….15
6.3 Vergelijking met andere studies……..15
6.4 Impact op klinische praktijk……15
6.5 Impact op verder onderzoek……16
7. Conclusie……16
8. Bijlagen……..17
9. Referenties…….35

3. Inleiding

3.1 Keuze van het onderwerp

Ondanks de hoge prevalentie, worden tot 50% van de UWI bij kinderen bij de eerste consultatie gemist in de huisartsenpraktijk. Een vroegtijdige diagnose en behandeling is belangrijk, omdat (irreversiebele) complicaties hiermee vermeden kunnen worden.[1]

3.2 Achtergrondliteratuur

3.2.1 Prevalentie

Urineweginfecties (UWI) komen gemiddeld voor bij bijna 6% van de acuut zieke kinderen die naar de huisartsenpraktijk komen.[2] De prevalentie van UWI bij kinderen varieert op basis van leeftijd, etniciteit, geslacht en voorgeschiedenis en setting tussen de 2-20%. De prevalentie is het hoogste bij de niet-besneden jongens jonger dan 3 maanden en meisjes jonger dan 12 maanden. De prevalentie bij jongens ouder dan 12 maanden, zowel besneden als onbesneden daalde naarmate de leeftijd steeg. Bij meisjes ouder dan 12 maanden bedraagt de prevalentie slechts 2,1%.[3]

3.2.2 Symptomen van UWI bij kinderen

Jonge kinderen met een UWI hebben vaak geen duidelijke klachten. De symptomen zijn vaak niet-specifiek (bijvoorbeeld meer huilen, verlies van eetlust, verhoogde irritabiliteit), omdat zij hun klachten minder goed kunnen verwoorden. Specifieke symptomen van een UWI zoals dysurie, pollakisurie of frequent plassen komen in deze leeftijdsklasse minder vaak voor. Kinderen boven 5 jaar vertonen vaak meer specifieke UWI symptomen zoals dysurie, pollakisurie, verhoogde frequentie, incontinentie, suprapubisch discomfort en flankpijn gezien zij op deze leeftijd reeds zindelijk en verbaal communicatief zijn.[4]

3.2.3 Complicaties

De gevolgen van het niet tijdig diagnosticeren en behandelen van UWI kan op korte termijn leiden tot systemische infectie, vooral bij jonge kinderen. Op lange termijn veroorzaken UWIs verlittekening van de nieren wat kan leiden tot hypertensie, chronisch nierfalen en toxicemie tijdens zwangerschap.[4]

3.2.4 Urine afnamemethodes

Bij niet zindelijke kinderen kan urine rechtstreeks worden opgevangen (= ”clean catch”) of worden verzameld via blaaskatheterisatie, suprapubische punctie, urine pads of een plastieken urinezakje. De contaminatie is het laagste bij blaaskatheterisatie en suprapubische punctie,

maar beide methodes zijn invasief en vaak pijnlijk voor de kinderen. Urinekweek voor bacteriën op een staal dat werd verzameld via pads of kleefzakjes zijn vaker gecontamineerd in vergelijking met bacteriële kweek van urinestalen die rechtstreeks werden opgevangen
In de eerste lijnssetting wordt voor afnamemethodes vooral gebruik maakt van clean catch, urine pads en plastieken urinezakje.[5,6]

3.2.5 Diagnose en behandeling

De referentietest voor het diagnosticeren van een UWI is urinekweek van meer dan 10^5 kolonie vormende eenheden (kve) per milliliter (ml).
E. Coli is in 80-90% verantwoordelijk voor een UWI bij kinderen.
Voor symptomatische UWI op basis van klinische bevindingen en positieve urine-analyse is gerichte antibioticum therapie geïndiceerd, in afwachting van de resultaten van urinecultuur, om de morbiditeit te verlagen. Hierbij dient rekening gehouden te worden met locale data betreffende antibiotica resistentiepatronen (verschillend land per land).[7,8]

3.3 Relevantie voor de huisartsenpraktijk (Klinische casus)

Een moeder komt met haar zoontje van 2 jaar naar de huisartsenpraktijk.
Ze maakt zich zorgen omdat haar zoontje licht verminderde eetlust heeft, een iets verhoogde irritabiliteit had met meer huilen dan gewoonlijk en subfebriel zou zijn geweest gedurende 2 dagen (37,4° was de hoogste genoteerde temperatuur).
Het betrof een onbesneden jongen van Kaukasische origine.
Anamnestisch weerhouden we geen diarree, geen obstipatie, geen hoesten, geen tachypnoe of gebruik van hulpademhalingspieren, geen rhinits , geen verminderd bewustzijn en dus geen klinische focus voor de subfebrilitas.
Stinkende urine zou volgens de moeder niet aanwezig zijn geweest en er was geen gewichtsverlies.
Het kind had een blanco voorgeschiedenis.
Lichamelijk onderzoek toonde beperkte drukpijn suprapubisch, geen spierverzet, geen loslaatpijn en normoperistalsis. Nierslagpijn was afwezig. Long- en hartauscultatie waren volledig normaal. Neus-, keel- en ooronderzoek toonden geen bijzonderheden. Bij palpatie waren er geen gezwollen lymfeklieren voelbaar en was er geen nekstijfheid. De parameters van het kind waren stabiel en het kind was afebriel bij meting van temperatuur rectaal.
Gezien er geen duidelijke klinische focus gevonden werd een urinestaal opgevangen in een potje waarop een urinedipstick positief aankleurde voor leucocyt esterase en nitriet. De urinecultuur toonde groei van E. Coli sensitief aan nitrofurantoine.

Er werd geen bloedafname verricht.
Er werd empirisch gestart met nitrofurantoine siroop magistraal (6mg/ml) in 4 doses gedurende 5 dagen.
Bij controle afspraak 5d later bleek het kind volledig klachtenvrij.

3.4 Doelstellingen

Het doel van deze studie was om na te gaan of bepaalde kenmerken in een populatie jonger dan 18 jaar de kans op UWI verhogen nog voor bijkomende onderzoeken zoals anamnese en klinische onderzoek worden uitgevoerd. We onderzochten de diagnostische accuraatheid van geslacht, etniciteit, leeftijd en voorgeschiedenis met urinecultuur als referentie test voor urineweginfecties bij kinderen in eerstelijnssetting. Op deze manier zouden huisartsen bij bepaalde kenmerken de drempel voor afname van een urinestaal kunnen verlagen, zodat er minder UWI in de praktijk worden gemist.

3.5 Onderzoeksvraag

Wat is de diagnostische accuraatheid van patiënt kenmerken en voorgeschiedenis (leeftijd, geslacht, etniciteit, circumcisie, voorgeschiedenis van een urineweginfectie of urogenitale malformaties) bij kinderen voor urineweginfecties in de huisartsenpraktijk?

4. Methode

4.1 Studiedesign

Een systematische review en meta-analyse.

4.2 Protocol en registratie

Het studie protocol voor deze review werd geregistreerd a priori op Prospero als onderdeel van een grotere systematic review (record ID=CRD122174). Voor deze review werden de "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses guidelines" (PRISMA-DTA Checklist, bijlage 1) gevolgd.

4.3 Bronnen, zoek strategie en studie selectie

We ontwikkelden een uitgebreide zoekstrategie (bijlage 2) in samenwerking met een klinische bibliothecaris. De zoekstrategie werd 2 keren uitgevoerd in zes elektronische databases (Medline, Embase, Web Of Science, DARE en HTA, Cochrane bibliotheek en CINAHL). De eerste zoekstrategie vond plaats op 16 januari 2019, de update op 27 januari 2020. Ook de

referenties van de primaire studies en de systematic reviews werden nagekeken voor relevante studies.
Vijf onderzoekers selecteerden studies onafhankelijk van elkaar (HB, TS, JV, AvdB en AG) en 2 reviewers (AvdB en JV) losten de conflicten op.
Endote X8.2 (Clarivate analytics, Philadelphia, USA) werd gebruikt voor dedupliceren van de studies. Aan de hand van Covidence online sofware werd het selectieproces uitgevoerd. (Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia)

4.4 Inclusiecriteria

In deze studie werden alle observationele studies geïncludeerd die de diagnostische accuraatheid van leeftijd, geslacht, etniciteit, circumcisie, voorgeschiedenis van een urineweginfectie of urogenitale malformaties rapporteerden bij kinderen jonger dan 18 jaar met urinecultuur als referentie standaard.
Etniciteit werd verder onderverdeeld in Aziatisch, Latijns-amerikaans, Kaukasisch of niet-Afro-Amerikaans. De referentietest werd gedefinieerd als een positieve urinecultuur en ambulante praktijken als iedere setting waar patiënten niet werden opgenomen in het ziekenhuis, zoals huisartsenpraktijken, kinderartspraktijken, spoedgevallendiensten, klinische centra, gezondheidscentra en ziekenhuizendiensten waar patiënten ambulant op raadpleging kwamen. Prospectieve cross-sectionele studies, cohort studies, interventionele studies, diagnostische nested case control studies en retrospectieve studies kwamen in aanmerking.

4.5 Exclusiecriteria

Studies met een populatie ouder dan 18 jaar of een steekproefgrootte kleiner dan 50 werden geëxcludeerd evenals case control studies, waarbij de cases en controlegroep uit een verschillende populatie werden geselecteerd.[9,10] Bijkomend werden reviews geëxcludeerd, maar we screenden de bijhorende referenties voor andere studies die voldeden aan de inclusiecriteria (cfr supra). Studies over gezonde kinderen of kinderen uit hoog risico groepen (bv prematuren, immuungecompromiteerden) werden niet weerhouden. Er werd niet geëexcludeerd op basis van land, taal of jaartal van een studie. Anderstalige studies werden vertaald naar het Nederlands en op dezelfde manier geëvalueerd.

4.6 Data extractie

Primaire data (2x2 tabel) werd in tweevoud ingevoerd in Excel.(Microsoft, 2016). We contacteerden 34 auteurs voor bijkomende informatie, waarvan twee auteurs ongepubliceerde

data doorstuurden.[11,12] Wanneer een cel van de 2x2 tabel een nul bevatte, werd een continuïteitscorrectie van 0,5 toegepast.

4.7 Analyses

We gebruikten een online 'shiny app' (MetaDTA: Diagnostic Test Accuracy Meta-Analysis (version 1.45, Verenigd Koninkrijk) om zowel de descriptieve analyses als de meta-analyses uit te voeren. Per kenmerk berekenden we de sensitiviteit en specificiteit en maakten een forest plot. We gebruikten een bivariaat random effects model (Reitsma et al. 2005) om de meta-analyse uit te voeren.[13] Per kenmerk berekenden we de totale sensitiviteit en specificiteit inclusief met de 95% betrouwbaarheidsintervallen via de online app MetaDTA, wanneer er drie of meer primaire studies aanwezig waren. De post-test probabiliteit op UWI na aan- of afwezigheid van een bepaald kenmerk hebben we berekend met behulp van de Diagnostic Test Calculator (versie 2010042101, Verenigde Staten). We gingen uit van een prevalentie van 5% van UWI in eerstelijn. Een post-test probabiliteit groter dan 5% werd als relevant gezien.

4.8 Kwaliteitsbeoordeling

Voor de kwaliteitsbeoordeling gebruikten we Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies criteria (QUADAS-2) met behulp van Revman versie 5.3. Deze werd uitgevoerd door HB en AG keek het onafhankelijk na. Conflicten werden opgelost op een vergadering met HB, TS, AvdB en JV.

We refereerden naar de urine cultuur criteria die gebruikt worden in de European Association of Urology guideline om de risk of bias voor de referentiestandaard te beoordelen.[14] Studies waar bij de kinderen niet systematisch een urinestaal afgenomen werd, kregen een hoge risk of bias voor flow en timing.

