

5

Conceptrichtlijn technische uitwerking urinekweken

10

15

20

25

30

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)

IN SAMENWERKING MET

35 Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie (NVKC)

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU)

MET ONDERSTEUNING VAN

40 Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

45

Conceptrichtlijn technische uitwerking urinekweken
Commentaarfase december 2023

Colofon

CONCEPTRICHTLIJN

© 2023

5 Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
Postbus 21020, 8900 JA Leeuwarden
Tel. 058 293 92 49
secretariaat@nvmm.nl
www.nvmm.nl/

10

15

20

25

30

35

40

Alle rechten voorbehouden.

45 De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

50

Inhoudsopgave

	Samenstelling van de werkgroep	4
	Verantwoording.....	5
5	Module 1 – Afnamewijze.....	12
	Module 2 – Gebruik stabilisator.....	17
	Module 3 – Methode voorscreening	20
	Module 4 – Uitwerken urinekweek.....	26
	Module 5 – Dipslide	37
10	Module 6 – Rapportage.....	41
	Bijlage 1 Literatuursamenvatting module 1 – Afnamewijze	45
	Bijlage 2 Literatuursamenvatting module 3 – Methode voorscreening.....	56
	Bijlage 3 Literatuursamenvatting module 5 – Dipslide	86
	Bijlage 4 – Implementatieplan	95
15	Bijlage 5 – Kennislacunes.....	99
	Bijlage 6 – Verslag schriftelijke knelpuntenanalyse.....	100

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- 5 • Dr. A.T. Bernards (voorzitter), arts-microbioloog, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
- Drs. I.O Lede MBA, arts-microbioloog, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
- Dr. A.P. van Dam, arts-microbioloog, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
- 10 • Dr. E.M de Koff, Arts in opleiding tot arts-microbioloog (onder begeleiding van Dr. A.P. van Dam)
- Dr. E.C.H.J. Michielsen, Laboratoriumspecialist klinische chemie, Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie (NVKC)
- Dr. T.L. Platteel, Huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- 15 • Dr. L. Boelman, Huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- Drs. J.H. Wolterbeek, uroloog, Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU)

Meelezers:

- 20 • Dr. P.D.J. Sturm, arts-microbioloog, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
- Dr. M.T. van der Beek, arts-microbioloog, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
- Drs. S.C.M. Tops arts in opleiding tot arts-microbioloog, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
- 25 • Drs. K. Prantl, Nierpatiëntenvereniging Nederland (NVN)

Met ondersteuning van:

- M. van der Maten, literatuurspecialist, Kennisinstituut van de Medisch Specialisten
- A. van der Wal, literatuurspecialist, Kennisinstituut van de Medisch Specialisten
- 30 • A. Eikelenboom-Boskamp, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. A.J Versteeg, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

35

40

Verantwoording

Leeswijzer

5 [Deze verantwoording zal op de Richtlijndatabase (Richtlijndatabase.nl) bij elk van de in deze richtlijn opgenomen modules worden geplaatst.]

Autorisatie en geldigheid

10 Autorisatiedatum: [datum]
Eerstvolgende beoordeling actualiteit [datum] [en evt. de reden dat de herbeoordeling/herziening dan plaats zou moeten vinden].
Geautoriseerd door: [Vereniging 1], initiatiefnemer [Vereniging 2], etc.
15 [alle overige verenigingen (NB. Uitschrijven, geen afkortingen) en (patiënt) organisaties noemen die de richtlijn hebben geautoriseerd of geaccordeerd]
Regiehouder(s): Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
20

Algemene gegevens

25 De ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

Samenstelling werkgroep

30 Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2022 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de Samenstelling van de werkgroep).

Belangenverklaringen

35 De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De
40 belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase.
Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.
45

Werkgroep lid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Dr. A.T. Bernards	Voorzitter werkgroep	Geen	Geen	Geen

Drs. I.O Lede MBA	Arts-microbioloog Tergooi MC betaald	Aspirant bestuurslid Stichting Pensioenfonds Medisch Specialisten (SPMS) (bezoldigd)	Geen	Geen
Dr. A.P. van Dam	Arts-microbioloog Amsterdam UMC (0,9 FTE) waarbij detachering naar - GGD Amsterdam, Streeklaboratorium, (0,2 FTE) - RIVM, consulent openbare gezondheidszorg/microbiologie (COMmer) (0,2 FTE)	Vanuit Amsterdam UMC: lid redactieraad Tijdschrift voor Infectieziekten (onbetaald) - Vanuit GGD: laboratoriumvertegenwoordiger NL voor SOA-European Center of Disease Control ECDC (onbetaald)	Onderzoek naar effectiviteit van zolidoflacin voor behandeling van gonorrhoe, opdrachtgever GARDP Onderzoek naar belang van Mycoplasma genitalium bij PID, financier OLVG research fonds Onderzoek naar diagnostische waarde geautomatiseerde moleculaire test voor Treponema pallidum, Hologic financiert hierbij alleen kits, geen personele kosten en geen honoraria	Geen
Dr. E.M. de Koff	Arts in opleiding tot arts-microbioloog bij Amsterdam Universitair Medisch Centrum	Geen	Geen	Geen
Dr. E.C.H.J. Michielsen	Laboratoriumspecialist klinische chemie - Diagnostiek voor U (betaald) Technical assessor Raad voor Accreditatie (betaald)	NHG LESA commissie NHG werkgroep diagnostische bepalingen	Geen	Geen
Dr. T.L. Platteel	Waarnemend huisarts Assistant professor Julius centrum, UMC Utrecht	Lid regionaal coördinatieteam ABR zorgnetwerk Gain. afgevaardigd als werkgroep lid namens NHG	Geen	Geen
Dr. L. Boelman	Huisarts, Huisartsenpraktijk de Brink, Werkhoven (0,3 FTE) Wetenschappelijk medewerker, cluster Richtlijnontwikkeling, NHG (0,6 FTE)	Geen	Geen	Geen
Drs. J.H. Wolterbeek	Uroloog Franciscus Rotterdam	Commissie kwaliteitsvisitatie Urologie vanuit de NVU	Geen	Geen

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door uitnodigen van Patiëntfederatie Nederland (PFNL) en de Nierpatiëntenvereniging Nederland voor de schriftelijke knelpuntenanalyse. De verkregen input is meegenomen bij het opstellen van de uitgangsvragen, de keuze voor de uitkomstmaten en bij het opstellen van de overwegingen. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan PFNL en de eventueel aangeleverde commentaren zijn bekeken en verwerkt.

10 Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz

Bij de richtlijn is conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uitgevoerd of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling zijn richtlijnmodules op verschillende domeinen getoetst (zie het stroomschema op de Richtlijnen-database).

5

Uit de kwalitatieve raming blijkt dat er [waarschijnlijk geen/ mogelijk] substantiële financiële gevolgen zijn, zie onderstaande tabel.

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module afnamewijze	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]
Module gebruik stabilisator	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]
Module methode voorscreening	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]
Module uitwerken urinekweek	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]
Module dipslide	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]
Module rapportage	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]

10 **De kwalitatieve raming volgt na de commentaarfase.**

Werkwijze

AGREE

15 Deze richtlijnmodule is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 3.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

Knelpuntenanalyse en uitgangsvragen

20 Tijdens de voorbereidende fase inventariseerde de werkgroep de knelpunten met betrekking tot de technische uitwerking van urinekweken. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door ZiNL, NVZ, NVN, NVMM, NVKC, NVKG, NVU, V&VN, ZKN, NVOG, VIG via een schriftelijke knelpuntenanalyse. Een verslag hiervan is opgenomen onder aanverwante producten.

25

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep concept-uitgangsvragen opgesteld en definitief vastgesteld.

Uitkomstmaten

30 Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming),
35 belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Methode literatuursamenvatting

5 Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. Indien mogelijk werd de data uit verschillende studies gepoold in een random-effects model. Review Manager 5.4 werd gebruikt voor de statistische analyses. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

10 De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding).

15 GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

20

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none">- er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;- het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	<ul style="list-style-type: none">- er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;- het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none">- er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;- er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none">- er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;- de literatuurconclusie is zeer onzeker.

25 Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in

30

situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

5

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE methodiek.

10

15

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. De werkgroep heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.

20

25

30

35

In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers		
	<i>Sterke aanbeveling</i>	<i>Zwakke (conditionele) aanbeveling</i>
Voor patiënten	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
Voor behandelaars	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.

Voor beleidsmakers	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.
---------------------------	--	--

Organisatie van zorg

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijnmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijnmodule werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open*. 2017 Nov 16;7(11):e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593. PubMed PMID: 29150475; PubMed Central PMCID: PMC5701989.

Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PubMed PMID: 27353417.

Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PubMed PMID: 27365494.

Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.

Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J,

Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. J Clin Epidemiol. 2017 Jul;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184; PubMed Central PMCID: PMC6542664.

5 Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html

10 Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. J Clin Epidemiol. 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017. Epub 2016 Jan 6. Review. PubMed PMID: 26772609.

15 Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/design/client/handbook/handbook.html.

20

Module 1 – Afnamewijze

Uitgangsvraag

Op welke wijze dienen urinemonsters te worden afgenomen?

5

Deelvraag 1

Welke methoden zijn geschikt voor het afnemen van een urinemonster?

Deelvraag 2

10 Wat is de plaats van aanvullende maatregelen (zoals (gewassen) midstream) ten opzichte van spontaan geloosde urine zonder maatregelen om te voorkomen dat in de urinekweek contaminerende flora wordt aangetroffen?

Inleiding

15 Tijdens afname of lozing van urine kan het monster besmet raken met micro-organismen van de uitwendige geslachtsorganen en de huid. Deze micro-organismen (bacteriën, gisten) groeien op de voedingsbodems in de kweek net als de eventueel aanwezige ziekteverwekkers. Het onderscheid tussen ziekteverwekker en toevallig aanwezig micro-organisme is dan niet goed te maken. Immers, de ziekteverwekkers kunnen ook aan de buitenkant van het lichaam aanwezig zijn zonder dat ze daar ziekte veroorzaken.

20 Het is daarom belangrijk om bij afname van de urine deze besmetting (contaminatie) te voorkomen. Contaminatie van urine wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van microorganismen in een urinemonster die niet uit de urine in de urineblaas afkomstig zijn. Onbekend is echter wat de toegevoegde waarde is van gewassen midstream (of alleen midstream) versus spontane lozing van urine zonder maatregelen in het voorkomen van de aanwezigheid van contaminerende flora in een urinekweek.

25

Het doel van deze module is om te beschrijven op welke wijze urinemonsters dienen te worden afgenomen.

30

Search and select

Sub question -1

No systematic literature analysis was performed for this sub question. Instead the guidelines [NHG-standaard Urineweginfecties; Urineweginfecties bij kwetsbare ouderen;](#)

35 [Urineweginfecties \(UWI\) bij volwassenen](#) and [UWI bij kinderen](#) were examined including all relevant references on which recommendations were based.

Sub question-2

40 A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the role of a (clean-catch) midstream as a method of collection compared to spontaneously voided urine without measures to prevent the presence of contaminating flora in the urine culture?

P: Urine of adults with suspected urinary tract infection

45 I: Sample collection with additional measures (e.g., midstream urine with or without cleansing)

C: Spontaneous urine sample

O: Contamination, diagnostic value (sensitivity, specificity, positive predicted value (PPV), negative predicted value (NPV))

50

Relevant outcome measures

Subquestion-1

Not applicable.

5 *Subquestion-2*

The guideline development group considered contamination and diagnostic value as critical outcomes measures for decision making.

10 A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined the GRADE-standard limit of 25% difference for dichotomous outcomes (RR < 0.8 or > 1.25), and 10% for continuous outcomes as a minimal clinically (patient) important difference.

15

Search and select (Methods)

Subquestion-1

Not applicable.

20 *Subquestion-2*

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from inception until 3 April 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 253 hits. Studies were selected based on the following criteria systematic reviews systematic reviews, randomized controlled trials answering the research question. Ten studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text eight studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and two studies were included (Llor, 2023 and LaRocco, 2015).

25

30 Results

Subquestion-1

Not applicable.

Subquestion-2

35 Two studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables. The summary of literature, results and evidence tables are included in [Appendix 1](#).

40 **Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling**

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor deelvraag 1 met betrekking tot de verschillende afnamewijze van een urinekweek is geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd. De werkgroep heeft haar aanbevelingen gebaseerd op expert opinion en door het bestuderen van internationale richtlijnen en relevante wetenschappelijke artikelen.

45

Voor deelvraag 2 is een literatuuranalyse verricht naar de toegevoegde waarde van additionele (niet-invasieve) maatregelen om bij afname van urine t.b.v. een urinekweek het risico op contaminatie te beperken. Het risico op contaminatie en diagnostische waarde van de kweek zijn als belangrijke uitkomstmaten meegenomen.

50

Met betrekking tot contaminatie van de kweek is de bewijskracht beoordeeld als zeer laag. Op basis van deze uitkomstmaat kan daarom geen richting worden gegeven aan de besluitvorming.