5. Resultaten

5.1 Studie selectie

We screenden 10 765 studies op basis van titel en abstract waarvan we 331 evalueerden op basis van de volledige tekst. Uiteindelijk werden er 21 studies geincludeerd in deze review waarvan we 19 studies toevoegden aan de meta-analyse (figuur 3).

Volgende kenmerken werden beschreven: vrouwelijk geslacht (n=16),[11,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29] voorgeschiedenis UWI (n=7),[11,17,21,28,29,30,31] onbesneden (voor jongens) (n=8),[7,11,17,21,23,28,29,31] genito-urinaire afwijkingen(n=2),[20,21] leeftijd (n=10),[7,11,15,18,19,20,23,24,26,27]Kaukasische etniciteit (n=10),[7,16,19,23,24,25,26,28,29,32]

Aziatische etniciteit (n=5),[19,23,25,29,32] Latijns-Amerkaanse etniciteit (n=7)[16,19,23,24,25,26,32] en niet-Afro-Amerikaanse etniciteit (n=10).[16,19,23,24,25,26,27,28,29,32]
Voor leeftijd werd er nog per leeftijdscategorie ingedeeld; jonger dan 1 maand (n=5),[7,20,23,24,26] jonger dan 2 maanden (n=2),[23,27] jonger dan 3 maanden (n=2),[19,24] jonger dan 1 jaar (n=3),[11,18,24] tussen 3 maanden en 2 jaar (n=1)[19] en jonger dan 2 jaar (n=1).[15]

5.2 Studie kenmerken

De kenmerken van de geincludeerde studies worden weergegeven in tabel 1. Het totaal aantal geincludeerde patienten bedroeg 66 714, met een range van 75 tot 15 801.[30,33]
Het merendeel werd uitgevoerd op de spoedgevallendienst (n=16).[7,11,16,19,20,21,22,24,25,26,27,28,29,31,32,33] Andere settings waren gezondheidszorgcentra (n=3),[15,18,30] ambulanten afdelingen van ziekenhuizen (n=2),[17,22] walk-in-clinic (n=1),[12] huisartsen- (n=2)[21,29] en kinderartsenpraktijken (n=1).[23]
16 studies waren prospectief. [7,15,17,18,20,21,22,23,24,26,27,28,29,30,31,33]
De auteurs gebruikten een breed spectrum van inclusiecriteria (tabel 1) welke resulteerden in verschillende prevalenties voor UWI tussen 1,3%-39,7% met een mediane prevalentie van 10,6%. [15,29]
Het merendeel van de studies includeerden kinderen jonger dan 5 jaar (n=17),[7,11,12,15,16,18,19,20,21,23,24,26,27,28,31,32,33] slechts 4 includeerden ook kinderen ouder dan 5 jaar met als maximumleeftijd 16 jaar.[17,22,25,33]
Er waren 9 studies die kinderen met koorts includeerden (hier werden verschillende definities voor gebruikt),[7,11,15,18,23,24,26,27,33] 2 studies includeerden kinderen met koorts zonder infectiebron,[20,28] 4 studies includeerden kinderen met symptomen van urineweginfectie [12,17,30,31] en 5 studies includeerden alle kinderen waarvan een urinestaal beschikbaar was.[12,16,19,21,32]
In het merendeel van de studies werd gebruikt gemaakt van uretrale catherisatie (n=14)[7,11,16,19,20,21,23,24,26,27,28,31,32,33] en suprapubische aspiratie (n=10)[7,15,18,20,23,24,26,31,32,33] om urine af te nemen. In minder studies werd gebruikt gemaakt van midstream stalen (n=7)[15,17,18,25,30,31,33] clean-catch stalen (n=3)[12,23,31] of urinezakjes (n=2)[12,32]. In slechts 1 studie werd van “nappy pad” stalen gebruik gemaakt.[12] En in 1 studie werd de urine afname methode niet gerapporteerd.[20]
Voor zowel de midstream als clean catch, nappy pad stalen of urinezakjes werd een positieve cultuur gedefinieerd als $\geq 10^5$ kolonievormende eenheden (kve)/mililiter (ml) in 10 van de 21 studies.[12,15,17,18,22,23,30,31,32,33] Voor de supra-pubische aspiratie werd in de helft van de studies (5/10) groei van één of meer kve/ml als positief beschouwd.[15,18,24,31,33] Voor gecatheriseerde

specimens gebruikte men in 13 studies ≥ 10^4 of $5x10^4$ kvu/ml als waarde voor een positieve referentietest.[7,11,19,20,21,23,25,26,27,28,31,32,33]

Twee studies pasten hun drempelwaarden voor positieve urine cultuur niet aan voor collectiemethode.[20,24] In 2 studies gebruikte men bijkomend pyurie (witte bloedcellen (WBC)/high power field (hpf)) in de standaard referentie.[11,30]

5.3 Risico op bias en relevantie

Over het algemeen was er een matig tot hoge risico op bias (figuur 1 en 2). Hoge risico op selectiebias werd veroorzaakt door retrospectieve sampling (n=5)[11,16,19,25,32] of niet consecutieve sampling (n=4).[7,21,24,26] Twee studies pasten hun drempelwaarden voor referentiestandaard niet aan per collectiemethode en werden daarom als hoog risico beschouwd.[20,24]

Enkele studies kregen een hoge risico op bias wat betreft flow and timing omdat er niet systematisch bij alle patienten een urinecultuur werd afgenomen (n=2),[22,33] gemengde groeiculturen van de urinestalen geexcludeerd werden (n=1)[30] of omdat het niet duidelijk was of alle urinestalen dezelfde referentiestandaard kregen(n=1).[26] Alle studies scoorden een lage risico op bias wat betreft index test. Drie studies kregen een hoge risico op bias wat betreft patientenselectie omwille van de setting.[15,17,18]

Alle studies waren toepasbaar op de onderzoeksvraag, maar achteraf werd alsnog besloten om één studie niet mee te nemen in de review en analyses gezien slechts 21% van de patienten de referentiestandaard kregen (Craig et al, 2015).[33]

5.4 Diagnostische accuraatheid van kenmerken

5.4.1 Diagnostische accuraatheid van ethniciteit

Aziatische etniciteit, Kaukasische etniciteit en niet-Afro-Amerikaans verhogen de kans op een UWI beperkt, met positieve likelihood ratios (LR+) van 1,42 (95% confidentie interval (95% CI) van 1,04-1,80, n=5), 1,20 (95% CI 0,92-1,48, n=10) en 1,17 (95% CI 1,01-1,32, n=10), echter aan lage sensitiviteit (range 0,05-0,51). De aanwezigheid van Latijns Amerikaanse etniciteit verhoogt de nakans op een UWI nauwelijks (5,17%), LR+ van 1,03 (95% CI 0,69-1,38, n=7). Wat betreft Kaukasische etniciteit was er veel variabiliteit in sensitiviteit en specificiteit hetgeen de schatting iets minder nauwkeurig maakt.

Enkel Afro-Amerikaans etniciteit verlaagt de nakans op een UWI met een negatieve likelihood ratio (LR-) van 0,55 (95% CI 0,48-0,63, n=10).

5.4.2 Diagnostische accuraatheid van circumcisie

Niet besneden zijn voor jongens verhoogt de kans op een UWI met een LR+ van 1,81 (95% CI 0,98-2,65, n=8) wanneer aanwezig en verlaagt de kans op een UWI sterk met LR- van 0,24 (95% CI 0,00-0,50, n=8) wanneer afwezig.

5.4.3 Diagnostische accuraatheid van voorgeschiedenis van urineweginfecties

Een voorgeschiedenis van urineweginfecties verhoogt de nakans op UWI met een LR+ van 1,69 (95% CI 0,63-2,74, n=7), echter aan lage sensitiviteit 0,15. De afwezigheid van voorgeschiedenis van urineweginfectie verlaagt de nakans op een UWI nauwelijks met een LR- van 0,93 (95% CI 0,85-1,02, n=7).

5.4.4 Diagnostische accuraatheid van geslacht

Vrouwelijk geslacht verhoogt de kans op UWI met een LR+ van 1,26 (95% CI 1,13-1,39, n=16) wanneer aanwezig, maar is onvoldoende om UWI uit te sluiten wanneer afwezig (LR- van 0,69 met 95% CI 0,53-0,85, n=16). Op basis van visuele inspectie was er veel variabiliteit vooral wat betreft sensitiviteit.

5.4.5 Diagnostische accuraatheid van voorgeschiedenis van genito-urinaire malformaties

De aanwezigheid van voorgeschiedenis van genito-urinaire malformaties verhoogt de kans op UWI aanzienlijk met een LR+ van 2,40 (95% CI 1,48-3,33, n=2). De afwezigheid van voorgeschiedenis van genito-urinaire malformaties verlaagt kans op UWI nauwelijks met een LR- van 0,96 (95% CI 0,94-0,98, n=2).

5.4.6 Diagnostische accuraatheid van leeftijd

LR+ was het hoogste bij een leeftijd jonger dan drie maanden (LR+ 1,42 (95% CI 0,12-2,72, n=2)). De LR- was het laagste bij kinderen jonger dan 2 jaar (0,67 95% CI 0,46-1,00, n=1), op basis van één studie.

6. Discussie

6.1 Antwoord op de onderzoeksvraag

Tekens die kans op UWI verhogen bij presentatie zijn aanwezigheid van genito-urinaire malformaties (LR+2,40 95% CI 1,48-3,33, n=2), onbesneden zijn voor jongens (LR+ 1,81 95% CI 0,98-2,65, n=8) en voorgeschiedenis van UWI (LR+ 1,69 95% CI 0,63-2,74, n=7) Etnische kenmerken, leeftijd en geslacht verhogen de nakans op een UWI nauwelijks;

Aziatisch (LR+ 1,42 95% CI 1,04-1,80, n=5), Kaukasisch (LR+ 1,20 95% CI 0,92-1,48, n=10) en niet-Afro-Amerikaans (LR+ 1,17 95% CI 1,01-1,32, n=10). Ook vrouwelijk geslacht (LR+ 1,26 95% CI 1,13-1,39, n=16) en leeftijd jonger dan 3 maanden (LR+ 1,42 95% CI 0.12-2,72, n=2) verhogen de kans.
De nakans om UWI aan te kunnen tonen is onvoldoende voor al deze bovengenoemde kenmerken en bijkomende onderzoeken zijn steeds noodzakelijk.
Tekens die kans op UWI verlagen zijn Afro-Amerikaanse ethniciteit (LR- 0,55 95% CI 0,48-0,63, n=10) en besneden zijn voor jongens (LR- 0,24 95% CI 0,00-0,50, n=8), maar de nakans is onvoldoende om een UWI veilig uit te sluiten.

6.2 Sterktes en limitaties van de studie

De voornaamste sterktes van deze studie waren de uitgebreide zoekstrategie en de meta-analyse die we uitvoerden. Voor sommige resultaten was er klinische variabiliteit op basis van visuele inspectie van de forest plots. Daarnaast was het niet mogelijk om voor elk kenmerk een meta-analyse uit te voeren (indien er minder dan 3 primaire studies waren). Voor sommige klinische kenmerken was er slechts één studie aanwezig.
Verder gebruikten de auteurs verschillende inclusiecriteria en referentiestandaarden voor UWI en was het niet steeds mogelijk om onderscheid te maken tussen een lagere of gecompliceerde UWI

6.3 Vergelijking met andere studies

De meeste studies betreffende urineweginfecties bij kinderen gaan vooral over prevalentie, symptomen en diagnostiek van UWI. Slechts weinig reviews beschreven diagnostische accuraatheid van klinische kenmerken. [34,35,36,37]
Deze toonden een verhoogd risico op UWI wanneer een jongen onbesneden was, of een voorgeschiedenis van UWI of genito-urinaire afwijkingen aanwezig was. Bachur et al bevestigde tevens een verminderd risico op UWI bij kinderen van Afro-Amerikaanse etniciteit. [38]
We vonden geen meta-analyse betreffende de huisartsenpraktijk als hoofdsetting voor UWI bij kinderen.

6.4 Impact op klinische praktijk

Bij de casus die in de inleiding besproken werd, waren er kenmerken die de kans op UWI verhogen aanwezig (Kaukasisch en onbesneden). Het is nuttig om extra bedachtzaam te zijn op een UWI indien er bepaalde kenmerken aanwezig zijn. Een urinestaal dient in dit geval afgenomen te worden om een UWI uit te sluiten.

Betreffende implicaties naar huisartsen toe kunnen bepaalde kenmerken de voorkans verhogen of verlagen nog voor er één klinische test is uitgevoerd. Hier kan rekening mee gehouden worden bij de screening naar UWI bij kinderen. Huisartsen dienen extra bedachtzaam te zijn om anamnestisch te bevragen naar UWI, klinisch onderzoek uit te voeren en zo nodig een urinestaal af te nemen, bij kinderen jonger dan drie maanden, meisjes, niet besneden jongens, kinderen met een voorgeschiedenis van UWI, genito-urinaire afwijkingen of Aziatische etniciteit.
Echter gezien geen van alle kenmerken de nakans voldoende verlaagt om UWI volledig uit te kunnen sluiten en geen van deze kenmerken de nakans voldoende verhoogt om een UWI aan te kunnen tonen blijft screening met dipstick en urinecultuur als referentiestandaard noodzakelijk om UWI in de praktijk veilig te kunnen uitsluiten.

6.5 Impact op verder onderzoek

Meer onderzoek is nodig naar de diagnostische accuraatheid van verschillende klinische kenmerken voor UWI bij kinderen, gezien geen enkel van de onderzochte klinische kenmerken voldoende bewijskracht heeft een UWI aan te tonen of uit te sluiten Bij het breder trekken van de impact voor verder onderzoek zijn er meer studies nodig voor diagnostiek in het algemeen voor UWI. Specifieke biomarkers in het bloed of de urine zouden hierin een rol kunnen spelen.

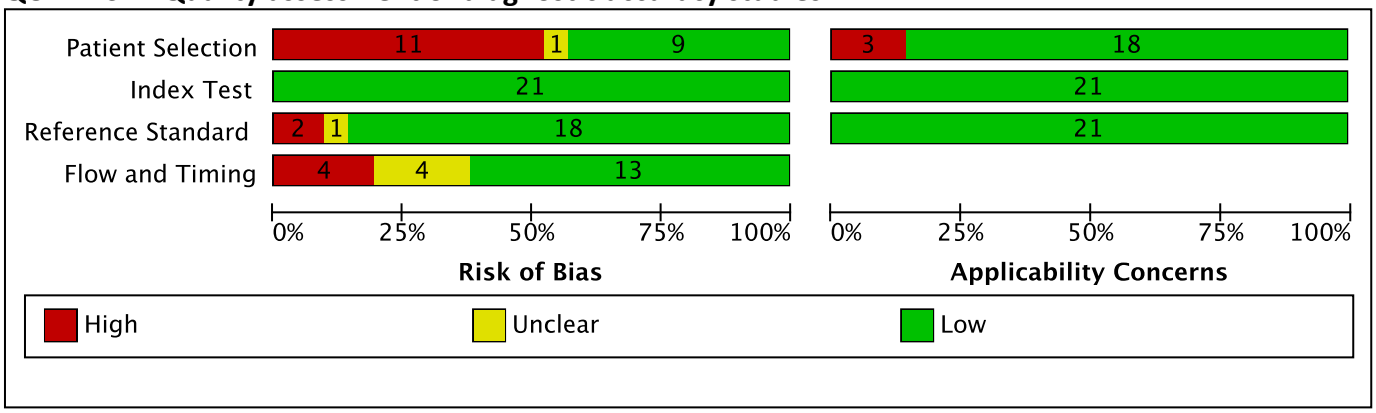
7. Conclusie

Deze systematische review en meta-analyse toonde aan dat bepaalde kenmerken zoals aanwezigheid van genito-urinaire malformaties, onbesneden zijn voor jongens en voorgeschiedenis van UWI de nakans van UWI verhogen nog voor 1 klinische test is uitgevoerd. De nakans is echter onvoldoende hoog om een UWI veilig aan te kunnen tonen. Het toonde ook aan dat bepaalde kenmerken zoals Afro-Amerikaanse ethniciteit en besneden zijn voor jongens de nakans van UWI verlagen, echter onvoldoende om een UWI veilig uit te kunnen sluiten. Screening met dipstick en urinecultuur als refentiestandaard blijft de gouden standaard om een UWI aan te tonen of uit te kunnen sluiten.

8. Bijlagen

Figuur 1: Samenvatting risico op bias: QUADAS-2 Risk of bias and applicability

QUADAS-2: Quality assessment of diagnostic accuracy studies



Figuur 2: Overzicht risico op bias



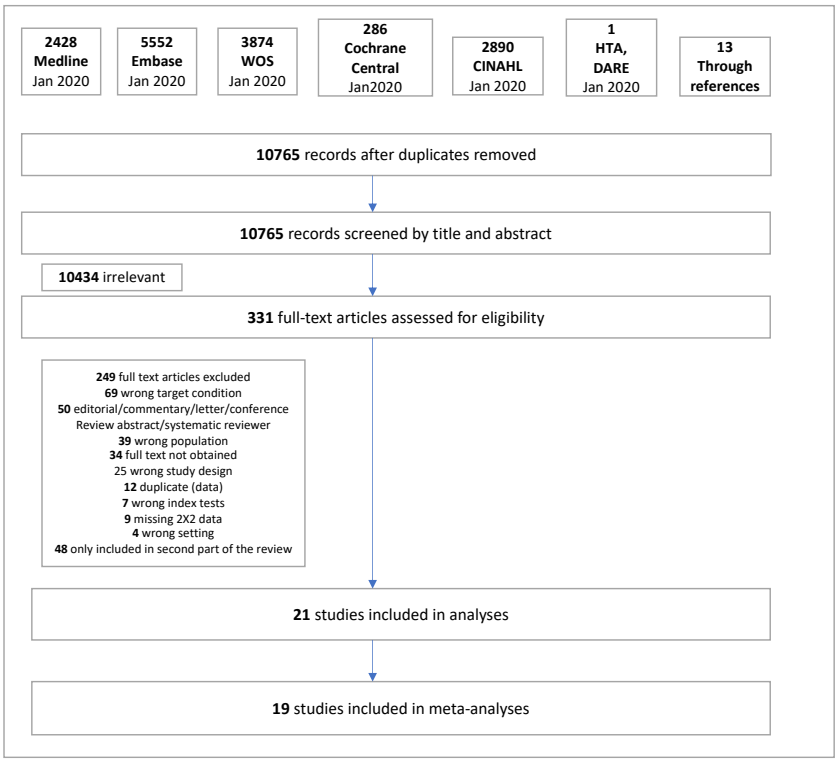
Tabel: Kenmerken van de geincludeerde studies

Studie	**Setting, Land**	**Design**	**Leeftijd range,** mediaan/ge-middelde* **Geslacht,** Proportie jongens (%)	**Sample size, Prevalentie (%)**	**Inclusie criteria**	**Referentie standaard**
Craig et al. 2010	SD Australie	Prosp, cons, cx	<5j NR 44.1%	15 801 3.4%	Koorts (≥38.0°C) of 'voelt warm aan'	Urine cultuur >0 kve/ml(SPA) $\geq 10^4$kve/ml (UC) $\geq 10^5$kve/ml (MS)
Chaudhari et al. 2017	SD VS	Retrosp, cx	<13j 1.5j 67.0%	14 971 7.7%	Test resultaten beschikbaar	Urine cultuur 1 pathogeen $\geq 5x10^4$kve/ml of 1 pathogen (UC) $\geq 5x10^4$kve/ml (jongens) (MS) $\geq 10^5$kve/ml (meisjes) (MS)
Chaudhari et al. 2018	SD VS	Retrosp, cons, cx	<2j 6.1m 39.8%	2554 19.3%	Test resultaten beschikbaar	Urine cultuur 1 pathogeen $\geq 5x10^4$kve/ml (UC)
Chen et al. 2006	SD VS	Retrosp	1m-2j NR	465 13.8%	Koorts (>37.9°C) en specimen beschikbaar	Urine cultuur $\geq 10^3$kve/ml (SPA) $\geq 10^4$kve/ml (UC) $\geq 10^5$kve/ml (BS)
Dobbs et al. 1987	GC UK	Prosp, cx	0-14j NR	75 21.3%	Symptomen van UWI	Urine cultuur $\geq 10^5$kve/ml $\geq 10^4$ to 10^5kve/ml en $\geq 10^2$wbc/mm³ (MS)
Felt et al. 2017	SD, VS	Prosp, conv, cx	<3j 9m 30.1%	193 7.8%	Koorts (≥38°C) en specimen beschikbaar	Urine cultuur >0 kve/ml (UC or SPA)
Festo et al. 2011	GC, Tanzania	Prosp, cons, cx	2m-5j 18m 52.4%	370 39.7%	Koorts	Urine cultuur >0 kve/ml (SPA) $\geq 10^5$kve/ml (MS)
Gauthier et al. 2012	SD Canada	Prosp, cons, cx	1m-3j 12m 72.2%	331 15.4%	Symptomen van UWI: KZF (>38.5°C), irritabiliteit of braken	Urine cultuur >0 kve/ml van gram-negatieve soort (SPA) $\geq 10^4$kve/ml van gram positieve soort (SPA) $\geq 10^5$kve/ml (UC) $\geq 10^4$kve/ml pseudomonas soort (UC), $\geq 10^5$kve/ml (CC of MS)
Hay et al. 2016	HP,SD,WC VK	Prosp, cons, cx	<5j CC: 94% >2j NP: 82% <2j CC:46.2% NP: 52.0%	2740 - CC 2.2% 2277- NP 1.3%	Symptomen van UWI (≥NICE-2)	Urine cultuur 1 pathogeen $\geq 10^5$kve/ml (NP, CC, BS) Pathogeen $\geq 10^5$kve/ml met 1000-voudig verschil tussen de groei van deze en de volgende soort (NP, CC, BS)
Hoberman et al. 1993	SD VS	Prosp, cons, cx	≤1j 68% >2m 55.7%	945 5.3%	Koorts (≥38.3°C)	Urine cultuur $\geq 10^4$kve/ml (UC)
Kanegaye et al. 2014	SD VS	Prosp, conv, cx	≤4j 8.1m	342 12.3%	Koorts (≥38°C) en testresultaten beschikbaar	Urine cultuur $\geq 5x10^4$kve/ml (UC)