5

Met betrekking tot de diagnostische waarde van de kweek werd in de systematische literatuuranalyse geconcludeerd dat de sensitiviteit (75%-99%), specificiteit (62%-92%), PPV (52%-91%) en de NPV (79%-97%) van het afnemen van een urine zonder additionele maatregelen matig tot hoog waren in vergelijking met het afnemen van een urine met additionele maatregelen. De GRADE-beoordeling is laag. Dit houdt in dat er met lage zekerheid gezegd kan worden dat de daadwerkelijke sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en de negatief voorspellende waarde overeenkomt met de waarden gevonden in de studies.

10

15 Timing van het urinemonster

Bij voorkeur wordt er gebruik gemaakt van ochtendurine. Dat is urine dat na overnacht bedrust als eerste uitgeplast wordt en tenminste 4-8 uur in de blaas opgehouden is geweest. Dit geeft bacteriën de kans te groeien en komt de sensitiviteit van de urinekweek ten goede. Een tweede portie ochtendurine is urine dat 2-4 uur na de ochtendurine uitgeplast wordt.

20

Bacteriën hebben minder lang de kans gehad om uit te groeien en daarom bestaat een grotere kans op fout negatieve uitslagen. Echter het is niet altijd mogelijk ochtendurine op te vangen. Latere porties kunnen dan wel ingestuurd worden.

Spontaan geloosde urine

25

De meest eenvoudige manier van urinemonstername is die van de spontaan geloosde urine. De [NHG-standaard Urineweginfecties](#) adviseert bij volwassenen geen speciale maatregelen zoals 'gewassen' of 'midstream'. In de richtlijnen van de [Urineweginfecties \(UWI\) bij volwassenen](#) en [Urineweginfecties bij kwetsbare ouderen](#) wordt 'midstream' urine vermeld zonder nadere onderbouwing. Midstream houdt in dat de patiënt de eerste hoeveelheid urine laat aflopen en daarna geloosde urine opvangt in een steriele container (potje).

30

De richtlijn [UWI bij kinderen](#) en [NHG-standaard Urineweginfecties](#) adviseren voor zindelijke kinderen 'gewassen midstream'. 'Wassen' houdt in het reinigen van de externe genitalia met schoon kraanwater voorafgaand aan het lozen van de urine. Bij niet-zindelijke kinderen wordt ook 'gewassen midstream' geadviseerd of eenmalige katheterisatie in het geval dit niet mocht lukken. Om een gewassen midstream te verkrijgen bij zuigelingen wordt de zgn. 'quick wee' methode beschreven met een verwijzing naar beeldmateriaal online. In de [NHG-standaard Urineweginfecties](#) wordt ook de 'stimulatiemethode' beschreven voor hetzelfde doel.

35

Aanvullende maatregelen

40

De diverse onderzoeken naar het nut van gewassen midstream (of alleen midstream) versus spontane lozing van urine zonder maatregelen vooraf werden gedaan bij mannen of gezonde, jonge vrouwen (18-60 jaar).

Urine verlaat de vrouwelijke urethra in een brede straal, die de labia, de vagina en de vulva raakt. Als gevolg hiervan kunnen plaveiselcellen en bacteriën van deze plaatsen in het urinemonster terecht komen en kan het monster gecontamineerd raken.

45

Zonder nader onderzoek kan men er niet van uitgaan dat bij met name kwetsbare oude vrouwen spontaan geloosde urine even betrouwbaar is als gewassen midstream. Op het

microbiologisch laboratorium wordt bij deze patiëntengroep echter wel vaker contaminatie opgemerkt.

5 Bij een gecontamineerde urine kan niet met zekerheid een uitspraak worden gedaan over de aan- of afwezigheid van een urineweginfectie of de verwekker, waardoor herhalen van de urinekweek overwogen moet worden. Echter, door inzet van een nieuwe kweek gaan tijd en geld verloren.

10 Wanneer opvang van een urinemonster niet mogelijk is, dan is een eenmalige katheterisatie aangewezen indien een kweek met resistentiebepaling gewenst is. Katheterisatie dient op aseptische wijze gedaan te worden door hiertoe geschoold personeel.

Urine bij een katheter à demeure (verblijfskatheter) in situ

Voor afname van een urinemonster voor kweek bij een katheter in situ dient eerst de katheter verwijderd of vervangen te worden. Indien de katheter vervangen wordt, neem dan de urine af uit de nieuwe katheter.

Blaaspunctie

15 Bij blaaspunctie is de kans op contaminatie zo goed als nihil. Hooguit kan wat huidflora in het monster terecht komen. Voor de wijze van afname verwijst deze werkgroep naar bestaande protocollen.

Niet geschikt urinemonsterafname

20 In verband met een verhoogd risico op contaminatie zijn de volgende urinemonsters niet geschikt voor kweek:

- Urine uit een katheterzak/plaszakje
- Urine uit een luier

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

30 Niet iedereen is in staat om midstream urine op te vangen (bijvoorbeeld ouderen en kinderen). Om toch een betrouwbaar urinemonster te verkrijgen kan het inbrengen van een katheter in de blaas nodig zijn. Deze procedure kan door de patiënt als hinderlijk worden ervaren en er kan iatrogene schade ontstaan.

Het belang van een betrouwbaar microbiologisch onderzoek moet dus worden afgewogen tegen de hinder of schade, die de patiënt kan ondervinden.

Kosten (middelenbeslag)

35 Het toepassen van de aanbeveling zal geen effect hebben op de structurele kosten, omdat de aanbevelingen aansluiten op de bestaande praktijk.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

40 De aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de verschillende methodes van urine afname is niet kwalitatief of kwantitatief onderzocht. Er worden geen problemen voorzien met de aanvaardbaarheid van deze module, aangezien de meeste aanbevelingen niet afwijken van de huidige praktijk. Het vervangen van een katheter voorafgaand aan urine afname behoort niet overal tot de huidige praktijk en kan in sommige gevallen zorgen voor extra werkzaamheden.

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling

50 Bij volwassenen zijn in principe geen speciale maatregelen nodig voor het opvangen van urine. De meest eenvoudige manier van urinemonstername is daarom die van de spontaan

geloosde urine. Er is geen wetenschappelijk bewijs gevonden dat contaminatie verschilt binnen verschillende leeftijdsgroepen. Echter, bij met name kwetsbare oude vrouwen en kinderen is aannemelijk dat spontaan geloosde urine niet even betrouwbaar is als gewassen midstream. De kans op contaminatie is denkbaar groter in deze patiëntengroepen. De werkgroep adviseert daarom om een gewassen midstream urine af te nemen bij patiëntengroepen waarbij het lastig is om een representatieve urine te krijgen.

5

- Neem bij voorkeur een urinemonster af middels spontaan geloosde urine.
- Probeer een urinemonster af te nemen middels gewassen midstream urine bij patiëntengroepen (zoals ouderen en kinderen) waarbij het lastig is om een representatieve urine te krijgen.
- Overweeg een eenmalige katheterisatie indien het afnemen van een gewassen midstream niet mogelijk is.
- Gebruik van urine uit een katheterzak/plaszak of urine uit een luier wordt sterk afgeraden in verband met een verhoogde kans op contaminatie.
 - Verwijder of vervang de katheter voor urine afname.
 - Indien de katheter vervangen wordt, neem dan de urine af uit de nieuwe katheter

10 Literatuur

Llor C, Moragas A, Aguilar-Sánchez M, García-Sangenís A, Monfà R, Morros R. Best methods for urine sample collection for diagnostic accuracy in women with urinary tract infection symptoms: a systematic review. *Fam Pract.* 2023 Feb 9;40(1):176-182. doi: 10.1093/fampra/cmhc058. PMID: 35652481.

15

LaRocco MT, Franek J, Leibach EK, Weissfeld AS, Kraft CS, Sautter RL, Baselski V, Rodahl D, Peterson EJ, Cornish NE. Effectiveness of Preanalytic Practices on Contamination and Diagnostic Accuracy of Urine Cultures: a Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Jan;29(1):105-47. doi: 10.1128/CMR.00030-15. PMID: 26598386; PMCID: PMC4771218.

20

Module 2 – Gebruik stabilisator

Uitgangsvraag

5 Wanneer is een urinebuis met stabilisator nodig tijdens transport van het urinemonster naar het laboratorium?

Inleiding

10 Doel van deze module is om te beschrijven wanneer het gebruik van urinebuizen met een stabilisator noodzakelijk is tijdens transport van een urinemonster naar het laboratorium. Dit traject omvat de periode vanaf de productie van de urine door de patiënt tot aan het moment dat de analyse op het laboratorium gestart wordt. Belangrijk is dat de kwaliteit van het urinemonster in deze periode niet afneemt, waardoor de uitkomsten van de uit te voeren onderzoeken onbetrouwbaar worden.

15 Laboratoria die ISO15189 geaccrediteerd zijn, hebben criteria opgesteld om (urine)monsters te accepteren of af te wijzen. Binnen de muren van het ziekenhuis is de tijd tussen productie en analyse vaak kort. Echter, wanneer urinemonsters vanaf grotere afstanden ontvangen worden is de logistieke route veel langer. Wanneer de transporttijden langer zijn dan de acceptatiecriteria van het laboratorium moet gebruik gemaakt worden van een manier om kwalitatieve achteruitgang van het urinemonster te voorkomen. Het gekoeld bewaren van urine en het gebruik van speciale afnamebuizen met stabilisator zijn hiervoor geschikte methoden.

Search and select

25 Er is geen systematisch literatuuronderzoek verricht voor deze module. De werkgroep heeft haar aanbevelingen gebaseerd op expert opinion en door het bestuderen van internationale richtlijnen en relevante wetenschappelijke artikelen.

Samenvatting van de literatuur

30 Niet van toepassing.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

35 Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd. De werkgroep heeft haar aanbevelingen gebaseerd op expert opinion en door het bestuderen van internationale richtlijnen en relevante wetenschappelijke artikelen.

Opvangpotjes

40 Naast het gegeven dat de afnamewijze van urine van grote invloed is op de kwaliteit, is het ook belangrijk dat de urine opgevangen wordt in een steriel/schoon urinepotje. Het urinepotje mag geen potentieel interfererende micro-organismen bevatten. In het algemeen wordt daarom geadviseerd gebruik te maken van de urinepotjes die het laboratorium hiervoor heeft geverifieerd/gevalideerd en aangewezen. Andere opvangpotjes kunnen mogelijk contaminatie introduceren omdat ze niet steriel of schoon genoeg blijken te zijn. Vaatwassers bijvoorbeeld blijken een goede voedingsbodem te zijn voor bacteriën (Raghupati 2018). Het is dus onverstandig om het jampotje waarmee een patiënt urine heeft opgevangen te gebruiken voor een betrouwbare analyse.

Transport

50 Ook tijdens het transport naar het laboratorium kan de kwaliteit van de urine afnemen. Niet alleen tijd, maar ook temperatuur zijn daarbij belangrijke factoren. De eenvoudigste manier

om de kwaliteit van de geproduceerde urine te borgen is om het onderzoek binnen 2 uur na productie te starten (Kouri 2000). Temperatuur is dan niet van relevante invloed op de uitkomsten van de urinekweek.

5 Als starten van de analyse binnen 2 uur na urineproductie niet haalbaar is, kan gekozen worden voor het direct na urineproductie gekoeld (2-8°C) bewaren en transporteren van de urine. Dit zorgt ervoor dat de urine tot 24 uur na productie gebruikt kan worden voor een betrouwbare analyse (Leber, 2023).

10 Een andere manier is het zo snel mogelijk na produceren overbrengen van de urine in speciale urinebuizen met stabilisator. Voorbeelden van gebruikte stabilisatoren zijn boorzuur, formaat en mannitol. Deze zijn in poedervorm aanwezig in de urinebuis en voorkomen bacteriële overgroei bij kamertemperatuur tot 72 uur. De instructies van de fabrikant zijn hierbij altijd leidend.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

15 Patiënten vangen urine op in een container, of urine wordt verzameld uit bijvoorbeeld een urinestoma. Vervolgens wordt urine overgebracht in een urinebuis die naar het laboratorium wordt getransporteerd. Patiënten willen graag een duidelijke uitspraak over of zij wel of geen urineweginfectie hebben. Hiervoor is het noodzakelijk dat kwalitatieve achteruitgang van het urinemonster voorafgaand aan diagnostiek wordt voorkomen.

20

Kosten (middelenbeslag)

De kosten voor reguliere urinebuizen en urinebuizen met stabilisator verschillen zeer weinig. De marginale extra kosten wegen niet op tegen het opnieuw moeten uitvoeren van een urinekweek. Patiënten binnen een ziekenhuis met een laboratorium kunnen gebruik maken van reguliere urinebuizen zonder stabilisator en zonder verlies van kwaliteit.

25

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de verschillende methodes van urine afname is niet kwalitatief of kwantitatief onderzocht. Er worden geen problemen voorzien met de aanvaardbaarheid van deze module, aangezien de aanbevelingen niet afwijken van de huidige praktijk. De hogere kosten voor een urinebuis met preservatief zijn beperkt hoger dan die van een urinebuis zonder preservatief.