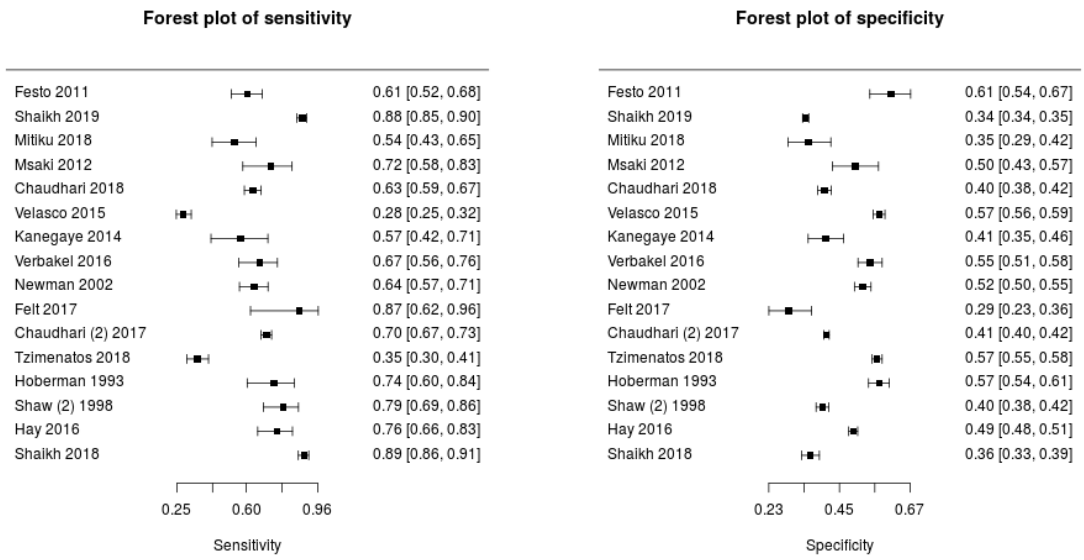
			40.9%			
Mitiku et al. 2018	OD Ethiopie	Prosp, cons, cx	< 15j 20.5%<1y 60% <5y 61.7%	269 27.5%	Symptomen van UWI: ≥1: t°≥37.5°C, braken, dysurie, frequency, urgency, flankpijn, donkere urine	Urine cultuur ≥10^5kve/ml (MS)
Msaki et al. 2012	GC Tanzania	Prosp, cons, cx	2m-5j 15m 45.5%	231 20.3%	Koorts (≥37.5°C)	Urine cultuur >0 kve/ml (SPA) ≥10^5kve/ml (MS)
Newman et al. 2002	PP VS	Prosp, cx	≤3m 32% <1m 75%<2m 52.1%	1666 9.7%	Koorts (≥38°C)	Urine cultuur 1 pathogeen ≥10^2kve/ml (SPA) ≥2x10^4kve/ml (UC) ≥10^5kve/ml (BS, CC)
Shaikh et al. 2018	SD VS	Retrosp, ncc	2m-2j 72.9%<1j 27.9%	1686 32.2%	Koorts (≥38°C) en specimen beschikbaar cases=positieve cultuur controls=negatieve cultuur	Urine cultuur ≥5x10^4kve/ml (UC) en pyurie
Shaikh et al. 2019	SD VS	Retrosp, cons, cx	<2j 7.0m 33.1%	10 078 6.1%	Test resultaten beschikbaar	Urine cultuur Pathogeen ≥5x10^4kve/ml (UC)
Shaw et al. 1998	SD VS	Prosp, cons, cx	boys<1j 41.5%<6m girls<2j 55.3%<12m 39.1%	2411 3.3%	Koorts (≥38.5°C) en symptomen UWI	Urine cultuur ≥10^4 kve/ml (UC)
Tzimenatos et al. 2018	SD VS	Prosp, conv, cx	<60d 31.3%<28d 57.3%	4147 7.0%	Koorts (>38°C) en test resultaten beschikbaar	Urine cultuur Pathogen ≥10^3kve/ml (SPA) ≥5x10^4kve/ml (UC)
Velasco et al. 2015	SD Spanje	Prosp, cons, cx	<90d 46d 59.7%	3401 16.1%	Koorts (≥38°C) en test resultaten beschikbaar	Urine cultuur 1 pathogen ≥5x10^4kve/ml (SPA, UC)
Verbakel et al. 2015	HP, SD,OD Belgie	Prosp, cons, cx	1m-16j 2.0j 38.8%	756 11.5%	Ziekte periode ≤5d	Urine cultuur ≥10^5kve/ml (NR)
Zorc et al. 2005	SD VS	Prosp, cx	≤60d 33.2%<28d 55.0%	1005 9.1%	Koorts (≥38°C)	Urine cultuur ≥10^3kve/ml(SPA) ≥5x10^4kve/ml (UC) ≥10^4kve/ml + positieve urinalysis (UC)

UWI= urineweginfectie, SD= Spoedgevallendienst HP= huisartsenpraktijk,WC=Walk-in Clinic, OD= outpatient department van ziekenhuis, GC=gezondheidszorgcentrum, PP= Pediatrie Praktijk,Prosp= Prospectief design; retrosp= Retrospectief design; cx= Cross-sectioneel design; cons= Consecutief sample conv= convenience sample; ncc= nested case-control, KZF = koorts zonder focus; CRP= C-reactive protein; WBC= witte bloedcellen UC=urethrale catheterizatie; SPA=suprapubische aspiratie; MS=midstream sample; CC= clean catch sample (eerste straals); BS=bag specimen(plastieken zakje); NP= nappy pad sample; NR= niet gerapporteerd; POC=point-of-care; hpf = high polarized field; kve= kolonievormende eenheid; ml=milliliter; *=mean (mediaan niet gegeven)

Figuur 3: PRISMA flow diagram van geincludeerde studie

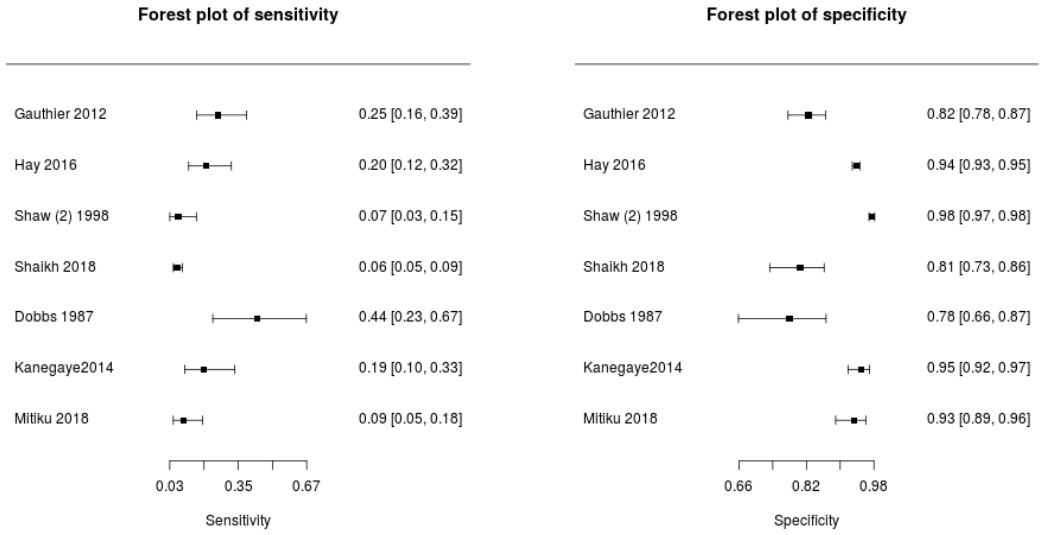


Figuur 4: Diagnostische accuraatheid van vrouwelijk geslacht



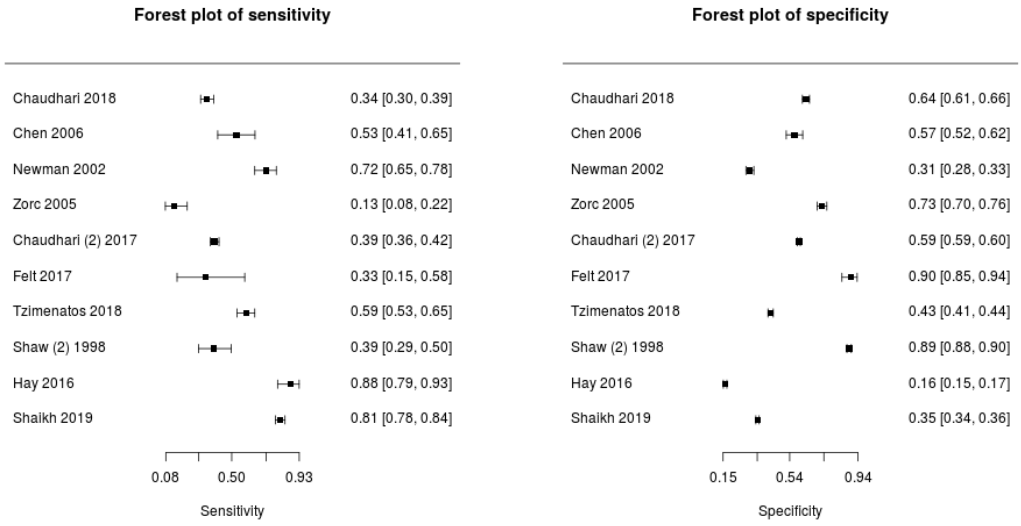
[X,X]: 95% confidentie interval

Figuur 5: Diagnostische accuraatheid van voorgeschiedenis UWI



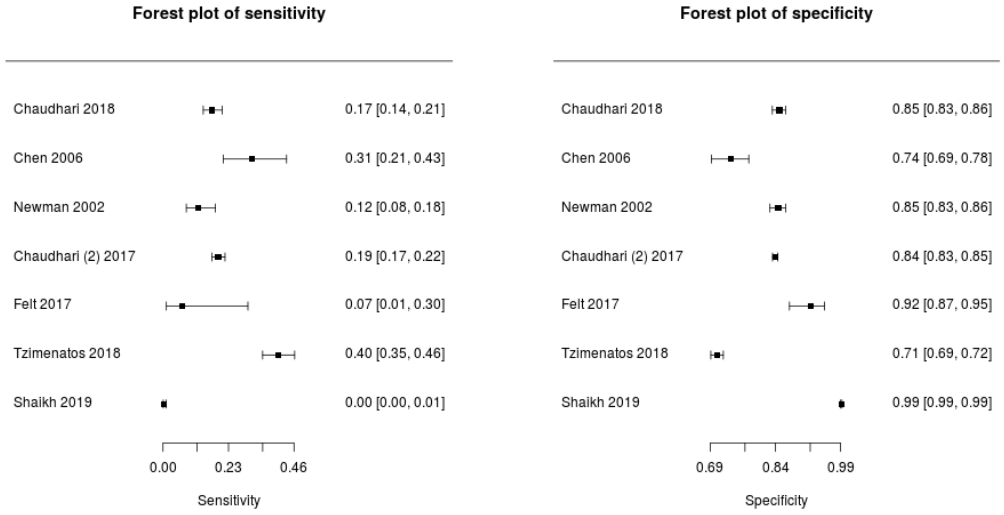
[X,X]: 95% confidentie interval

Figuur 6: Diagnostische accuraatheid van Kaukasisch



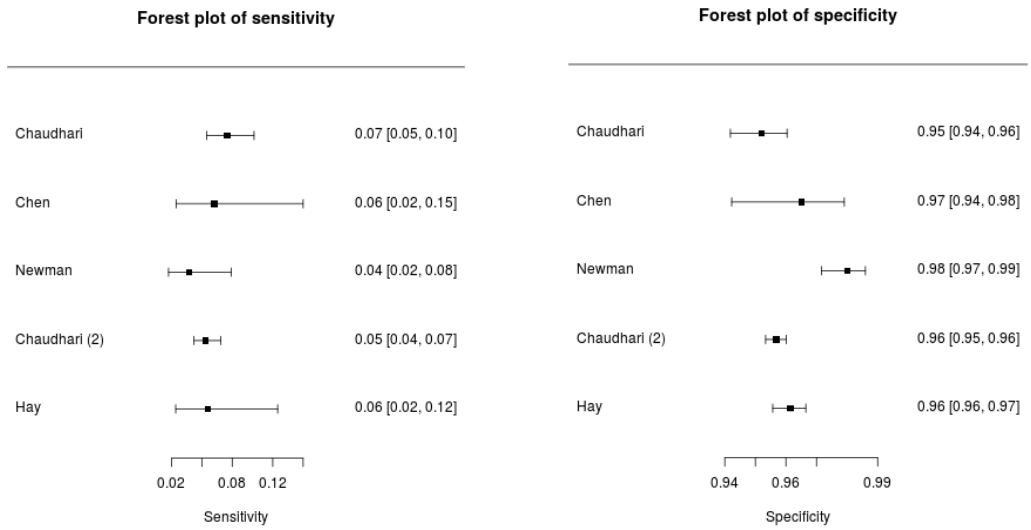
[X,X]: 95% confidentie interval

Figuur 7: Diagnostische accuraatheid van Latijns-Amerikaans



[X,X]: 95% confidentie interval

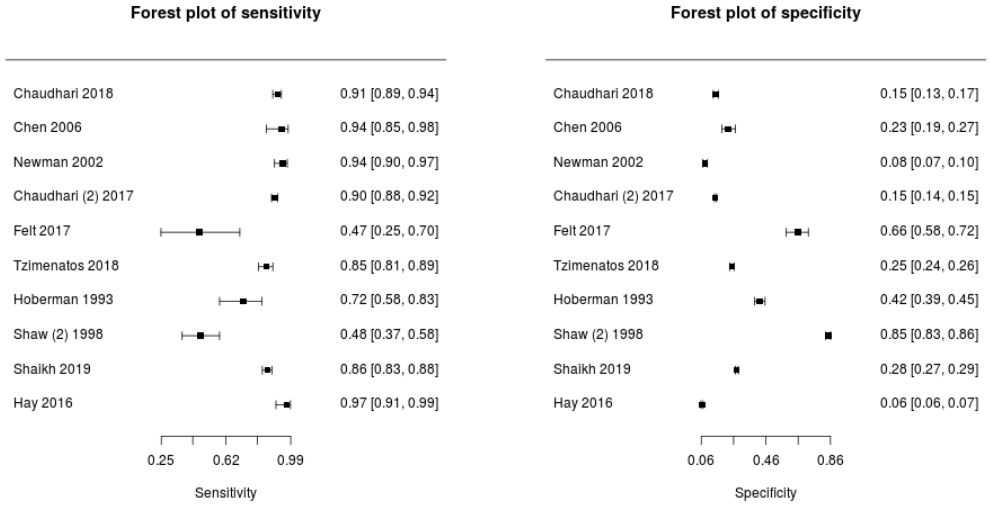
Figuur 8: Diagnostische accuraatheid van Aziatisch



[X,X]: 95% confidentie interval

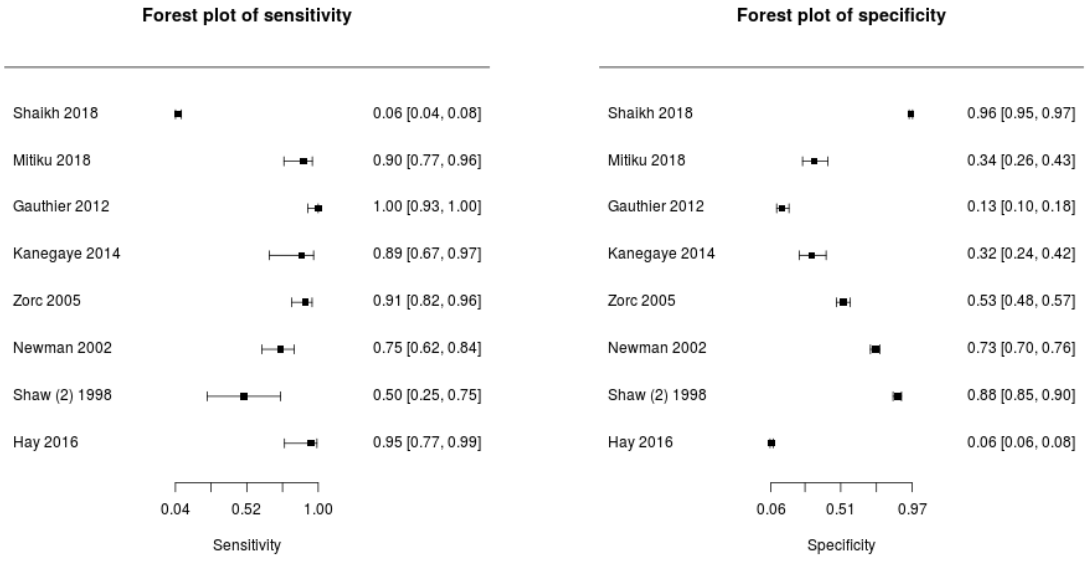
`

Figuur 9: Diagnostische accuraatheid van niet-Afro-Amerikaans



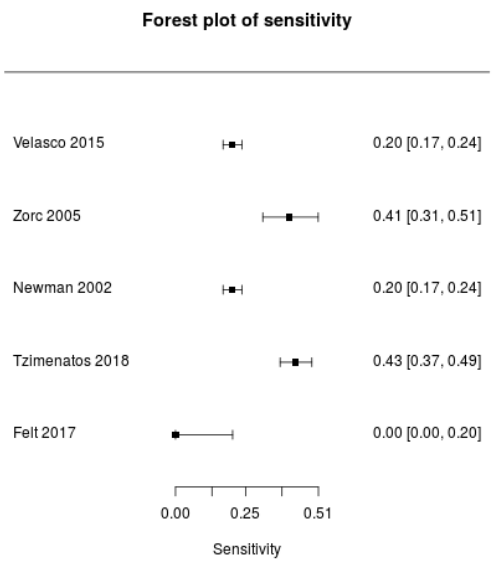
[X,X]: 95% confidentie interval

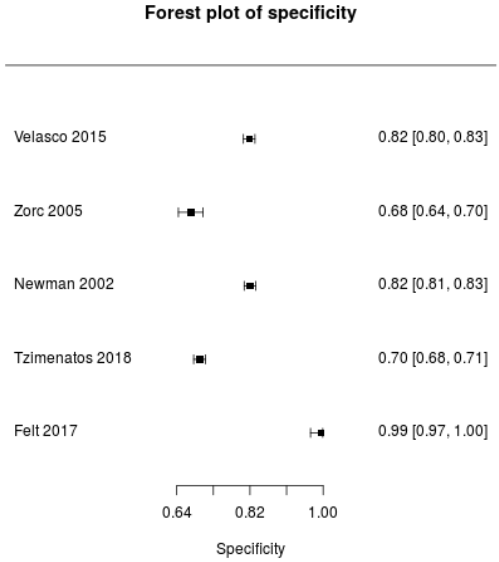
Figuur 10: Diagnostische accuraatheid van onbesneden



[X,X]: 95% confidentie interval

Figuur 11: Diagnostische accuraatheid van leeftijd jonger dan 1 maand

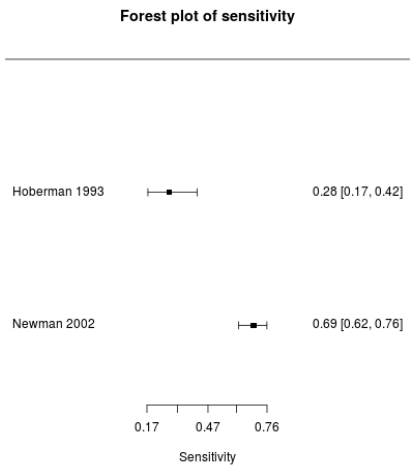


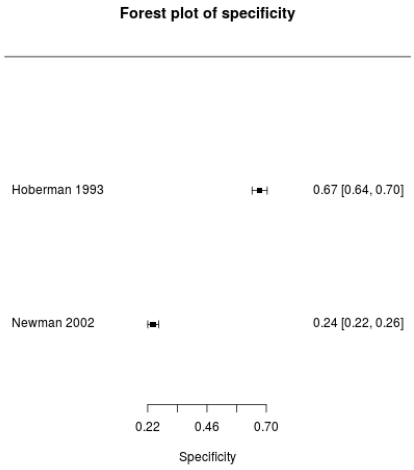


Sensitiviteit:	0.14	(CI:0.02-0,52)
Specificiteit:	0.86	(CI:0.636-0,96)
LR+:	0.99	(CI:0.408-1,57)
LR-:	1.00	(CI:0.911-1,09)

Berekening aan de hand van MetaDTA
CI: 95% confidentie interval
LR+: positieve likelihood ratio
LR-: negatieve likelihood ratio

Figuur 12: Diagnostische accuraatheid van leeftijd jonger dan 2 maanden

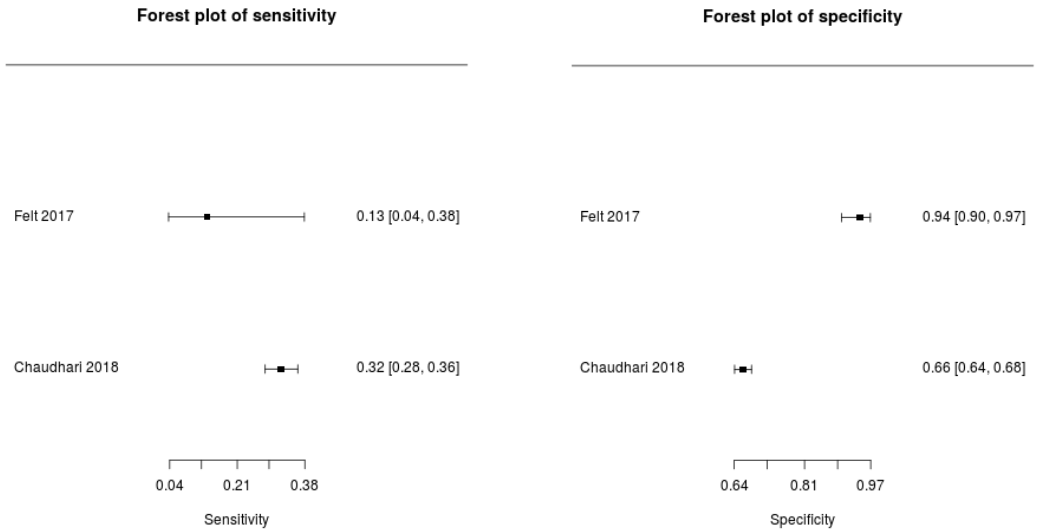




Sensitiviteit:	0.49	(CI:0.21-0,77)
Specificiteit:	0.45	(CI:0.18-0,48)
LR+	0.88	(CI:0.71-1,04)
LR-	1.15	(CI:0.90-1,40)

Berekening aan de hand van MetaDTA
CI: 95% confidentie interval
LR+: positieve likelihood ratio
LR-: negatieve likelihood ratio

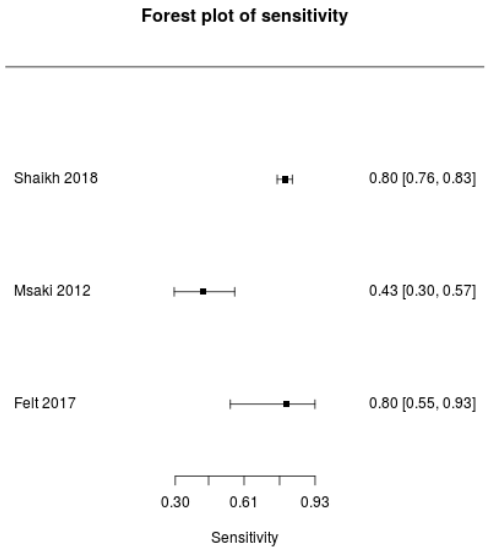
Figuur 13: Diagnostische accuraatheid van leeftijd jonger dan 3 maanden

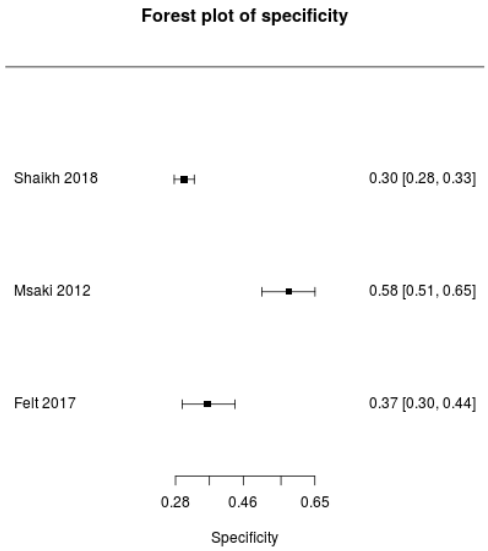


Sensitiviteit:	0.22	(˙CI:0.09-0,44)
Specificiteit:	0.85	(CI:0.55-0,96)
LR+:	1.42	(CI:0.12-2,72)
LR-:	0.93	(CI:0.76-1,09)