30

Aanbevelingen

35

- Gebruik voor opvangen van urine voor een urinekweek alleen een urinepotje dat aangewezen is door het laboratorium.
- Start analyse van de urine binnen 2 uur na productie. Indien niet mogelijk is:
 - Plaats de urine onmiddellijk in een koelkast met een temperatuur van maximaal 10 °C. Bewaar de urine maximaal 24 uur.
 - ⊖ Breng urine binnen 2 uur na productie over in een urinebuis met stabilisator. Dit kan de bewaar- en transporttijd met maximaal 72 uur verlengen met behoud van de kwaliteit van de kweek.

Literatuur

40 Kouri TT, Gant VA, Fogazzi GB, Hofmann W, Hallander HO, Guder WG. Towards European urinalysis guidelines. Introduction of a project under European Confederation of Laboratory

Medicine. Clin Chim Acta. 2000 Jul;297(1-2):305-11. doi: 10.1016/s0009-8981(00)00256-4. PMID: 10841931.

Leber, A.L. Clinical microbiology procedures handbook. John Wiley & Sons, 2023

5

Raghupathi PK, Zupančič J, Brejnrod AD, Jacquiod S, Houf K, Burmølle M, Gunde-Cimerman N, Sørensen SJ. Microbial Diversity and Putative Opportunistic Pathogens in Dishwasher Biofilm Communities. Appl Environ Microbiol. 2018 Feb 14;84(5):e02755-17. doi: 10.1128/AEM.02755-17. PMID: 29330184; PMCID: PMC5812945.

10

Evidence tables

Not applicable.

15 **Table of excluded studies**

Not applicable.

Literature search strategy

Not applicable.

20

Module 3 – Methode voorscreening

Uitgangsvraag

- 5 Welke van de volgende methoden van voorscreening te weten flowcytometrie, microscopie (urinesediment en/of grampreparaat) of urinesticks, heeft een hoge voorspellende waarde en kan in het microbiologisch laboratorium of klinisch chemisch laboratorium worden gebruikt om een urineweginfectie uit te sluiten?

Inleiding

- 10 Er bestaan verschillende manieren om vast te stellen of een urineweginfectie aanwezig is, dan wel om deze uit te sluiten is. Deze methoden zijn de urinestick (leukocyten en nitriet), microscopie voor beoordeling van het urinesediment (aanwezigheid van leukocyten en bacteriën) en flowcytometrie (tellen van leukocyten en bacteriën en eventueel epitheel). Op een laboratorium zijn alle mogelijkheden in principe beschikbaar. Het is op dit moment
15 onvoldoende duidelijk welke methode de hoogst negatief voorspellende waarde heeft (en dus potentieel het best in staat is een urineweginfectie uit te sluiten). Voor deze module wordt uitgegaan van een voorscreening uitgevoerd op een laboratorium. Met de resultaten van deze voorscreening kan besloten worden welke urines verder onderzocht worden middels een conventionele kweek.

20

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the diagnostic value of each method of pre-screening versus urine culture to screen patients suspected of having a urinary tract infection?

25

- P: Urine of adults with suspected urinary tract infection
I: Flow cytometry, microscopy (sediment), urine stick
C: Microbiological culture
O: Diagnostic performance (sensitivity, specificity, Negative Predictive Value (NPV),
30 Positive Predictive Value (PPV))

Relevant outcome measures

- The guideline development group considered sensitivity and NPV as critical outcomes measure for decision making; and specificity, PPV as important outcome measures for
35 decision making

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

40 Search and select (Methods)

- The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms. For flow from 1 January 2000 until 20 December 2022. For urine sticks and sediment the '[NHG-standaard urineweginfecties](#)' was used as the basis covering literature until 2018 and observational studies on urine sticks and sediment from 2019
45 onwards were included. At first, we selected for systematic reviews and after this we performed an additional selection to supplement the systematic review(s) with RCT's or observational studies that were published after the search date of the included systematic review(s). The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 708 hits. In total, 103 studies were selected based on the
50 following criteria: systematic reviews, randomized controlled trials, or comparative

observational studies answering the research question. Studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text 93 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and ten studies were included.

5 Results

Ten studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables. The summary of literature, results and evidence tables are included in [Appendix 2](#).

10

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

15 Voor deze module zijn literatuuranalyses verricht om de diagnostische waarde van verschillende methoden van voorscreening in het microbiologisch laboratorium te bepalen, waaronder flowcytometrie, microscopie (urinesediment en/of grampreparaat) en urinesticks. Sensitiviteit en de negatief voorspellende waarde ten opzichte van urinekweek als referentie zijn benoemd als cruciale diagnostische uitkomstmaten. Deze uitkomstmaten zijn proxy's voor de uitkomstmaat waar men idealiter in geïnteresseerd is, de klinische uitkomst voor de patiënt.

20

Met betrekking tot flowcytometrie als voorscreenings methode om de aanwezigheid van bacteriën in urine te bepalen werd in de systematische literatuuranalyse geconcludeerd dat de sensitiviteit (89,50%-95,70%) van flowcytometrie matig tot hoog was. De NPV was echter hoog (94,5%-100%). Dit betekent dat er een kleine kans bestaat op fout-negatieve bevindingen. De specificiteit (39,20%-91,89%) en PPV (40,00%-86,15%) worden in de verschillende studies laag tot hoog ingeschat. Concluderend lijkt flowcytometrie beter in staat om urineweginfecties uit te sluiten dan aan te tonen.

25

30 De GRADE-beoordeling is laag voor het gebruik van een flowcytometrie als voorscreenings methode om een urineweginfectie uit te sluiten. Dit houdt in dat er met lage zekerheid gezegd kan worden dat de daadwerkelijke sensitiviteit en de negatief voorspellende waarde overeenkomt met de waarden gevonden in de studies.

35 Met betrekking tot microscopie als voorscreenings methode werd in de systematische literatuuranalyse geconcludeerd dat de sensitiviteit (47%-97%) en de NPV (41%-97%) van microscopie laag tot hoog waren. Dit betekent dat er in sommige gevallen een reële kans bestaat op fout-negatieve bevindingen. De specificiteit (27%-100%) en PPV (55%-100%) worden in de verschillende studies laag tot hoog ingeschat. Concluderend lijkt microscopie beperkt in staat om urineweginfecties uit te sluiten dan wel aan te tonen.

40

De GRADE-beoordeling is laag voor het gebruik van een microscopie als voorscreeningsmethode om een urineweginfectie uit te sluiten. Dit houdt in dat er met lage zekerheid gezegd kan worden dat de daadwerkelijke sensitiviteit en de negatief voorspellende waarde overeenkomt met de waarden gevonden in de studies.

45

Flowcytometrie

50 Flowcytometrie als voorscreenings methode om de aanwezigheid van bacteriën in urine te bepalen is alleen beschikbaar in laboratoria. Wanneer laboratoria deze voorscreening inzetten kan dit door een aannemelijk hoge NPV (lokaal te bepalen) goed gebruikt worden

om een urineweginfectie uit te sluiten en de urine niet verder op kweek te zetten. Aanvullend op de bepaling van de aanwezigheid van bacteriën kan bij flowcytometrie ook bepaling van het aantal leucocyten een aanvullende parameter zijn die gebruikt kan worden om de kwaliteit van het urinemonster te beoordelen. Russcher (2023) heeft een prospectieve uitgevoerd met als doel om negatieve kweken te voorspellen met behulp van een screeningsalgoritme op basis van flowcytometrie. Daarnaast is het gebruik van flowcytometrie vergeleken met gramkleuring. De auteurs hebben middels flowcytometrie 1442 urinemonsters gescreend die waren ingediend voor bacteriële kweek van deze monsters had 357 (24,8%) een positief kweekresultaat. Opvallend is dat in deze studie niet het kiemgetal van de microbiologische kweek, maar de Q score (verhouding leucocyten en eptiheelcellen) als gouden standaard gebruikt is wat afwijkt van van de geïncludeerde studies in de systematische literatuursamenvatting. De afwezigheid van micro-organismen werd geïdentificeerd als de sterkste enige voorspeller voor een negatieve kweek, met een sensitiviteit van 90,5% (323/357). Het algoritme werd verder verbeterd door logistische regressie uit te voeren op leukocytenaantallen, wat een drempelwaarde van 65 leukocyten/ μ l opleverde om de gewenste sensitiviteit van >95% (95,2%; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI], 92,5 tot 97,0), een negatieve voorspellende waarde van 97,3% (95% BI, 95,7 tot 98,3). De overeenkomst tussen monsterkwaliteit op basis van Gram-kleuring en flowcytometrie was slechts 72%, wat waarschijnlijk het gevolg was van het interbeoordelaarseffect bij de beoordeling van de Gram-kleuring (en daarmee dus ook de Q score). Ook andere studies zijn niet eenduidig over de toegevoegde waarde van het gebruik van het gebruik van flowcytometrie voor de bepaling van leucocyten en epitheelcellen om de monsterkwaliteit te bepalen (Garcia-Coca, 2016; Maher, 2020; Mohr, 2016). Er zijn meer studies noodzakelijk om te vast te stellen wat de toegevoegde waarde is van bepaling van van het aantal leucocyten als aanvullende parameter te gebruiken.

Microscopie: urinesediment

Microscopie is een eenvoudige manier om urine te beoordelen. Het is daarentegen wel arbeidsintensief en minder geschikt voor grote aantallen. Het kan laagdrempelig worden ingezet, maar vereist wel getrainde beoordelaars en juist gebruikte apparatuur. De sensitiviteit en specificiteit zijn matig. Microscopie lijkt daardoor beperkte waarde te hebben als voorscreening, maar het is wel nuttig voor de beoordeling van cellen (zie module [‘uitwerken urinekweek’](#)).

Urinesticks

De [NHG-standaard urineweginfecties](#) beschrijft richtlijnen voor diagnostiek bij verdenking op een urineweginfectie op basis van anamnese en zo nodig lichamelijk onderzoek. Het stroomschema begint met het uitvoeren van een urinestick. Daarbij wordt gekeken naar de resultaten van de testvelden voor nitriet en leukocyten. Een urinesticktest is beter in staat om de kans op aanwezigheid van een urineweginfectie infectie in te schatten dan op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek alleen. Het NHG heeft in de recente [NHG-standaard urineweginfecties](#) uitgebreide systematische searches uitgevoerd naar de meerwaarde van urinesticks t.o.v. een urinekweek voor het diagnosticeren van urineweginfecties bij gezonde (niet zwangere) vrouwen en kinderen. Daarnaast is uitgezocht wat de meerwaarde is voor het gebruik van urinesticks op het voorspellen van een verhoogd risico op een gecompliceerd beloop. Hierbij is alle literatuur gescreend tot en met januari 2018. Voor deze module is eveneens breed gezocht op de diagnostische waarde van een urinestick t.o.v. urinekweek voor het diagnosticeren van urineweginfecties. Hierbij zijn 5 studies gevonden die sinds het verschijnen van de NHG-standaard zijn gepubliceerd (zie Tabel 3.4). Onderstaande studies leiden echter niet tot andere inzichten of hogere dan wel lagere

kwaliteit van het bewijs zoals in de [NHG-standaard urineweginfecties](#) is gerapporteerd. Omdat urinesticks in principe alleen bij de huisarts worden gebruikt en recente literatuur niet tot andere inzichten leidt wordt voor het gebruik van een urinestick verwezen naar de [NHG-standaard urineweginfecties](#).

5

Table 3.4. Samenvattingen van studies die rapporteren over de diagnostische waarde van urinesticks in vergelijking met urinekweek

Studie	Populatie	Prevalentie	Sensitiviteit	Specificiteit	NPV	PPV
Bellazeg (2019)	Volwassen mannen en vrouwen verdacht van een urineweginfectie	139/436 (39%)	95%	87%	92%	85%
Chernaya (2021)	Volwassen mannen en vrouwen die de spoedeisendehulp bezochten.	177/500 (35,4%)	NR*	NR*	81%	90%
Dadzie (2019)	Volwassen mannen en vrouwen verdacht van een urineweginfectie	65/429 (15,2%)	72%	73%	32%	94%
Mohana (2021)	Volwassen mannen en vrouwen verdacht van een urineweginfectie	250/350 (71,4%)	94%	30%	NR*	NR*

* niet gerapporteerd

- 10 Het is goed om te benoemen dat de huisarts een voorscreening kan gebruiken middels een urinestick, maar dat deze uitslagen in het laboratorium niet worden gebruikt. Het laboratorium kan daarna nogmaals overwegen een voorscreening uit te voeren. Er is geen literatuur gevonden die iets beschrijft over deze in de praktijk voorkomende situatie. Het is mogelijk dat hierdoor een matig tot grote selectiebias ontstaat als in de huisartsenpraktijk reeds een voorscreening met een urinestick is uitgevoerd. Dat betekent dat de meerwaarde van de voorscreening op het laboratorium middels flowcytometrie of microscopie minder wordt. De voorafkans dat een ingestuurde urine werkelijk zal leiden tot een terecht positief kweekresultaat is dan namelijk hoger dan die in de huisartsenpraktijk.
- 15
- 20 Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)
 Patiënten willen graag een duidelijke uitspraak over of zij wel of geen urineweginfectie hebben en in geval van een urineweginfectie door welke verwekker deze veroorzaakt wordt én met welke antibiotica deze dient te worden behandeld. Patiënten hebben naar verwachting geen specifieke voorkeur of deze diagnostiek met of zonder voorscreening plaats zou moeten vinden.
- 25

Kosten (middelenbeslag)

- Er is niet specifiek gezocht op kosten. Het is echter aannemelijk dat wanneer geen gebruik gemaakt wordt van een voorscreening dit betekent dat alle aanvragen op kweek gezet worden. Kostentechnisch is dit niet de optimale werkwijze en kweken van alle monsters is
- 30

daarnaast erg arbeidsintensief. Door op het laboratorium gebruik te maken van flowcytometrie kan een groot deel van de aanvragen zonder kweek afgehandeld worden. De verwachting is dat de kosten van het gebruik van flowcytometrie opwegen tegen het uitvoeren van extra kweken.