Berekening aan de hand van MetaDTA
CI: 95% confidentie interval
LR+: positieve likelihood ratio
LR-: negatieve likelihood ratio

Figuur 14: Diagnostische accuraatheid van leeftijd jonger dan 1 jaar

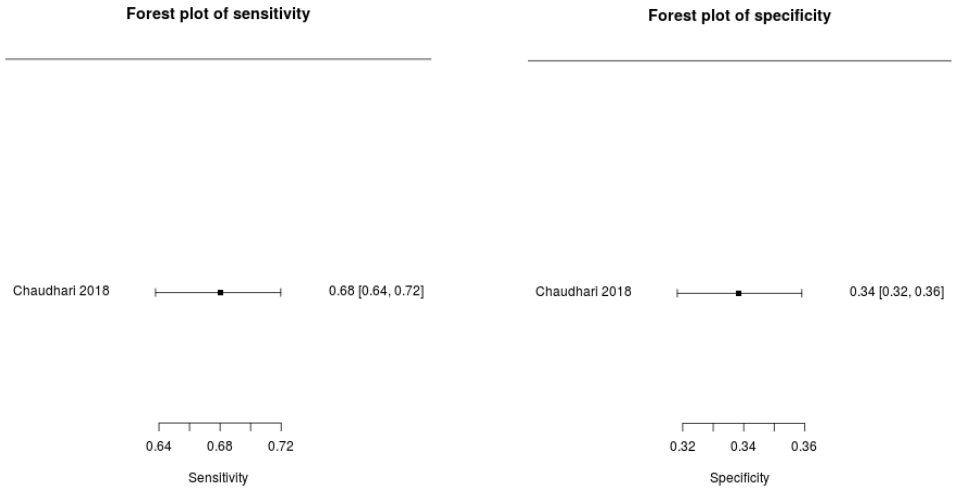




Sensitiviteit	0.67	(CI:0.47-0,83)
Specificiteit	0.41	(CI:0.28-0,55)
LR+:	1.13	(CI:1.01-1,26)
LR-:	0.81	(CI:0.58-1,03)

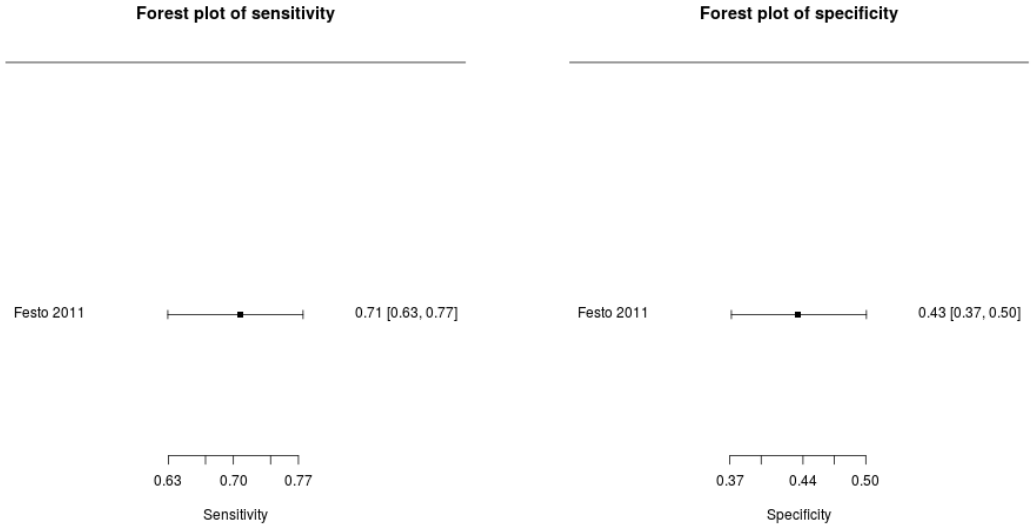
Berekening aan de hand van MetaDTA
CI: 95% confidentie interval
LR+: positieve likelihood ratio
LR-: negatieve likelihood ratio

Figuur 15: Diagnostische accuraatheid van leeftijd tussen 3 maanden en 2 jaar



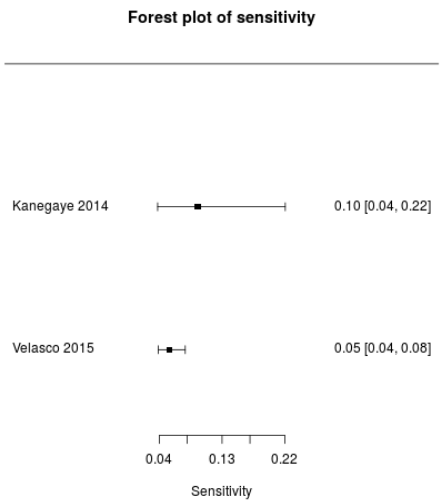
[X,X]=95% confidentie interval
Handmatige berekening aan de hand van volgende formules:
LR+: sensitiviteit/ (1-specificiteit): 1,03 (95% CI 0,94-1,13)
LR-: (1- sensitiviteit)/ specificiteit: 0,94 (95% CI 0,78-1,13)

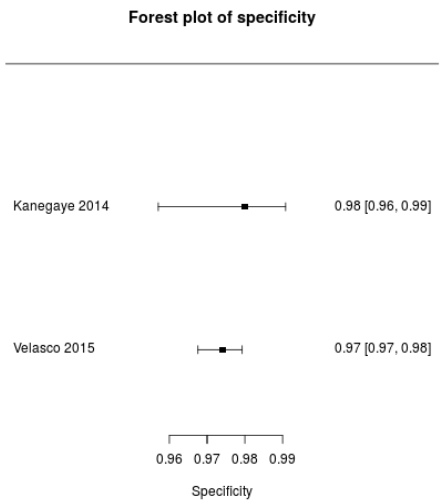
Figuur 16: Diagnostische accuraatheid van leeftijd jonger dan 2 jaar



Handmatige berekening aan de hand v(an volgende formules:
LR+: sensitiviteit/ (1-specificiteit): 1,2 (95% CI 1,00-1,54)
LR- : (1- sensitiviteit)/ specificiteit: 0,67 (95% CI 0,46-1,00)
[X,X]: 95% confidentie interval

Figuur 17: Diagnostische accuraatheid van genito-urinaire afwijkingen





Sensitiviteit	0.06	(CI:0.04-0,08)
Specificiteit	0.98	(CI:0.97-0,98)
LR+	2.40	(CI:1.48-3,32)
LR-	0.96	(CI:0.94-0,98)

Berekening aan de hand van MetaDTA
CI: 95% confidentie interval
LR+: positieve likelihood ratio
LR-: negatieve likelihood ratio

Samenvatting meta-analyse

Kenmerk	n	Samenvatting sensitiviteit	Samenvatting specificiteit	Samenvatting LR+	Samenvatting LR-
Vrouwelijk	16	0,683 (0,587 - 0,765)	0,459 (0,413-0,506)	1,263 (1,133-1,392)	0,691 (0,529-0,852)
VG UWI	7	0,147 (0,085-0,242)	0,913 (0,847-0,952)	1,687 (0,631-2,744)	0,934 (0,853-1,016)
Kaukasisch	10	0,511 (0,343 - 0,676)	0,574 (0,398-0,733)	1,2 (0,922-1,478)	0,852 (0,681-1,022)
Latijns-Amerikaans	7	0,118 (0,032-0,318)	0,885 (0,759-0,950)	1,033 (0,689-1,377)	0,996 (0,948-1,044)
Niet Afro-Amerikaans	10	0,850 (0,760-0,911)	0,272 (0,144-0,454)	1,168 (1,013-1,324)	0,55 (0,475-0,626)
Aziatisch	5	0,052 (0,039-0,071)	0,963 (0,952-0,972)	1,423 (1,042-1,804)	0,984 (0,97-0,998)
Onbesneden	8	0,876 (0,52-0,979)	0,517 (0,228-0,798)	1,813 (0,981-2,645)	0,239 (0,000-0,502)

Berekening aan de hand van MetaDTA
n=aantal studies
[X,X]:95% confidentie interval
LR+: positieve likelihood ratio
LR-: negatieve likelihood ratio
VG UWI: Voorgeschiedenis urineweginfecties

Bijlage 1: PRISMA checklist (Preferred Reporting Items for a Systematic review and Meta- analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies)

Section/topic	#	PRISMA-DTA Checklist Item	Reported on page #
TITLE / ABSTRACT			
Title	1	Identify the report as a systematic review (+/- meta-analysis) of diagnostic test accuracy (DTA) studies.	1
Abstract	2	Abstract: See PRISMA-DTA for abstracts.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	3
Clinical role of index test	D1	State the scientific and clinical background, including the intended use and clinical role of the index test, and if applicable, the rationale for minimally acceptable test accuracy (or minimum difference in accuracy for comparative design).	3
Objectives	4	Provide an explicit statement of question(s) being addressed in terms of participants, index test(s), and target condition(s).	4
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	4
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (participants, setting, index test(s), reference standard(s), target condition(s), and study design) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	4-5
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	4
Search	8	Present full search strategies for all electronic databases and other sources searched, including any limits used, such that they could be repeated.	4
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	4
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	5

Definitions for data extraction	11	Provide definitions used in data extraction and classifications of target condition(s), index test(s), reference standard(s) and other characteristics (e.g. study design, clinical setting).	4-5
Risk of bias and applicability	12	Describe methods used for assessing risk of bias in individual studies and concerns regarding the applicability to the review question.	5
Diagnostic accuracy measures	13	State the principal diagnostic accuracy measure(s) reported (e.g. sensitivity, specificity) and state the unit of assessment (e.g. per-patient, per-lesion).	5-6
Synthesis of results	14	Describe methods of handling data, combining results of studies and describing variability between studies. This could include, but is not limited to: a) handling of multiple definitions of target condition. b) handling of multiple thresholds of test positivity, c) handling multiple index test readers, d) handling of indeterminate test results, e) grouping and comparing tests, f) handling of different reference standards	5-6

Section/topic	#	PRISMA-DTA Checklist Item	Reported on page #
Meta-analysis	D2	Report the statistical methods used for meta-analyses, if performed.	6
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	6
RESULTS			
Study selection	17	Provide numbers of studies screened, assessed for eligibility, included in the review (and included in meta-analysis, if applicable) with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	6
Study characteristics	18	For each included study provide citations and present key characteristics including: a) participant characteristics (presentation, prior testing), b) clinical setting, c) study design, d)target condition definition, e) index test, f) reference standard, g) sample size, h) funding sources	7
Risk of bias and applicability	19	Present evaluation of risk of bias and concerns regarding applicability for each study.	7
Results of individual studies	20	For each analysis in each study (e.g. unique combination of index test, reference standard, and positivity threshold) report 2x2 data (TP, FP, FN, TN) with estimates of diagnostic accuracy and confidence intervals, ideally with a forest or receiver operator characteristic (ROC) plot.	8-9
Synthesis of results	21	Describe test accuracy, including variability; if meta-analysis was done, include results and confidence intervals.	8-9
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression; analysis of index test: failure rates, proportion of inconclusive results, adverse events).	9
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence.	9-10
Limitations	25	Discuss limitations from included studies (e.g. risk of bias and concerns regarding applicability) and from the review process (e.g. incomplete retrieval of identified research).	10-11
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence. Discuss implications for future research and clinical practice (e.g. the intended use and clinical role of the index test).	11
FUNDING			
Funding	27	For the systematic review, describe the sources of funding and other support and the role of the funders.	12

Adapted From: McInnes MDF, Moher D, Thombs BD, McGrath TA, Bossuyt PM, The PRISMA-DTA Group (2018). Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies: The PRISMA-DTA Statement. JAMA. 2018 Jan 23;319(4):388-396. doi: 10.1001/jama.2017.19163.