5

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de verschillende methodes van voorscreening zijn niet kwalitatief of kwantitatief onderzocht. Er worden geen problemen voorzien met de aanvaardbaarheid van deze module, aangezien de aanbevelingen niet afwijken van de huidige praktijk.

10

Rationale van de aanbeveling

Flowcytometrie is alleen beschikbaar op laboratoria, maar kan door de hoge NPV goed gebruikt worden om een urineweginfectie uit te sluiten en voorkomt daarmee dat een urine onnodig op kweek wordt gezet. Microscopie is een eenvoudige manier om urine te beoordelen, maar heeft gelet op de matige diagnostische waarde slechts beperkte waarde als methode voor voorscreening.

15

Aanbevelingen

20

Gebruik, na lokale validatie en mits beschikbaar, flowcytometrie als methode van voorscreening om een urineweginfectie uit te sluiten, tenzij deze techniek op het laboratorium niet beschikbaar is of gebruik hiervan vertraging in de uitslagen leidt.

Het gebruik van sediment (microscopie) als methode van voorscreening wordt gelet op de lage diagnostische waarde niet aanbevolen om een urineweginfectie uit te sluiten.

Gebruik urinesticks in de eerste lijn als voorscreening conform de [NHG-standaard urineweginfecties](#).

Literatuur

Beyer AK, Currea GCC, Holm A. Validity of microscopy for diagnosing urinary tract infection in general practice - a systematic review. Scand J Prim Health Care. 2019 Sep;37(3):373-379. doi: 10.1080/02813432.2019.1639935. Epub 2019 Jul 14. PMID: 31304845; PMCID: PMC6713105.

25

Boonen KJ, Koldewijn EL, Arents NL, Raaymakers PA, Scharnhorst V. Urine flow cytometry as a primary screening method to exclude urinary tract infections. World J Urol. 2013 Jun;31(3):547-51. doi: 10.1007/s00345-012-0883-4. Epub 2012 May 16. PMID: 22588552.

30

de Boer FJ, Gieteling E, van Egmond-Kreileman H, Moshaver B, van der Leur SJ, Stegeman CA, Groeneveld PH. Accurate and fast urinalysis in febrile patients by flow cytometry. Infect Dis (Lond). 2017 May;49(5):380-387. doi: 10.1080/23744235.2016.1274048. Epub 2017 Jan 11. PMID: 28077007.

35

García-Coca M, Gadea I, Esteban J. Relationship between conventional culture and flow cytometry for the diagnosis of urinary tract infection. J Microbiol Methods. 2017 Jun;137:14-18. doi: 10.1016/j.mimet.2017.03.010. Epub 2017 Mar 19. PMID: 28330780.

- 5 Maher PJ, Jablonowski KD, Richardson LD. Squamous epithelial cell presence reduces accuracy of urinalysis for prediction of positive urine cultures. *Am J Emerg Med.* 2020 Jul;38(7):1384-1388. doi: 10.1016/j.ajem.2019.11.024. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31843330.
- 10 Martín-Gutiérrez G, Porrás-González A, Martín-Pérez C, Lepe JA, Aznar J. Evaluation and optimization of the Sysmex UF1000i system for the screening of urinary tract infection in primary health care elderly patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015 May;33(5):320-3. doi: 10.1016/j.eimc.2014.07.010. Epub 2014 Oct 18. PMID: 25444045.
- 15 Monsen T, Ryden P. A new concept and a comprehensive evaluation of SYSMEX UF-1000i flow cytometer to identify culture-negative urine specimens in patients with UTI. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017 Sep;36(9):1691-1703. doi: 10.1007/s10096-017-2964-1. Epub 2017 Apr 6. Erratum in: *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017 Jul 15;; PMID: 28386705; PMCID: PMC5554267.
- 20 Mohr NM, Harland KK, Crabb V, Mutnick R, Baumgartner D, Spinosi S, Haarstad M, Ahmed A, Schweizer M, Faine B. Urinary Squamous Epithelial Cells Do Not Accurately Predict Urine Culture Contamination, but May Predict Urinalysis Performance in Predicting Bacteriuria. *Acad Emerg Med.* 2016 Mar;23(3):323-30. doi: 10.1111/ajem.12894. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26782662.
- 25 Moshaver B, de Boer F, van Egmond-Kreileman H, Kramer E, Stegeman C, Groeneveld P. Fast and accurate prediction of positive and negative urine cultures by flow cytometry. *BMC Infect Dis.* 2016 May 17;16:211. doi: 10.1186/s12879-016-1557-4. PMID: 27189024; PMCID: PMC4869392.
- 30 Le Z, Li F, Fei C, Ye A, Xie X, Zhang J. Performance of the Sysmex UF-1000i urine analyser in the rapid diagnosis of urinary tract infections in hospitalized patients. *J Infect Chemother.* 2016 Jun;22(6):377-82. doi: 10.1016/j.jiac.2016.02.009. Epub 2016 Mar 19. PMID: 27006323.
- 35 Shang YJ, Wang QQ, Zhang JR, Xu YL, Zhang WW, Chen Y, Gu ML, Hu ZD, Deng AM. Systematic review and meta-analysis of flow cytometry in urinary tract infection screening. *Clin Chim Acta.* 2013 Sep 23;424:90-5. doi: 10.1016/j.cca.2013.05.014. Epub 2013 May 28. PMID: 23721948.
- 40 Stefanovic A, Roscoe D, Ranasinghe R, Wong T, Bryce E, Porter C, Lim A, Grant J, Ng K, Pudek M. Performance assessment of urine flow cytometry (UFC) to screen urines to reflex to culture in immunocompetent and immunosuppressed hosts. *J Med Microbiol.* 2017 Sep;66(9):1308-1315. doi: 10.1099/jmm.0.000572. Epub 2017 Sep 4. PMID: 28869004.
- 45 Tavenier AH, de Boer FJ, Moshaver B, van der Leur SJCM, Stegeman CA, Groeneveld PHP. Flow cytometric analysis of viable bacteria in urine samples of febrile patients at the emergency department. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018 Sep;94(5):689-695. doi: 10.1002/cyto.b.21548. Epub 2017 Aug 23. PMID: 28815948.

Module 4 – Uitwerken urinekweek

Uitgangsvraag

Op welke wijze dienen urinekweken te worden uitgewerkt?

5

Deelvraag 1

Welke factoren zijn van invloed op het uitwerken van urinekweken?

Deelvraag 2

10 Welk kiemgetal (en hoger) duidt op een urineweginfectie?

Inleiding

15 Als diagnostisch criterium voor een urineweginfectie wordt sinds de introductie van Kass in 1957 10^5 kve/ml aangehouden (Kass, 1957). De afkapwaarde van 10^5 kve/ml blijft een belangrijke waarde, maar deze afkapwaarde kan niet voor alle omstandigheden gehanteerd worden. Bij vrouwen met een ongecompliceerde cystitis heeft de afkapwaarde van 10^5 kve/ml een hoge specificiteit (99%), maar een lage sensitiviteit (51%) (Rubin, 1992). Welke afkapwaarde relevant is, hangt af van meerdere factoren: geslacht, leeftijd, aanwezigheid van symptomen, de uropathogeen en de wijze van afname (Cueto, 2016).

20 De [SWAB](#) en de [NHG](#) hanteren 10^5 kve/ml als afkapwaarde voor een urineweginfectie, maar deze afkapwaarde heeft een lage sensitiviteit en daarmee worden diagnoses gemist.

25 Het doel van deze module is om te beschrijven op welke wijze een urinekweek dient te worden uitgewerkt bij patiënten die verdacht worden van het hebben van een urineweginfectie en om aanbevelingen te formuleren welk kiemgetal (en hoger) bij welke bevinding duidt op een urineweginfectie. Het uitwerken van de urinekweek omvat het identificeren van mogelijke uropathogenen en het bepalen van het antibiogram. In de huidige situatie bestaat heterogeniteit tussen en binnen microbiologische laboratoria. Het doel van deze richtlijn is om aanbevelingen te formuleren waarmee laboratoria uniforme procedures op kunnen stellen, waardoor het uitwerken van de urinekweek meer kan worden gestandaardiseerd.

30

Search and select

35 *Sub question -1*

No literature search was performed for this module. The working group based their recommendations on expert opinion and by using several Dutch and International guidelines and standards.

40 *Sub question-2*

Which bacterial colony counts (and higher) indicates a urinary tract infection (UTI).

P: Urine cultures of adult patients suspected of a UTI

I: Colony forming units 10^x

C: Colony forming units 10^5

45 O: Sensitivity, specificity

Relevant outcome measures

Subquestion-1

Not applicable.

50

Subquestion-2

The guideline development group defined sensitivity and specificity as a critical outcome measure for decision making.

- 5 A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Search and select (Methods)

Subquestion-1

- 10 Not applicable

Subquestion-2

- 15 The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 21 December 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 537 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic review, randomized controlled trials, and comparative observational studies answering the search question. None of the studies fulfilled the selection criteria, thus no studies were selected for the summary of literature.

20 **Summary of literature**

Not applicable.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

- 25 Voor deelvraag 1 met betrekking tot de factoren die van invloed zijn op het uitwerken van een urinekweek is geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd. De werkgroep heeft haar aanbevelingen gebaseerd op expert opinion en door het bestuderen van internationale richtlijnen en relevante wetenschappelijke artikelen.

- 30 Voor deelvraag 2 is systematisch gezocht naar vergelijkende studies die een uitspraak doen welke kiemgetal (of hoger) duidt op een urineweginfectie. Er zijn echter geen vergelijkende studies gevonden die de diagnostische waarde van een specifieke afkapwaarde van het kiemgetal beschrijven.

35 Uitwerken urinekweek

- Het uitwerken van de urinekweek gebeurt stapsgewijs. Eerst wordt door de analist op basis van kolonie morfologie bekeken of uropathogenen gegroeid zijn in de kweek en of dit mogelijk klinisch relevante groei betreft. Indien dit het geval is, wordt een identificatie van het uropathogeen (of uropathogenen) verricht en het antibiogram bepaald. Op verschillende punten worden bij het uitwerken van de urinekweek keuzes gemaakt die de uitslag van de kweek beïnvloeden. De identificatie en het antibiogram van uropathogenen zijn leidend bij de keuze voor antibiotische behandeling. Aan de andere kant kan het rapporteren van micro-organismen die berusten op contaminatie of kolonisatie leiden tot een onjuiste diagnose en onnodige antibiotische behandeling.

45

Classificatie van micro-organismen

- De aanwezigheid van micro-organismen in de urinekweek is niet bewijzend voor een urineweginfectie. Eén van de uitdagingen bij de interpretatie van de urinekweek, is het bepalen of gekweekte micro-organismen de oorzaak van de urineweginfectie zijn, of dat deze kolonisatie of contaminatie betreffen. Verschillende internationale richtlijnen over het

50

uitwerken van de urinekweek hebben micro-organismen in de urine ingedeeld in primaire uropathogenen, secundaire uropathogenen, dubieuze uropathogenen en contaminerende urogenitale flora (Aspevall, 2001; Oyaert, 2018; Kouri, 2023). De volgende indeling is gebaseerd op deze richtlijnen en expert opinie.

5

Primaire uropathogenen

Primaire uropathogenen zijn verwekkers van urineweginfecties bij patiënten met normale urinewegen. *Escherichia coli* is veruit het meest voorkomende uropathogeen: dit micro-organisme is verantwoordelijk voor 70-90% van de ongecompliceerde urineweginfecties bij zowel mannen als vrouwen en ongeveer 50% van de gecompliceerde urineweginfecties (Pezzlo, 2014; Laupland, 2007). *Staphylococcus saprophyticus* vormt de oorzaak van 10-15% van de ongecompliceerde urineweginfecties bij jonge, seksueel actieve vrouwen (Raz, 2005).