PRISMA checklist for abstracts (Preferred Reporting Items for a Systematic review and Meta- analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies)

Section/topic	#	PRISMA-DTA for Abstracts Checklist item	Reported on page #
TITLE and PURPOSE			
Title	1	Identify the report as a systematic review (+/- meta-analysis) of diagnostic test accuracy (DTA) studies.	2
Objectives	2	Indicate the research question, including components such as participants, index test, and target conditions.	2
METHODS			
Eligibility criteria	3	Include study characteristics used as criteria for eligibility.	2
Information sources	4	List the key databases searched and the search dates.	2
Risk of bias & applicability	5	Indicate the methods of assessing risk of bias and applicability.	2
Synthesis of results	A1	Indicate the methods for the data synthesis.	2
RESULTS			
Included studies	6	Indicate the number and type of included studies and the participants and relevant characteristics of the studies (including the reference standard).	2
Synthesis of results	7	Include the results for the analysis of diagnostic accuracy, preferably indicating the number of studies and participants. Describe test accuracy including variability; if meta-analysis was done, include summary results and confidence intervals.	2
DISCUSSION			
Strengths and limitations	9	Provide a brief summary of the strengths and limitations of the evidence	2
Interpretation	10	Provide a general interpretation of the results and the important implications.	2
OTHER			
Funding	11	Indicate the primary source of funding for the review.	2
Registration	12	Provide the registration number and the registry name	2

Adapted From: McInnes MDF, Moher D, Thombs BD, McGrath TA, Bossuyt PM, The PRISMA-DTA Group (2018). Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies: The PRISMA-DTA Statement. JAMA. 2018 Jan 23;319(4):388-396. doi: 10.1001/jama.2017.19163

Bijlage 2: Zoekstrategie

Concept 1: Urinary tract infections (bladder, kidney)

"Urinary Tract Infections"[Mesh] OR "Infection/urine"[Mesh] OR "cystitis"[Mesh] OR "pyelitis"[Mesh] OR "Pyonephrosis"[Mesh] OR "Pyelonephritis"[Mesh] OR "Urethritis"[Mesh] OR urinary-tract-infection*[tiab] OR UTI[tiab] OR ((infection*[tiab] OR inflam*[tiab]) AND (bladder[tiab] OR kidney[tiab] OR "urinary tract"[tiab])) OR bacteriuria*[tiab] OR pyuria*[tiab] OR bladder-infection*[tiab] OR "bladder inflammation"[tiab] OR cystitis[tiab] OR cystitides[tiab] OR urethritis[tiab] OR pyelocystitis[tiab] OR cystopyelitis[tiab] OR

kidney-infection*[tiab] OR pyelitis[tiab] OR pyelonephritis[tiab] OR pyelonephritides[tiab] OR urosepsis[tiab] OR pyonephrosis[tiab]

Concept 2: Signs and symptoms, diagnostic tests, clinical prediction rules

"Signs and Symptoms"[Mesh] OR "Diagnostic Techniques and Procedures"[Mesh] OR "Diagnosis"[Mesh:NoExp] OR "Clinical Decision-Making"[Mesh] OR "Decision Support Techniques"[Mesh] OR "Decision Trees"[Mesh] OR "diagnosis"[Subheading] OR "Reagent Kits, Diagnostic"[Mesh] OR "Point-of-Care Systems"[Mesh] OR "Biomarkers"[Mesh] OR "C-Reactive Protein"[Mesh] OR "Lactic Acid"[Mesh] OR "Procalcitonin"[Mesh] OR "Nitrates/urine"[Mesh] OR "leukocyte esterase" [Supplementary Concept] OR "Peroxidase/urine"[Mesh] OR "Lactoferrin/urine"[Mesh] OR "Immunoglobulin A, Secretory/urine"[Mesh] OR diagnos*[tiab] OR sign[tiab] OR signs[tiab] OR symptom*[tiab] OR clinical-feature*[tiab] OR clinical-assessment[tiab] OR anamnesis[tiab] OR “medical history”[tiab] OR symptom-evaluation*[tiab] OR symptom-assessment*[tiab] OR physical-examination*[tiab] OR clinical-examination*[tiab] OR clinical-impression*[tiab] OR intuition[tiab] OR “gut feeling”[tiab] OR prediction-rule*[tiab] OR decision-tree*[tiab] OR decision-support-techni*[tiab] OR decision-model*[tiab] OR decision-support-model*[tiab] OR apgar-score*[tiab] OR visual-analogue-scale*[tiab] OR “generally unwell”[tiab] OR lethargy[tiab] OR consciousness[tiab] OR confusion[tiab] OR disorientation[tiab] OR convulsion*[tiab] OR irritability[tiab] OR edema[tiab] OR deshydration[tiab] OR jaundice[tiab] OR pallor[tiab] OR sleepiness[tiab] OR capillary-refill-time*[tiab] OR vital-sign*[tiab] OR parameter*[tiab] OR saturation*[tiab] OR heart-rate*[tiab] OR pulse*[tiab] OR blood-pressure*[tiab] OR body-temperature*[tiab] OR fever[tiab] OR pyrexia[tiab] OR shivering[tiab] OR chills[tiab] OR hypotherm*[tiab] OR respiratory-rate*[tiab] OR dyspnea[tiab] OR hypoxia[tiab] OR tachypnea[tiab] OR cyanosis[tiab] OR “failure to thrive”[tiab] OR failure-to-thrive[tiab] OR weight[tiab] OR feeding[tiab] OR “fluid intake”[tiab] OR constipation[tiab] OR diarrhea[tiab] OR nausea[tiab] OR vomiting[tiab] OR “urine appearance”[tiab] OR oliguria[tiab] OR polyuria[tiab] OR dysuria[tiab] OR mictalgia[tiab] OR “malodorous urine”[tiab] OR “cloudy urine”[tiab] OR “smelly urine”[tiab] OR incontinence[tiab] OR stranguria[tiab] OR frequency[tiab] OR urgency[tiab] OR haematuria[tiab] OR hematuria[tiab] OR “flank pain”[tiab] OR “back pain”[tiab] OR “suprapubic pain”[tiab] OR “suprapubic discomfort”[tiab] OR “abdominal pain”[tiab] OR “abdominal tenderness”[tiab] OR “costovertebral angle pain”[tiab] OR “costovertebral angle tenderness”[tiab] OR palpation[tiab] OR “painful kidney”[tiab] OR “palpable kidney”[tiab] OR percussion[tiab] OR uncircumcis*[tiab] OR “dysplastic kidney”[tiab] OR "Vesico-Ureteral Reflux"[tiab] OR laboratory-technique*[tiab] OR laboratory-test*[tiab] OR lab-test*[tiab] OR hematology-test*[tiab] OR hematological-test*[tiab] OR hematologic-test*[tiab] OR blood-test*[tiab] OR blood-gas*[tiab] OR point-of-care-test*[tiab] OR point-of-care-system*[tiab] OR POC-test*[tiab] OR POCT[tiab] OR near-patient-test*[tiab] OR rapid-test*[tiab] OR point-of-care-

techn*[tiab] OR bedside-test*[tiab] OR biomarker*[tiab] OR marker*[tiab] OR biochemical-marker*[tiab] OR immunologic-test*[tiab] OR immunological-test*[tiab] OR “CRP”[tiab] OR “c reactive protein”[tiab] OR “c-reactive protein”[tiab] OR procalcitonin[tiab] OR nitrate[tiab] OR leucocyte[tiab] OR “erythrocyte sedimentation”[tiab] OR “glomerular filtration”[tiab] OR GFR[tiab] OR urea[tiab] OR lactoferrin[tiab] OR antimicrobial-peptide*[tiab] OR myeloperoxidase[tiab] OR interleukin*[tiab] OR “xanthine oxidase”[tiab] OR heparin-binding-protein*[tiab] OR “secretory IgA”[tiab] OR proteinase-inhibitor*[tiab] OR electrolyte*[tiab] OR “full blood count”[tiab] OR FBC[tiab] OR “lactic acid”[tiab] OR LDH[tiab] OR lactate[tiab] OR urine-test*[tiab] OR urinalysis[tiab] OR cytology[tiab] OR kidney-function-test*[tiab] OR urine-culture*[tiab] OR reagent-strip*[tiab] OR dipstick[tiab] OR test-strip*[tiab]

Concept 3: Children 0-18y

"Child"[Mesh] OR"Adolescent"[Mesh] OR "Infant"[Mesh] OR "Minors"[Mesh] OR baby[tiab] OR babies[tiab] OR newborn*[tiab] OR neonat*[tiab] OR perinatal*[tiab] OR postnatal*[tiab] OR post-natal*[tiab] OR premature*[tiab] OR preterm*[tiab] OR pre-term*[tiab] OR child*[tiab] OR schoolchild*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab] OR toddler*[tiab] OR infant*[tiab] OR infancy[tiab] OR preteen*[tiab] OR pre-teen*[tiab] OR prepubertal*[tiab] OR prepubescent*[tiab] OR pubescent*[tiab] OR puberty[tiab] OR preschool*[tiab] OR pre-school*[tiab] OR boy*[tiab] OR girl*[tiab] OR minor*[tiab] OR kid[tiab] OR kids[tiab] OR offspring[tiab] OR adolescen*[tiab] OR teens[tiab] OR teenager*[tiab] OR youth*[tiab] OR student*[tiab] OR underage*[tiab] OR juvenile*[tiab] OR junior*[tiab] OR puerile*[tiab] OR young*[tiab] OR ”day old”[tiab] OR “days old”[tiab] OR “month old”[tiab] OR “months old”[tiab] OR “age 1”[tiab] OR “age one”[tiab] OR “ages 1”[tiab] OR “ages one” OR 1-year-old*[tiab] OR one-year-old*[tiab] OR “1 year of age”[tiab] OR “age 2”[tiab] OR “age two”[tiab] OR “ages 2”[tiab] OR “ages two”[tiab] OR 2-year-old*[tiab] OR 2-years-old*[tiab] OR two-year-old*[tiab] OR two-years-old*[tiab] OR “2 years of age”[tiab] OR “age 3”[tiab] OR “age three”[tiab] OR “ages 3”[tiab] OR “ages three”[tiab] OR 3-year-old*[tiab] OR three-year-old*[tiab] OR 3-years-old*[tiab] OR three-years-old*[tiab] OR “3 years of age”[tiab] OR “age 4”[tiab] OR “age four”[tiab] OR “ages 4”[tiab]