10

Secundaire uropathogenen

Secundaire uropathogenen zijn soorten die zelden infecties veroorzaken bij patiënten met normale urinewegen, maar die vaker voorkomen bij onderliggend lijden en urologische aandoeningen. Hieronder vallen *Pseudomonas aeruginosa* en Enterobacterales anders dan *E. coli*, zoals bijvoorbeeld *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* en *Enterobacter* spp.. *Enterococcus* spp. zijn frequent aanwezig in de urinekweek als onderdeel van de koloniserende flora in de lagere urinewegen, maar veroorzaken niet vaak een urineweginfectie. In een studie van pre-menopausale vrouwen met ongecompliceerde cystitis, werden enterokokken geïsoleerd uit 10% van de urinekweeken, maar dit bleek niet voorspellend te zijn voor ware bacteriurie (gedefinieerd als ≥ 10 KvE/ml in urine verkregen via eenmalige catheterisatie) (Hooton, 2013). Echter, enterokokken kunnen bij risicogroepen een (nosocomiale) urineweginfectie veroorzaken (Aspevall, 2001). *Aerococcus urinae*, *A. sanguinicola*, *Corynebacterium urealyticum*, *Actinotignum schaalii* en *Lactobacillus delbrueckii* kunnen in zeldzame gevallen een urineweginfectie veroorzaken, maar zijn ook onderdeel van de normale urogenitale flora (Hilt, 2014; Kouri, 2023). Ook *S. aureus* kan de oorzaak zijn van een urineweginfectie, met name bij patiënten met een urologische voorgeschiedenis.

15

20

25

30

Dubieuze uropathogenen

Dubieuze uropathogenen zijn soorten die kunnen voorkomen als contaminatie in zeldzame gevallen urineweginfecties kunnen veroorzaken. De aanwezigheid van groep B streptokokken (GBS) in de urinekweek berust veelal op contaminatie vanuit de lagere urinewegen (Hooton, 2013). Echter, GBS kunnen bij diabetici en ouderen een urineweginfectie veroorzaken. In de regel dienen GBS in urine altijd te worden uitgewerkt bij zwangere of pas bevallen vrouwen voor het vaststellen van dragerschap en noodzaak tot perinatale profylaxe. De aanwezigheid van gisten (*Candida* spp.) in urine kan ook zowel berusten op een infectie als op contaminatie (Kauffman, 2005). Zeldzamer voorkomend in urine en laag-pathogeen zijn *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas* spp. (niet *P. aeruginosa*) en *Stenotrophomonas maltophilia*. Ook *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae* worden in zeldzame gevallen geïsoleerd uit urine dit kan zowel berusten op een infectie als op contaminatie (Oyaert, 2018).

35

40

45

Urogenitale flora

Overige grampositieve flora, zoals *Lactobacillus* spp. (behalve *L. delbrueckii*), α -haemolytische streptokokken (behalve *S. pneumoniae*), coagulase negatieve stafylokokken (behalve *S. saprophyticus*), *Gardnerella vaginalis* en *Corynebacterium* spp. (behalve *C. urealyticum*), worden niet beschouwd als uropathogeen en worden geclassificeerd als

50

urogenitale flora. De aanwezigheid van deze flora in de urinekweek berust doorgaans op contaminatie doordat het materiaal niet op invasieve wijze afgenomen is (**zie ook module 'afnamewijze'**). Slechts in uitzonderlijke gevallen kunnen deze micro-organismen een urineweginfectie veroorzaken.

5

De invloed van kiemgetal, aantal uropathogenen, pyurie en materiaaltype

Het wel of niet uitwerken van micro-organismen uit de andere categorieën hangt af van meerdere factoren en wordt mede bepaald door het kiemgetal, het aantal verschillende uropathogenen, de aanwezigheid van pyurie, de aanwezigheid van (plaveisel-)epitheelcellen in het sediment, de wijze van afname en antibioticagebruik tijdens afname van de kweek .

10

Urineweginfecties kunnen worden onderverdeeld in 5 categorieën: vrouwen met acute ongecompliceerde urineweginfectie, vrouwen met recidiverende urineweginfecties, vrouwen met acute pyelonefritis, mannen met gecompliceerde urineweginfecties en volwassenen met asymptomatische bacteriurie (Stamm, 1993). De [NHG standaard urineweginfecties](#) hanteert de verdeling cystitis en urineweginfectie met tekenen van weefselinvasie. Voor de eenduidigheid heeft de werkgroep ervoor gekozen om de verdeling van de NHG hieronder verder toe te lichten.

15

Kiemgetal voor cystitis

Voor symptomatische vrouwen met een ongecompliceerde urineweginfectie kan een kiemgetal van $\geq 10^2$ kve/ml van een uropathogeen (*E. coli*, *S. saprophyticus* en overige Enterobacterales) al van diagnostische betekenis zijn (Kunin, 1993; Wilson, 2004; Cueto, 2016; Stamm, 1980; Stamm 1982). In de studie van Kunin (1993) zijn 639 vrouwen onderzocht die een gynaecologische polikliniek bezochten. In totaal waren 388 vrouwen asymptomatisch. De overige vrouwen werden ingedeeld in 3 categorieën: (1) klachten van urineweginfectie (waaronder pollakisurie, dysurie en flankpijn), (2) vaginale klachten (afscheiding, jeuk, zwelling en roodheid) en (3) een combinatie van urinewegklachten en vaginale klachten. De demografische karakteristieken verschilden niet significant van elkaar. De vrouwen in de groep met urinewegklachten waren gemiddeld iets jonger dan de vrouwen in de asymptomatische controlegroep ($22,3 \pm 3,7$ jaren versus $23,6 \pm 4,3$ jaren respectievelijk). Alleen *Escherichia coli* en *Staphylococcus saprophyticus* werden statistisch significant ($P < 0.001$) vaker geïsoleerd in de groep met urinewegklachten. Andere Enterobacterales (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* en *Klebsiella aerogenes*) werden ook vaker geïsoleerd in de groep met urinewegklachten, maar de aantallen waren gering ($P > 0.02$). De urine had bij 32,5% van de vrouwen met urinewegklachten een kiemgetal van $> 10^5$ kve/ml en 45,8% had een kiemgetal van $> 10^2 - 10^4$ kve/ml.

25

30

35

Routine microbiologische technieken kunnen $\geq 10^3$ kve/ml met meer betrouwbaarheid aantonen dan $\geq 10^2$ kve/ml, omdat het met de gekalibreerde öse van 10 µL gaat om 1 kolonie en dat wordt niet als betrouwbaar beoordeeld. Dit leidt tot een klein verlies in sensitiviteit (80%) met een toename van de specificiteit (~90%) (Rubin, 1992). In de Nederlandse setting wordt bij gezonde jonge vrouwen ≥ 12 jaar pas na twee keer therapiefalen een kweek met resistentie bepaling verricht ([NHG standaard urineweginfecties](#)). Daarom is het van belang een afkapwaarde te kiezen met voldoende sensitiviteit en specificiteit.

45

Kiemgetal voor urineweginfectie met tekenen van weefselinvasie

Voor een pyelonefritis wordt een kiemgetal van $\geq 10^4$ kve/ml van diagnostische waarde gezien (Cueto, 2016; Rubin, 1992). In een studie van Roberts zijn patiënten geïncludeerd met urineweginfectie klachten (zoals dysurie, polakisurie etc.), leucocyturie en dezelfde

50

verwekker uit de bloedkweek als uit de urinekweek. In de studieperiode van 2 jaar hebben zich 889 klinisch significante bacteriëmieën voorgedaan. Hiervan was bij 144 de focus de urinewegen. Drieëntachtig van deze bacteriëmieën werden geïncubeerd in de studie.

5 Achttien procent had een kwantitatieve urinekweek met minder dan 10^5 kve/ml. Twaalf procent had aantallen $\geq 10^4$ - $< 10^5$ kve/ml. Vijf procent had aantallen tussen $\geq 10^3$ - $< 10^4$ kve/ml (Roberts, 1986).

Van patiënten met een urethrale of suprapubische katheter wordt $\geq 10^3$ kve/ml als klinisch relevant gezien (Cueto, 2016). Bij een suprapubische aspiratie wordt iedere hoeveelheid bacteriën als klinisch relevant beschouwd.

10

De aanwezigheid van leukocyten en epitheelcellen in de urine

De diagnose urineweginfectie wordt gesteld op basis van mictieklachten en de aanwezigheid van bacteriën (bacteriurie) en leukocyten (pyurie) in de urine. Een afkapwaarde van ≥ 10 leukocyten/mm³ (μ l) bij microscopie heeft een hoge negatief voorspellende waarde voor bacteriurie in combinatie met mictieklachten bij mannen en vrouwen (Stamm 1982). Aan de

15

andere kant komt de aanwezigheid van (een spoor) leukocyten in de urine frequent voor bij jonge vrouwen zonder klachten of bacteriurie (Hooton et al. 2021). Leucocyten kunnen bijvoorbeeld vanuit de fluor vaginalis in de urine terecht komen. Een recente Nederlandse studie heeft bij vrouwen >65 jaar aangetoond dat een drempelwaarde voor pyurie van ≥ 10

20

leukocyten/ μ l urine leidt tot onterechte diagnoses van urineweginfecties en overbehandeling en dat de afkapwaarde in deze populatie hoger dient te worden gesteld (Bilsen, 2023). Desalniettemin is de aanwezigheid van leukocyten in de urine een belangrijke aanwijzing voor een urineweginfectie en een factor om rekening mee te houden bij het uitwerken van de urinekweek. Experts raden aan om bij aanwezigheid van pyurie maximaal twee uropathogenen vanaf een kiemgetal van $\geq 10^2$ kve/ml uit te werken (Cueto, 2016).

25

De aanwezigheid van plaveiselepitheelcellen uit de lagere urinewegen in de urine kan daarentegen een aanwijzing zijn dat de urine gecontamineerd is en dus meer hoogdrempelig dient te worden uitgewerkt. Wanneer meer plaveiscellen dan leucocyten in de urine aanwezig zijn wijst dat op een gecontamineerde urine (Russcher, 2016)

30

Antibioticagebruik

Antibioticagebruik voorafgaand aan afname van de urinekweek kan de kweekuitslag beïnvloeden. Het kiemgetal van aanwezige uropathogenen kan lager zijn als gevolg van reductie van de bacteriële load. Daarom kan antibioticagebruik een reden zijn om uropathogenen bij een laag kiemgetal uit te werken mits reïncultuur en afwezigheid van plaveiselepitheelcellen.

35

Aantal uropathogenen

De meeste urineweginfecties worden veroorzaakt door een enkele verwekker. Groei van meerdere uropathogenen in de urinekweek kan komen door contaminatie bij afname of passen bij een polymicrobiële infectie. Experts menen dat groei van één of twee uropathogenen in de urinekweek dient te worden uitgewerkt (Cueto, 2016). Er zijn Amerikaanse richtlijnen die aanraden bij ≥ 3 isolaten alleen uropathogenen uit te werken bij $\geq 10^5$ kve/ml (Pezzlo, 2014). Wanneer drie uropathogenen worden geïsoleerd waarbij één soort overheersend aanwezig is met een kiemgetal van $\geq 10^5$ kve/ml, dient alleen het meest predominant aanwezige uropathogeen te worden uitgewerkt. Groei van drie of meer uropathogenen zonder dat één soort duidelijk overheerst dient te worden beschouwd als gecontamineerde urine en in dit geval kan om nieuw materiaal worden gevraagd. In samenspraak met de arts-microbioloog en afhankelijk van de casus kan worden besloten om

50

Afnamewijze

Bij urine welke is verkregen conform de wijze beschreven in de module 'Afnamewijze', is het mogelijk dat in de urinekweek contaminerende flora wordt aangetroffen. Bij materiaal dat op een meer invasieve wijze is verkregen, zoals middels een eenmalige katheterisatie, suprapubische aspiratie, cystoscopie of nefrostomie, is dit minder waarschijnlijk en kunnen ook micro-organismen met een lager kiemgetal van $\geq 10^2$ kve/ml, micro-organismen uit de categorie dubieuze uropathogenen en groei van ≥ 3 uropathogenen relevant zijn (Kouri, 2000; Wilson, 2004). Bij dergelijke materialen dient dus laagdrempeliger uitgewerkt te worden. Bij patiënten met een neoblaas of urostoma komt (polymicrobiële) bacteriurie frequent voor als gevolg van kolonisatie, met name in de eerste maanden na de operatie, wat het risico op infecties van de (hogere) urinewegen vergroot. Bij de neoblaas wordt de urine na circa een half jaar als het ware 'schoongespoeld' en is de urine als bij een natuurlijke blaas. De urine bij urostoma (Bricker, Indiana pouch) blijft vaak langdurig gekoloniseerd met darmflora

Pre-operatieve kweek

Bovenstaande overwegingen betreffen urinekweken die worden verricht in het kader van diagnostiek naar een urineweginfectie. Een andere indicatie voor een urinekweek betreft de pre-operatieve screening voor een ingreep aan de urinewegen. Met de uitslag kan de uroloog de antibiotische profylaxe tijdens de operatie afstemmen op de aanwezige uropathogenen en het resistentiepatroon. Enterobacterales, *S. aureus* en *P. aeruginosa* met een kiemgetal $\geq 10^4$ kve/ml dienen te worden uitgewerkt bij deze indicatie.

Kosten (middelenbeslag)

Er is niet specifiek gezocht op kosten. Het toepassen van de aanbeveling zal echter naar verwachting niet leiden tot een toename van de structurele kosten. De werkgroep verwacht dat het wel kan leiden tot een daling van de kosten, omdat minder zal worden uitgewerkt.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De aanvaardbaarheid en haalbaarheid van het uitwerken van de urinekweek op de door ons voorgestelde wijze is niet onderzocht. Onze aanbevelingen kunnen leiden tot meer uniformiteit tussen verschillende laboratoria bij het uitwerken van de urinekweek. Een mogelijke belemmering daarbij is dat de huidige standard operating procedures (SOPs) verschillen tussen laboratoria, en de uitwerking van de urinekweek daarnaast afhangt van de ervaring van de analist. Het ontwikkelen van meer uniforme SOPs aan de hand van onze aanbevelingen en scholing van analisten en arts-microbiologen over onze aanbevelingen kunnen hierbij helpen. De werkgroep voorziet geen andere belemmerende factoren.

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling

Voor het adequaat uitwerken van de urinekweek is het aanleveren van klinische gegevens door de aanvrager van groot belang. Het uitwerken van de urinekweek gebeurt stapsgewijs waarbij rekening dient te worden gehouden met het aantal uropathogenen en het kiemgetal, de aan- of afwezigheid van leukocyten en epitheelcellen, antibioticagebruik ten tijde van afname van de kweek, de afnamewijze van de urine en of er sprake is van zwangerschap.

Houd bij de technische uitwerking van de urinekweek rekening met het aantal verschillende soorten uropathogenen en het kiemgetal, de aan- of afwezigheid van
--

leukocyten en epitheelcellen, antibioticagebruik ten tijde van afname van de kweek, de afnamewijze van de urine en zwangerschap.

Voer microscopie of flowcytometrie uit voor de bepaling van het aantal leukocyten en plaveiselepitheelcellen indien er nog geen enkele vorm van voorscreening heeft plaatsgevonden.

Spontaan geloosde urine:

- Werk een reïncultuur (>90% van de groei van een primair, secundair of dubieus uropathogeen) uit bij kiemgetal $\geq 10^4$ kve/ml.
- Werk bij aanwezigheid van leukocyten én afwezigheid van plaveiselepitheelcellen in de urine en antibioticagebruik ten tijde van kweekafname een reïncultuur van een primair/secundair uropathogeen uit bij kiemgetal $\geq 10^3$ kve/ml.
- Bij groei van 2 soorten primaire/secundaire uropathogenen en aanwezigheid van leukocyten én afwezigheid van plaveiselepitheelcellen, werk beide soorten uit bij kiemgetal $\geq 10^4$ kve/ml van beide.
- Bij groei van ≥ 2 soorten primaire/secundaire uropathogenen en aanwezigheid van leukocyten en aanwezigheid van plaveiselepitheelcellen, rapporteer als 'mengflora' en geef ter overweging mee een *lege artis* afgenomen urinemonster.

Op invasieve wijze (eenmalige catheterisatie, blaaspunctie) verkregen urine:

- Werk primaire/secundaire uropathogenen uit bij een kiemgetal $\geq 10^3$ kve/ml, ook wanneer het 2 of meer soorten betreft.

Katheter à demeure:

- Werk een reïncultuur (>90% van de groei van een uropathogeen) uit bij telling $\geq 10^4$ kve/mL.
- Bij groei van ≥ 2 soorten primaire/secundaire uropathogenen rapporteer als 'mengflora'.

Neoblaas en Bricker:

- Bij urine uit een neoblaas: werk op dezelfde wijze uit als een spontane urine.
- Bij urine uit urostoma (Bricker /Indiana pouch): werk op dezelfde wijze uit als urine uit katheter à demeure.

Overig:

- Bij zwangere of pas bevallen vrouwen: werk groep B streptokokken altijd uit.
- Bij een urinekweek in het kader van pre-operatieve screening: werk Enterobacterales, *S. aureus* en *P. aeruginosa* uit bij een kiemgetal $\geq 10^4$ kve/ml.

Het aanleveren van klinische gegevens door de aanvrager is van groot belang voor het adequaat uitwerken van de urinekweek. Vermeld minimaal huidig antibioticagebruik, zwangerschap en de afnamewijze van de urine. Wanneer onderzoek naar de aanwezigheid van leukocyten en epitheelcellen in de urine is verricht, verdient het sterke aanbeveling om de uitslagen hiervan ook te vermelden. Wanneer het een urinekweek in het kader van pre-operatieve screening betreft, is het tevens van belang om dit te vermelden.

Literatuur

Conceptrichtlijn technische uitwerking urinekweken
Commentaarfase december 2023

Aspevall O, Hallander H, Gant V, Kouri T. European guidelines for urinalysis: a collaborative document produced by European clinical microbiologists and clinical chemists under ECLM in collaboration with ESCMID. *Clin Microbiol Infect*. 2001 Apr;7(4):173-8. doi: 10.1046/j.1198-743x.2001.00237.x. PMID: 11422238.

5

Bilsen MP, Aantjes MJ, van Andel E, Stalenhoef JE, van Nieuwkoop C, Leyten EMS, Delfos NM, Sijbom M, Numans ME, Achterberg WP, Mooijaart SP, van der Beek MT, Cobbaert CM, Conroy SP, Visser LG, Lambregts MMC. Current pyuria cut-offs promote inappropriate UTI diagnosis in older women. *Clin Infect Dis*. 2023 Feb 20:ciad099. doi: 10.1093/cid/ciad099. Epub ahead of print. PMID: 36806580.

10

de Cueto M, Aliaga L, Alós JI, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, Mensa J, Pintado V, Rodriguez-Pardo D, Yuste JR, Pigrau C. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 May;35(5):314-320. English, Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2016.11.005. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28017477.

15

Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Mueller ER, Brubaker L, Gai X, Wolfe AJ, Schreckenberger PC. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol*. 2014 Mar;52(3):871-6. doi: 10.1128/JCM.02876-13. Epub 2013 Dec 26. PMID: 24371246; PMCID: PMC3957746.

20

Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med*. 2013 Nov 14;369(20):1883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1302186. PMID: 24224622; PMCID: PMC4041367.

25

Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE. Asymptomatic Bacteriuria and Pyuria in Premenopausal Women. *Clin Infect Dis*. 2021 Apr 26;72(8):1332-1338. doi: 10.1093/cid/ciaa274. PMID: 32179902; PMCID: PMC8075033.

30

Kauffman CA. Candiduria. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep 15;41 Suppl 6:S371-6. doi: 10.1086/430918. PMID: 16108001.

35

Kouri T, Fogazzi G, Gant V, Hallander H, Hofmann W, Guder WD, eds. ECLM. European Urinalysis Guidelines. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60(suppl 231):1-96.

Kass EH. Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract; with observations on the use of methionine as a urinary antiseptic. *AMA Arch Intern Med*. 1957 Nov;100(5):709-14. doi: 10.1001/archinte.1957.00260110025004. PMID: 13468815.

40

Kouri TT, Gant VA, Fogazzi GB, Hofmann W, Hallander HO, Guder WG. Towards European urinalysis guidelines. Introduction of a project under European Confederation of Laboratory Medicine. *Clin Chim Acta*. 2000 Jul;297(1-2):305-11. doi: 10.1016/s0009-8981(00)00256-4. PMID: 10841931.

45

Kunin CM, White LV, Hua TH. A reassessment of the importance of "low-count" bacteriuria in young women with acute urinary symptoms. *Ann Intern Med*. 1993 Sep 15;119(6):454-60. doi: 10.7326/0003-4819-119-6-199309150-00002. PMID: 8357110.

50

Laupland KB, Ross T, Pitout JD, Church DL, Gregson DB. Community-onset urinary tract infections: a population-based assessment. *Infection*. 2007 Jun;35(3):150-3. doi: 10.1007/s15010-007-6180-2. PMID: 17565455.

5 Oyaert M, Van Meensel B, Cartuyvels R, Frans J, Laffut W, Vandecandelaere P, De Beenhouwer H; BILULU Study Group. Laboratory diagnosis of urinary tract infections: Towards a BILULU consensus guideline. *J Microbiol Methods*. 2018 Mar;146:92-99. doi: 10.1016/j.mimet.2018.02.006. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29427686.

10 Pezzlo MA. Laboratory diagnosis of urinary tract infections: guidelines, challenges and innovations. *Clinical Microbiology Newsletter* 2014; 36(12):87-93.

Raz R, Colodner R, Kunin CM. Who are you--*Staphylococcus saprophyticus*? *Clin Infect Dis*. 2005 Mar 15;40(6):896-8. doi: 10.1086/428353. Epub 2005 Feb 16. PMID: 15736028.

15 Roberts FJ. Quantitative urine culture in patients with urinary tract infection and bacteremia. *Am J Clin Pathol*. 1986 May;85(5):616-8. doi: 10.1093/ajcp/85.5.616. PMID: 3706200.

20 Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration*. *Clin Infect Dis*. 1992 Nov;15 Suppl 1:S216-27. doi: 10.1093/clind/15.supplement_1.s216. PMID: 1477233.

25 Russcher A, Kusters E, Wolterbeek R, Kuijper EJ, Cobbaert CM, van der Beek MT. Interlaboratory Collaboration for Optimized Screening for Urinary Tract Infection. *J Clin Microbiol*. 2016 Jan;54(1):93-8. doi: 10.1128/JCM.01943-15. Epub 2015 Oct 21. PMID: 26491183; PMCID: PMC4702725.

30 Stamm WE. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. *Am J Med*. 1983 Jul 28;75(1B):53-8. doi: 10.1016/0002-9343(83)90073-6. PMID: 6349345.

35 Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med*. 1982 Aug 19;307(8):463-8. doi: 10.1056/NEJM198208193070802. PMID: 7099208.

40 Stamm WE, Wagner KF, Amsel R, Alexander ER, Turck M, Counts GW, Holmes KK. Causes of the acute urethral syndrome in women. *N Engl J Med*. 1980 Aug 21;303(8):409-15. doi: 10.1056/NEJM198008213030801. PMID: 6993946.

45 Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis*. 2004 Apr 15;38(8):1150-8. doi: 10.1086/383029. Epub 2004 Apr 6. PMID: 15095222.

Evidence tables

45 Not applicable

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Giesen LG, Cousins G, Dimitrov BD, van de Laar FA, Fahey T. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in	wrong comparison, wrong outcome

Conceptrichtlijn technische uitwerking urinekweken
 Commentaarfase december 2023

women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. BMC Fam Pract. 2010 Oct 24;11:78. doi: 10.1186/1471-2296-11-78. PMID: 20969801; PMCID: PMC2987910.	
Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stature WE. 3 days of cipro better than amoxicillin-clavulanate for uncomplicated UTI. Journal of Family Practice. 2005 Ma; 54(5):409	wrong comparison, wrong outcome
Cardenas DD, Hooton TM. Urinary tract infection in persons with spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil. 1995 Mar;76(3):272-80. doi: 10.1016/s0003-9993(95)80615-6. PMID: 7717822.	wrong intervention, wrong outcome, wrong study design
Colodner R, Eliasberg T, Chazan B, Raz R. Clinical significance of bacteriuria with low colony counts of Enterococcus species. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006 Apr;25(4):238-41. doi: 10.1007/s10096-006-0132-0. PMID: 16596356.	wrong comparison, wrong outcome
Akagawa Y, Kimata T, Akagawa S, Fujishiro S, Kato S, Yamanouchi S, Tsuji S, Kino M, Kaneko K. Optimal bacterial colony counts for the diagnosis of upper urinary tract infections in infants. Clin Exp Nephrol. 2020 Mar;24(3):253-258. doi: 10.1007/s10157-019-01812-8. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31712943.	wrong population (children)
Armbruster CE, Brauer AL, Humby MS, Shao J, Chakraborty S. Prospective assessment of catheter-associated bacteriuria clinical presentation, epidemiology, and colonization dynamics in nursing home residents. JCI Insight. 2021 Oct 8;6(19):e144775. doi: 10.1172/jci.insight.144775. PMID: 34473649; PMCID: PMC8525589.	wrong intervention, wrong outcome
Deresinski SC, Perkash I. Urinary tract infections in male spinal cord injured patients. Part one: Bacteriologic diagnosis. J Am Paraplegia Soc. 1985 Jan;8(1):4-6. doi: 10.1080/01952307.1985.11719610. PMID: 3886842.	wrong comparison
Gribble MJ, McCallum NM, Schechter MT. Evaluation of diagnostic criteria for bacteriuria in acutely spinal cord injured patients undergoing intermittent catheterization. Diagn Microbiol Infect Dis. 1988 Apr;9(4):197-206. doi: 10.1016/0732-8893(88)90109-5. PMID: 3180705.	wrong comparison, wrong outcome
Heldrich FJ, Barone MA, Spiegler E. UTI: diagnosis and evaluation in symptomatic pediatric patients. Clin Pediatr (Phila). 2000 Aug;39(8):461-72. doi: 10.1177/000992280003900804. PMID: 10961818.	wrong comparison, wrong outcome
Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, Penchansky L, Charron M. Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. J Pediatr. 1994 Apr;124(4):513-9. doi: 10.1016/s0022-3476(05)83127-0. PMID: 8151463.	wrong comparison
Kunin CM, White LV, Hua TH. A reassessment of the importance of "low-count" bacteriuria in young women with acute urinary symptoms. Ann Intern Med. 1993 Sep 15;119(6):454-60. doi: 10.7326/0003-4819-119-6-199309150-00002. PMID: 8357110.	wrong comparison, wrong outcome
Kwon JH, Fausone MK, Du H, Robicsek A, Peterson LR. Impact of laboratory-reported urine culture colony counts on the diagnosis and treatment of urinary tract infection for hospitalized patients. Am J Clin Pathol. 2012 May;137(5):778-84. doi: 10.1309/AJCP4KVGQZEG1YDM. PMID: 22523217.	wrong comparison, wrong outcome, wrong study design
Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. N	wrong study design