OR “ages four”[tiab] OR 4-year-old*[tiab] OR four-year-old*[tiab] OR 4-years-old*[tiab] OR four-years-old*[tiab] OR “4 years of age”[tiab] OR “age 5”[tiab] OR “age five”[tiab] OR “ages 5”[tiab] OR “ages five”[tiab] OR 5-year-old*[tiab] OR five-year-old*[tiab] OR 5-years-old*[tiab] OR five-years-old*[tiab] OR “5 years of age”[tiab] OR “age 6”[tiab] OR “age six”[tiab] OR “ages 6”[tiab] OR “ages six”[tiab] OR 6-year-old*[tiab] OR six-year-old*[tiab] OR 6-years-old*[tiab] OR six-years-old*[tiab] OR “6 years of age”[tiab] OR “age 7”[tiab] OR “age seven”[tiab] OR “ages 7”[tiab] OR “ages seven”[tiab] OR 7-year-old*[tiab] OR seven-year-old*[tiab] OR 7-years-old*[tiab] OR seven-years-old*[tiab] OR “7

years of age”[tiab] OR “age 8”[tiab] OR “age eight”[tiab] OR “ages 8”[tiab] OR “ages eight”[tiab] OR 8-year-old*[tiab] OR eight-year-old*[tiab] OR 8-years-old*[tiab] OR eight-years-old*[tiab] OR “8 years of age”[tiab] OR “age 9”[tiab] OR “age nine”[tiab] OR “ages 9”[tiab] OR “ages nine”[tiab] OR 9-year-old*[tiab] OR nine-year-old*[tiab] OR 9-years-old*[tiab] OR nine-years-old*[tiab] OR “9 years of age”[tiab] OR “age 10”[tiab] OR “age ten”[tiab] OR “ages 10”[tiab] OR “ages ten”[tiab] OR 10-year-old*[tiab] OR ten-year-old*[tiab] OR 10-years-old*[tiab] OR ten-years-old*[tiab] OR “10 years of age”[tiab] OR “age 12”[tiab] OR “age twelve”[tiab] OR “ages 12”[tiab] OR “ages twelve”[tiab] OR 12-year-old*[tiab] OR twelve-year-old*[tiab] OR 12-years-old*[tiab] OR twelve-years-old*[tiab] OR “12 years of age”[tiab] OR “age 14”[tiab] OR “age fourteen”[tiab] OR “ages 14”[tiab] OR “ages fourteen”[tiab] OR 14-year-old*[tiab] OR fourteen-year-old*[tiab] OR 14-years-old*[tiab] OR fourteen-years-old*[tiab] OR “14 years of age”[tiab]

Concept 4: Outpatients, ambulatory care

"Ambulatory Care"[Mesh] OR "Ambulatory Care Facilities"[Mesh] OR "Office Visits"[Mesh] OR "Outpatient Clinics, Hospital"[Mesh] OR "General Practice"[Mesh] OR "Family Practice"[Mesh] OR "General Practitioners"[Mesh] OR "Physicians, Primary Care"[Mesh] OR "Physicians, Family"[Mesh] OR "Primary Health Care"[Mesh] OR "Emergency Medical Services"[Mesh] OR "Emergency Service, Hospital"[Mesh] OR "After-Hours Care"[Mesh] OR ambulatory[tiab] OR outpatient*[tiab] OR “primary health care”[tiab] OR “primary care”[tiab] OR “primary healthcare”[tiab] OR “prehospital care”[tiab] OR “after-hours”[tiab] OR “out-of-hours”[tiab] OR office-visit*[tiab] OR clinic-visit*[tiab] OR house-visit*[tiab] OR home-visit*[tiab] OR emergency-medical-service*[tiab] OR “emergency care”[tiab] OR “emergency healthcare”[tiab] OR emergency-service*[tiab] OR “urgent care”[tiab] OR “accident and emergency”[tiab] OR emergency-department*[tiab] OR emergency-unit*[tiab] OR emergency-ward*[tiab] OR health-center*[tiab] OR health-centre*[tiab] OR “polyclinic*”[tiab] OR community-health-service*[tiab] OR “community health care”[tiab] OR “community healthcare”[tiab] OR community-health-facilit*[tiab] OR community-health-clinic*[tiab] OR walk-in-center*[tiab] OR walk-in-centre*[tiab] OR walk-in-clinic*[tiab] OR gp[tiab] OR general-practi*[tiab] OR general-physician*[tiab] OR general-doctor*[tiab] OR family-practi*[tiab] OR family-doctor*[tiab] OR family-physician*[tiab] OR emergency-doctor*[tiab] OR emergency-physician*[tiab] OR emergency-practitioner*[tiab]

9. Referenties

[1] Coulthard MG, Vernon SJ, Lambert HJ, et al. A nurse led education and direct access service for the management of urinary tract infections in children: prospective controlled trial. BMJ (Online) 2003;327(7416):656. doi: 10.1136/bmj.327.7416.656 [published Online First: 2003/09/23]

[2] Butler CC, O'Brien K, Pickles T, et al. Childhood urinary tract infection in primary care: a prospective observational study of prevalence, diagnosis, treatment, and recovery. Br J Gen Pract 2015;65(633):e217-23. doi: 10.3399/bjgp15X684361 [published Online First: 2015/04/01]

[3] Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: A meta-analysis. Pediatr Infect Dis J 2008;27:302–8.

[4] Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. Clin Microbiol Rev. 2005;18(2):417–422. doi:10.1128/CMR.18.2.417-422.2005

[5] Tosif S, Baker A, Oakley E, et al. Contamination rates of different urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infections in young children: an observational cohort study. J Paediatr Child Health. 2012 Aug; 48(8): 659–664. Published online 2012 Apr 27. doi: 10.1111/j.1440-1754.2012.02449.x

[6]Butler CC, Sterne JA, Lawton M, et al. Nappy pad urine samples for investigation and treatment of UTI in young children: the 'DUTY' prospective diagnostic cohort study. Br J Gen Pract. 2016 Jul;66(648):e516-24. doi: 10.3399/bjgp16X685873.

[7] O'Brien K, Stanton N, Edwards A, et al Prevalence of urinary tract infection (UTI) in sequential acutely unwell children presenting in primary care: Exploratory study, Scandinavian Journal of Primary Health Care, 2011; 29:1, 19-22, DOI: 10.3109/02813432.2011.554268

[8] Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM, Hon KL. Urinary Tract Infection in Children. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2019;13(1):2-18. doi:10.2174/1872213X13666181228154940

[9] Obuchowski NA. Sample size calculations in studies of test accuracy. Stat Methods Med Res 1998;7(4):371-92. doi: 10.1177/096228029800700405 [published Online First: 1999/01/01]

[10] Knottnerus JA, Buntinx F. The evidence base of clinical diagnosis : theory and methods of diagnostic research. 2nd ed. ed. Oxford: Wiley-Blackwell 2009.

[11] Shaikh N, Hoberman A, Hum SW, et al. Development and Validation of a Calculator for Estimating the Probability of Urinary Tract Infection in Young Febrile Children. JAMA Pediatr 2018;172(6):550-56. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0217 [published Online First: 2018/05/02]

[12] Hay AD, 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(51):1-294. doi: 10.3310/hta20510 [published Online First: 2016/07/13]

[13] Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, et al. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. J Clin Epidemiol 2005;58(10):982-90. doi: 10.1016/j.jclinepi.2005.02.022 [published Online First: 2005/09/20]

[14] Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. Eur Urol 2015;67(3):546-58. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.007 [published Online First: 2014/12/06]

[15] Epaphura Festo BRK, Aldofina Hokororo, Stephen E. Mshana. Predictors of Urinary tract infection among febrile children attending at Bugando Medical Centre Northwestern, Tanzania. Arch Clin Microbiol 2011;2011(Vol 2 No 5:2) doi: 10:3823/239

[16] Shaikh N, Shope MF, Kurs-Lasky M. Urine Specific Gravity and the Accuracy of Urinalysis. Pediatrics 2019;144(5) doi: 10.1542/peds.2019-046

[17] Mitiku E, Amsalu A, Tadesse BT. Pediatric Urinary Tract Infection as a Cause of Outpatient Clinic Visits in Southern Ethiopia: A Cross Sectional Study. Ethiop J Health Sci 2018;28(2):187-96. doi: 10.4314/ejhs.v28i2.10 [published Online First: 2018/07/10]

[18] Msaki BP, Mshana SE, Hokororo A, et al. Prevalence and predictors of urinary tract infection and severe malaria among febrile children attending Makongoro health centre in Mwanza city, North-Western Tanzania. Arch Public Health 2012;70(1):4. doi: 10.1186/0778-7367-70-4 [published Online First: 2012/09/11]

[19] Chaudhari PP, Monuteaux MC, Bachur RG. Microscopic Bacteriuria Detected by Automated Urinalysis for the Diagnosis of Urinary Tract Infection. J Pediatr 2018;202:238-44.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.07.007 [published Online First: 2018/09/03]

[20] Velasco R, Benito H, Mozun R, et al. Using a urine dipstick to identify a positive urine culture in young febrile infants is as effective as in older patients. Acta Paediatr 2015;104(1):e39-44. doi: 10.1111/apa.12789 [published Online First: 2014/08/30]

[21] Kanegaye JT, Jacob JM, Malicki D. Automated urinalysis and urine dipstick in the emergency evaluation of young febrile children. Pediatrics 2014;134(3):523-9. doi: 10.1542/peds.2013-4222 [published Online First: 2014/08/20]

[22] Verbakel JY, Lemiengre MB, De Burghgraeve T, et al. Validating a decision tree for serious infection: Diagnostic accuracy in acutely ill children in ambulatory care. BMJ Open 2015;5(8) doi: 10.1136/bmjopen-2015-008657

[23] Newman TB, Bernzweig JA, Takayama JI, et al. Urine testing and urinary tract infections in febrile infants seen in office settings - The pediatric research in office settings' febrile infant study. Arch Pediatr Adolesc Med 2002;156(1):44-54. doi: 10.1001/archpedi.156.1.44

[24] Felt JR, Yurkovich C, Garshott DM, et al. The Utility of Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction Genotype Detection in the Diagnosis of Urinary Tract Infections in Children. Clin Pediatr (Phila) 2017;56(10):912-19. doi: 10.1177/0009922817706144 [published Online First: 2017/04/25]

[25] Chaudhari PP, Monuteaux MC, Shah P, et al. The Importance of Urine Concentration on the Diagnostic Performance of the Urinalysis for Pediatric Urinary Tract Infection. Ann Emerg Med 2017;70(1):63-71.e8. doi: 10.1016/j.annemergmed.2016.11.042 [published Online First: 2017/02/09]

[26] Tzimenatos L, Mahajan P, Dayan PS, et al. Accuracy of the Urinalysis for Urinary Tract Infections in Febrile Infants 60 Days and Younger. Pediatrics 2018;141(2) doi: 10.1542/peds.2017-3068 [published Online First: 2018/01/18]

[27] Hoberman A, Chao HP, Keller DM, et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. J Pediatr 1993;123(1):17-23. doi: 10.1016/s0022-3476(05)81531-8 [published Online First: 1993/07/01]

[28] Shaw KN, Gorelick M, McGowan KL, et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. Pediatrics 1998;102(2):e16. [published Online First: 1998/08/01]

[29] Hay AD, 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(51):1-+. doi: 10.3310/hta20510

[30] Dobbs FF, Fleming DM. A simple scoring system for evaluating symptoms, history and urine dipstick testing in the diagnosis of urinary tract infection. J R Coll Gen Pract 1987;37(296):100-4. [published Online First: 1987/03/01]

[31] Gauthier M, Gouin S, Phan V, et al. Association of malodorous urine with urinary tract infection in children aged 1 to 36 months. Pediatrics 2012;129(5):885-90. doi: 10.1542/peds.2011-2856 [published Online First: 2012/04/05]

[32] Chen L, Baker MD. Racial and ethnic differences in the rates of urinary tract infections in febrile infants in the emergency department. Pediatr Emerg Care 2006;22(7):485-7. doi: 10.1097/01.pec.0000226872.31501.d0 [published Online First: 2006/07/28]

[33] Craig JC, Williams GJ, Jones M, 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:c1594. doi: 10.1136/bmj.c1594 [published Online First: 2010/04/22]

[34] Becknell B, Schober M, Korbel L, Spencer JD. The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(1):81-90. doi:10.1586/14787210.2015.986097

[35] Schmidt B, Copp HL. Work-up of Pediatric Urinary Tract Infection. *Urol Clin North Am*. 2015;42(4):519-526. doi:10.1016/j.ucl.2015.05.011

[36] Koskimies O. Diagnostic accuracy of urinary tract infection and subsequent development of renal scars. *J Pediatr*. 1995;126(1):157-159. doi:10.1016/s0022-3476(95)70532-5

[37] Hay Alastair D, Whiting Penny, Butler Christopher C. How best to diagnose urinary tract infection in preschool children in primary care? BMJ 2011; 343 :d6316

[38] Bachur R, Harper MB. Reliability of the urinalysis for predicting urinary tract infections in young febrile children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(1):60-65. doi:10.1001/archpedi.155.1.60