Engl J Med. 1982 Aug 19;307(8):463-8. doi: 10.1056/NEJM198208193070802. PMID: 7099208.	
Swerkersson S, Jodal U, Åhrén C, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Urinary tract infection in infants: the significance of low bacterial count. <i>Pediatr Nephrol.</i> 2016 Feb;31(2):239-45. doi: 10.1007/s00467-015-3199-y. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26358231.	wrong population (children), wrong outcome
Walsh CA, Siddins A, Parkin K, Mukerjee C, Moore KH. Prevalence of "low-count" bacteriuria in female urinary incontinence versus continent female controls: a cross-sectional study. <i>Int Urogynecol J.</i> 2011 Oct;22(10):1267-72. doi: 10.1007/s00192-011-1506-0. Epub 2011 Jul 28. PMID: 21796470.	wrong comparison, wrong outcome
Malik RD, Wu YR, Zimmern PE. Definition of Recurrent Urinary Tract Infections in Women: Which One to Adopt? <i>Female Pelvic Med Reconstr Surg.</i> 2018 Nov/Dec;24(6):424-429. doi: 10.1097/SPV.0000000000000509. PMID: 29135809.	wrong intervention, wrong outcome, wrong study design

Module 5 – Dipslide

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de diagnostische waarde van een dipslide ten opzichte van een conventionele urinekweek voor het identificeren van de verwekker (en resistentiepatroon) van een urineweginfectie?

Inleiding

- 10 De dipslide wordt vaak aanbevolen ter beoordeling van het bacteriële kiemgetal in urine. De voedingsbodems op de dipslide zijn echter niet geschikt voor groei van alle uropathogenen. In sommige gevallen wordt een dipslide, die is ingezet in de eerste lijn, vervolgens ook ingezonden naar een microbiologisch laboratorium om verder te worden uitgewerkt. Het is onbekend wat de diagnostische waarde is van het uitwerken van een dipslide in een microbiologisch laboratorium ten opzichte van een conventionele urinekweek in een microbiologisch laboratorium.
- 15

Search and select

- 20 A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the diagnostic value of a dipslide test compared to a conventional urine culture for identifying the causative agent (and resistance pattern) of a urinary tract infection?

- P: Urine of adults with suspected urinary tract infection
I: Microbiological investigation of a dipslide
C: Conventional microbiological culture of a urine sample
25 O: Diagnostic performance (sensitivity, specificity, Negative Predictive Value (NPV), Positive Predictive Value (PPV))

Relevant outcome measures

- 30 The guideline development group considered sensitivity and NPV as critical outcomes measure for decision making; and specificity, PPV as important outcome measures for decision making.

- A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.
- 35

Search and select (Methods)

- 40 The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 1 January 2000 until 19 December 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 60 hits. Studies were selected based on the following criteria systematic reviews, randomized controlled trials, or comparative observational studies answering the research question studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text fifteen studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and two studies were included (Scaparo, 2002 and Yagupsky, 45 2000).

Results

Two studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is

summarized in the risk of bias tables. The summary of literature, results and evidence tables are included in [Appendix 3](#).

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

5 Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor deze module is een literatuuranalyse verricht om de diagnostische waarde van een dipslide ten opzichte van een conventionele urinekweek te bepalen voor het identificeren van de verwekker (en resistentiepatroon) van een urineweginfectie. Sensitiviteit en de negatief voorspellende waarde zijn benoemd als cruciale diagnostische uitkomstmaten voor de dipslide test. Deze uitkomstmaten zijn proxy's voor de uitkomstmaat waar je idealiter in bent geïnteresseerd, de klinische uitkomst voor de patiënt.

10

Er zijn slechts twee studies gevonden waarin pathogenen gedetermineerd werden aan de hand van een dipslide. Determinatie vindt daarbij plaatst op basis van de selectieve agar in de dipslide en het uitwerken wijkt daarmee af van de conventionele kweek. De bewijskracht is beoordeeld als zeer laag, waardoor geen richting kan worden geven aan de besluitvorming.

15

Ter aanvulling op de literatuuranalyse zijn er ook twee studies gevonden die de technische prestaties van dipslides hebben vergeleken met kwaliteitscontrole monsters (Aspevall, 2000; Morandi, 2007). Deze studies hebben niet naar de diagnostische waarde (sensitiviteit, specificiteit, NPV en PPV) als uitkomstmaat gekeken, maar geven wel aanvullende informatie met betrekking tot de technische prestaties van een dipslide om een accurate uitslag te rapporteren.

20

25

Aspevall (2000) onderzocht de technische prestaties van de Uricult Trio. Hiervoor zijn 477 urinemonsters getest met de Uricult Trio volgens de instructies van de fabrikant en middels standaard urinekweek door het beënten van 1 µl of 10 µl urine op een bloed agarplaat en bromothymol blue agarplaat. Concentraties werden gerapporteerd als 10^3 tot $<10^4$ kve/ml, 10^4 tot $<10^5$ kve/ml, $>10^5$ kve/ml. Isolaten werden geïdentificeerd als Gram-positief, Gram-negatief lactose fermenterend of Gram-negatief niet-lactose fermenterend. Daarnaast zijn externe controle panels gebruikt om de technische prestatie van de Uricult Trio te testen. Uit de evaluatie van Aspevall (2000) bleek dat de Uricult Trio in 32% van de gevallen een incorrect resultaat geeft t.o.v. de standaard urinekweek. Uit evaluatie van het testen van de externe controle panels bleek dat dat er in 10% tot 33% van de monsters afwijkende concentraties zijn gevonden. In 0% tot 91% van de monsters was de Uricult Trio niet in staat om een mengflora uit te slaan en in 15% tot 86% van de monsters was de Uricult Trio niet in staat om *E. coli* te identificeren.

30

35

Morandi (2007) heeft een retrospectieve analyse uitgevoerd om de technisch prestaties te evalueren van verschillende dipslide systemen. Hiervoor zijn 3051 resultaten geïnccludeerd uit een kwaliteitscontrole programma. Uit de evaluatie van deze resultaten bleek dat in gespecialiseerde laboratoria voor kwaliteitscontrole monsters met een concentratie van $\geq 10^5$ kve/ml in 87,3% (range 74,7 tot 96,2%) van de gevallen een accurate concentratie gerapporteerd werd. In 10,8% van de gevallen werd een te lage concentratie gerapporteerd en in 1,9% van de gevallen werd geen groei gerapporteerd. In de medische praktijk was in 70,9% (range 54,2 tot 94,8%) van de gevallen een accurate concentratie gerapporteerd. In 25,9% van de gevallen werd een te lage concentratie gerapporteerd en in 3,5% werd geen groei gerapporteerd. Bij het testen van kwaliteitscontrole monsters met een concentratie van 10^4 kve/ml werd in gespecialiseerde laboratoria in 71% (range 63,7% tot 77,2%) van de

45

50

gevallen een accurate concentratie gerapporteerd. In 24,8% van de gevallen werd de concentratie micro-organismen overschat en in 4,2% van de gevallen werd geen groei gerapporteerd. In de medische praktijk was in 71,4% (range 57,8 tot 82,7%) van de gevallen een accurate concentratie gerapporteerd. In 12,8% werd van de gevallen werd een te hoge concentratie gerapporteerd en in 15,8% werd geen groei gerapporteerd.

5 Bij verdere analyse bleek dat voor kwaliteitscontrole monsters die bestonden uit één micro-organisme dat in de gespecialiseerde laboratoria in 92,0% (range 72,8% tot 92,0%) van de gevallen een correct resultaat werd gerapporteerd. Bij analyse van kwaliteitscontrole monsters met gemengde flora bleek dat deze in 82,9% (range 72,8% 92,0%) accuraat

10 werden gerapporteerd. In de medische praktijk bleek dat het, in het geval van een kweek met één verwekker, bij 83,7% (range 73,1% tot 96,4%) van de geteste kwaliteitscontrole monsters mogelijk bleek om een accurate uitslag te rapporteren. Voor kwaliteitscontrole monsters met gemengde flora bleek dat in 65,0% (range 61,7% tot 68,0%) van de gevallen een accurate uitslag werd gerapporteerd.

15 Samengevat suggereren de resultaten dat het lastig is om m.b.v. een dipslide een accurate inschatting te maken van de bacteriële concentratie en gemengde flora te identificeren.

20 Wanneer een kweek van de urine geïndiceerd is, verdient de conventionele kweek op verse urine in een microbiologisch laboratorium de voorkeur en niet het inzenden van een dipslide. Voor het gebruik van een dipslide in de eerste lijn wordt verwezen naar de [NHG-standaard urineweginfecties](#).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

25 Een kweek wordt doorgaans ingezet om de verwekker en het resistentiepatroon van een urineweginfectie te achterhalen. Indien een kweek is geïndiceerd is de patiënt gebaat bij een betrouwbare identificatie van de verwekker en het bijbehorende resistentiepatroon, zodat de infectie adequaat kan worden behandeld.

30 Kosten (middelenbeslag)

Er is niet specifiek gezocht op kosten. Het valt niet te verwachten dat toepassing van de aanbevelingen extra kosten met zich mee zal brengen aangezien deze grotendeels al worden toegepast in de huidige praktijk

35 Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de verschillende methodes van urine afname is niet kwalitatief of kwantitatief onderzocht. Er worden geen problemen voorzien met de aanvaardbaarheid van deze module, aangezien de aanbevelingen niet afwijken van de huidige praktijk. Wel dient er rekening mee te worden gehouden dat microbiologische laboratoria de uricult, ingestuurd voor kweek en gevoeligheidsbepaling, kunnen weigeren en voor dit doel alleen de urine accepteren. Dit kan in uitzonderlijke gevallen leiden tot diagnostische problemen, indien geen of onvoldoende verse urine beschikbaar is om in te sturen voor een conventionele kweek en patiënt reeds behandeld wordt met antibiotica.

45 **Aanbevelingen**

Rationale van de aanbeveling

Het is onduidelijk in hoeverre een dipslide accuraat kan worden gebruikt om de verwekker van een urineweginfectie te determineren. Wanneer een kweek van de urine geïndiceerd is, verdient de conventionele kweek op verse urine in een microbiologisch laboratorium de voorkeur.

50

- Laat, wanneer een urinekweek met resistentiebepaling geïndiceerd is, deze verrichten in een microbiologisch laboratorium.
- Zend hiertoe de urine in en niet een dipslide.

Literatuur

- 5 Aspevall O, Kjerstadius T, Lindberg L, Hallander H. Performance of Uricult Trio assessed by a comparison method and external control panels in primary healthcare. *Scand J Clin Lab Invest.* 2000 Aug;60(5):381-6. doi: 10.1080/003655100750019288. PMID: 11003257.
- 10 Morandi PA, Mauris A, Deom A, Rohner P. External quality control results of urine dip-slide devices. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007 Mar;57(3):235-41. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.08.008. Epub 2006 Oct 3. PMID: 17020795.
- 15 Scarparo, Claudio and Piccoli, Paola and Ricordi, Paolo and Scagnelli, Mariuccia Evaluation of the DipStreak, a new device with an original streaking mechanism for detection, counting, and presumptive identification of urinary tract pathogens. *Journal of clinical microbiology.* 2002; 40 (6) :2169-75
- 20 Yagupsky, P. and Rider, M. and Peled, N. Clinical evaluation of a novel chromogenic agar dipslide for diagnosis of urinary tract infections. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2000; 19 (9) :694-698

Module 6 – Rapportage

Uitgangsvraag

5 Hoe dienen de uitslagen van urinekweken, inclusief gevoeligheidsbepaling te worden gerapporteerd?

Inleiding

10 Doel van deze module is om te beschrijven hoe de uitslagen van urinekweken, inclusief gevoeligheidsbepaling dienen te worden gerapporteerd.

10 Bij de inventarisatie van knelpunten bleek de rapportage van uitslagen een knelpunt te zijn. Het meest werd genoemd dat verschillende laboratoria op verschillende wijze de resultaten van de kweek rapporteerden. Hierbij werd vooral genoemd dat soms soorten die niet vaak urineweginfecties veroorzaakten gerapporteerd worden, met antibiogram.

15 Een tweede knelpunt is dat niet altijd aan- of afwezigheid van groep B streptokokken bij zwangere vrouwen gerapporteerd wordt.

Search and select

20 No literature search was performed for this module. The working group based their recommendations on expert opinion and by using several Dutch and International guidelines and standards.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

25 Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd. De werkgroep heeft haar aanbevelingen gebaseerd op expert opinion en door het bestuderen van internationale richtlijnen en relevante wetenschappelijke artikelen.

Afnamedatum en ontvangstdatum monster en rapportdatum

30 Dit zijn standaard onderdelen van een rapportage. Het is hierbij wel essentieel dat de aanvrager de afnamedatum en het tijdstip invult.

Aard van de ontvangen urine

35 De klinische interpretatie van de kweek is sterk afhankelijk van hoe urine afgenomen is. Bij een urine bij een patiënt met een verblijfskatheter is kolonisatie van de urine met bacteriën te verwachten, bij een spontaan afgenomen urine in veel mindere mate, en bij een eenmalige katheterisatie kunnen ook lage kiemgetallen significant zijn.

Microscopie (grampreparaat of sediment)

40 Alleen indien uitgevoerd. Grampreparaat (inclusief vermelding aantallen leucocyten en plaveiselepitheelcellen) kan een indicatie zijn voor aanwezigheid van een infectie.

Gedetermineerde micro-organismen

45 In 2001 is een Europese aanbeveling opgesteld waarin is onderbouwd hoe een urinekweek dient te worden uitgevoerd (Aspevall, 2001) deze richtlijn is momenteel in herziening (Kouri, 2023). Deze richtlijn geeft geen aanbevelingen over rapportage, maar wel onderliggende argumenten passend bij deze aanbevelingen. Zo stelt deze richtlijn: als een mengcultuur wordt gedomineerd door één ziekteverwekker (d.w.z. met kolonietellingen van ten minste twee exponentiële waarden hoger dan die van de andere soorten), wordt deze ziekteverwekker meer als infectieus agens beschouwd waarschijnlijker dan de andere

50

Conceptrichtlijn technische uitwerking urinekweken
Commentaarfase december 2023

soorten. In mengculturen met kleinere verschillen in tellingen van gekweekte soorten, is geen van de gedetecteerde soorten waarschijnlijk een veroorzaker. Dit “leidende pathogeen concept” is slechts onderbouwd door enkele moleculair-biologische studies (Willner, 2014). Het is echter pragmatisch gemeengoed geworden in veel laboratoria. Een voorwaarde voor de “leidende pathogeen concept” is een strikte naleving van de juiste pre-analytische procedures. Dit komt in grote lijnen overeen met de uitwerking van een urinekweek zoals beschreven in de module ‘uitwerken urinekweek’. Er kunnen echter afwijkingen zijn op basis van klinische indicatie zoals urine verkregen invasieve wijze via bijvoorbeeld een blaaspunctie of eenmalige katheterisatie (zie [module uitwerken urinekweek](#)). De werkgroep beveelt aan om de volgende aspecten te rapporteren:

1. Rapporteer alleen micro-organismen met gevoeligheid indien zij met redelijke mate van zekerheid een verwekker van urineweginfecties zijn;
2. Rapporteer gedetermineerde micro-organismen altijd in combinatie met kiemgetal en gevoeligheid;
3. Rapporteer nooit meer dan twee micro-organismen per monster. Indien de kweek meer dan twee uropathogenen in voldoende hoeveelheden bevat, rapporteer dan als mengflora. Er kunnen echter afwijkingen zijn op basis van klinische indicatie zoals urine verkregen invasieve wijze via bijvoorbeeld een blaaspunctie of eenmalige katheterisatie (zie [module uitwerken urinekweek](#));
4. Rapporteer niet-gedetermineerde soorten als urethrale flora of geef een vergelijkbare beschrijving, inclusief kiemgetal.

Groep B streptokokken

Rapporteer bij urine van zwangeren altijd expliciet aanwezigheid of afwezigheid van groep B streptokokken

Conform de NVOG-richtlijn [Preventie en behandeling van early-onset neonatale infecties](#) dient bij aanwezigheid groep B streptokokken in urine tijdens zwangerschap altijd antibiotische profylaxe bij partus gegeven dient te worden. Onafhankelijk van kiemgetal, dient daarom bij zwangeren altijd de aan- of afwezigheid van groep B streptokokken gerapporteerd te worden. Bij aanwezigheid van deze bacteriën is rapportage in combinatie met kiemgetal van belang zodat de aanvrager kan beoordelen of er ook sprake is van een infectie op het moment van inzenden.

Aantal en soort gerapporteerde antibiotica

Om de rapportage overzichtelijk te houden beveelt de werkgroep aan om de gevoeligheid voor niet meer dan zes antibiotica te rapporteren. Aangezien huisartsen niet de mogelijkheid hebben om intraveneus te behandelen beveelt de werkgroep aan bij rapportage aan huisartsen in principe alleen gevoeligheid voor orale antibiotica te rapporteren. Uitzondering kan zijn de situatie wanneer alleen intraveneuze antibiotica effectief zouden kunnen zijn.

BRMO

In het kader van infectiepreventie beveelt de werkgroep aan om, indien er sprake is van een BRMO (bijzonder resistent microorganisme) dit te vermelden op de uitslag, en daarbij te melden om welk resistentiemechanisme het gaat.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Patiënten willen graag een duidelijke uitspraak over of zij wel of geen urineweginfectie hebben en in geval van een urineweginfectie door welke verwekker deze veroorzaakt wordt én met welke antibiotica deze dient te worden behandeld. Op het gebied van rapportage van urineweginfecties heeft de patiënt geen specifieke keuzemogelijkheid doordat er geen

diversiteit aan keuzes bestaat. Zodoende is gezamenlijke besluitvorming in dit onderdeel van de medische hulpverlening niet aan de orde.

Kosten (middelenbeslag)

- 5 Het toepassen van de aanbeveling zal geen effect hebben op de structurele kosten, omdat de aanbevelingen aansluiten op de bestaande praktijk.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

- 10 De aanvaardbaarheid en haalbaarheid van rapportage is niet kwalitatief of kwantitatief onderzocht. Er worden geen problemen voorzien met de aanvaardbaarheid van deze module, aangezien de aanbevelingen niet afwijken van de huidige praktijk. De werkgroep voorziet weinig belemmerende factoren. IT-systemen zullen doorgaans in staat zijn om op de voorgestelde wijze te rapporteren.

15

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Rapporteer in de uitslagen:

- Afnamedatum en ontvangstdatum monster en rapportdatum;
- Aard van de ontvangen urine (spontaan, verblijfskatheter, eenmalige katheterisatie, nefrodrein, neoblaas);
- Indien gemaakt: grampreparaat;
- Rapporteer alleen micro-organismen met gevoeligheid indien zij met redelijke mate van zekerheid een verwekker van urineweginfecties zijn;
- Rapporteer gedetermineerde micro-organismen altijd in combinatie met kiemgetal (kve/ml) en gevoeligheid;
- Rapporteer nooit meer dan twee micro-organismen per monster. Indien de kweek meer dan twee uropathogenen in voldoende hoeveelheden bevat, rapporteer dan als mengflora tenzij de urine op invasieve wijze is verkregen (zie module [‘uitwerken urinekweek’](#));
- Rapporteer niet-gedetermineerde soorten als urethrale flora of geef een vergelijkbare beschrijving, inclusief kiemgetal;
- Rapporteer bij urine van zwangeren altijd aanwezigheid van groep B streptokokken;
- Rapporteer in principe niet meer dan 6 antibiotica;
- Rapporteer bij uitslagen naar huisartsen alleen gevoeligheid voor orale antibiotica, en alleen voor intraveneuze antibiotica wanneer de stam niet voor orale middelen gevoelig is.
- Indien een bacterie een bijzonder resistent micro-organisme (BRMO) is dient dit gerapporteerd te worden, in combinatie met het resistentiemechanisme.

20 **Literatuur**

Aspevall O, Hallander H, Gant V, Kouri T. European guidelines for urinalysis: a collaborative document produced by European clinical microbiologists and clinical chemists under ECLM in

collaboration with ESCMID. Clin Microbiol Infect. 2001 Apr;7(4):173-8. doi: 10.1046/j.1198-743x.2001.00237.x. PMID: 11422238.

5 Kouri, T., Hofmann, W., Falbo, R., Oyaert, M., Schubert, S., Gertsen, J. B., Meren, A., & Pestel-Caron, M on behalf of the EFLM European Urinalysis Group. The EFLM European Urinalysis Guideline Update 2023. https://www.hdmblm.hr/images/vijesti/-2023/31-01/EFLM_European_Urinalysis_Guidelines_Draft.pdf

10 Willner D, Low S, Steen JA, George N, Nimmo GR, Schembri MA, Hugenholtz P. Single clinical isolates from acute uncomplicated urinary tract infections are representative of dominant in situ populations. mBio. 2014 Feb 25;5(2):e01064-13. doi: 10.1128/mBio.01064-13. PMID: 24570371; PMCID: PMC3940035.

Evidence tables

15 Not applicable.

Table of excluded studies

Not applicable.

20 **Literature search strategy**

Not applicable.

Bijlage 1 Literatuursamenvatting module 1 – Afnamewijze

Summary of literature

Description of studies

5 Llor (2023) conducted a systematic review evaluating the accuracy of urine culture from
different non-invasive sampling techniques in symptomatic non-pregnant women >16 years
old to diagnose urinary tract infection (UTI). Llor (2023) covers the literature until 19 April
2022 and searches were conducted in PubMed. Reference lists and citations of included
10 studies were backward searched for additional studies. No restrictions were applied in ways
of publication language. Llor (2023) included studies using a paired design or controlled trials
comparing the result of urine culture obtained with two or more collection techniques in
self-helped, nonpregnant adult women with symptoms of acute UTI in any healthcare
15 setting. The patient, index test, and target condition, known as PIT for a test accuracy
question, were as follows: P. the population was constituted by any woman aged 16 or older
with symptoms of UTI with urine cultures collected; I. studies comparing exclusively non-
invasive sample collections were considered, such as midstream-clean-catch with soap or
disinfectants, the midstream-clean-catch technique with the use of only water, first-void
urine samples, first-void urine samples, home-voided samples with instructions, and random
20 voiding samples; and T. the target condition was definitive diagnosis of UTI. In total, 6
studies were included with a total of 1010 patients. Assessment of article quality was
evaluated using the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies tool (QUADAS-2).
Four components were assessed: patient selection, index test, reference standard, flow, and
timing. Each study was scored according to whether the assessment criteria are met or not,
and then classified as being of “high risk,” “low risk,” or “unclear risk” of bias. The main
25 outcome was the diagnostic accuracy of urine culture, but Llor (2023) also determined the
contamination rates of the urine collection methods.

Larocco (2015) conducted a systematic review to identify and evaluate preanalytic practices
associated with urine specimens and to assess their impact on the accuracy of urine culture
30 microbiology. Larocco (2015) covers the literature until 2014 and searches were conducted
in Pubmed, SCOPUS, and CINAHL. In addition, hand searching of bibliographies from relevant
information sources was performed. Larocco (2015) included any study published in English
if it was considered likely to provide valid and useful information and met the following PICO
35 criteria: “Population” is any patients who have urine cultures collected; “Intervention” is
clinical practice; Comparison” midstream clean-catch collection of urine without cleansing
versus with cleansing (men and women); “Outcomes” are the results of determining the
contamination rate and the diagnostic accuracy of urine culture. In total, 8 studies were
included with a total of 1010 patients (both men and women from all ages). Assessment of
40 article quality was evaluated using the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
tool (QUADAS-2). Four components were assessed: patient selection, index test, reference
standard, flow, and timing. Each study was scored according to whether the assessment
criteria are met or not, and then classified as being of “high risk,” “low risk,” or “unclear risk”
of bias. The main outcome was the diagnostic accuracy of urine culture, but Larocco (2015)
45 also determined the contamination rates of the urine collection methods.

Results

Contamination

Midstream urine without cleansing vs. midstream-clean-catch samples

50 Llor (2023) included two studies that examined the impact of perineal cleansing on
contamination, comparing midstream-clean-catch and midstream-clean-catch samples from

women (Morris, 1970; Bradbury, 1988, see Figure 1). The definitions of contamination varied between the two studies and included the presence of mixed growth in quantities of $>10^5$ colony-forming units (CFU)/ml or 10^4 – 10^5 CFU/ml.

5 Larocco (2015) included 5 studies that reported on the difference in percentages of contamination between midstream urine collection with cleansing versus without cleansing in women being tested for a UTI. Definitions of contamination varied among studies and included any growth of normal vaginal flora and/or small quantities ($\geq 2,000$ CFU/ml) of pathogenic bacteria (Blake, 2006), the presence of epithelial cells (Bradbury, 1998), mixed
10 growth in quantities of $\geq 10^5$ CFU/ml (Holliday, 1991) or at any quantity (Schneeberger, 2013), and growth of any nonpathogen or pathogen in quantities of $\geq 10^4$ CFU/ml (Schneeberger, 2013) or $\geq 10^5$ CFU/ml (Schlager, 1995).

15 In summary, 6 studies examined the impact of perineal cleansing on contamination of midstream urine specimens collected from females is shown in Figure 1 (one study (Bradbury 1988) was reported in both systematic reviews). Data from the six included studies found no difference in the odds of contamination between midstream urine specimens collected with or without cleansing. The pooled OR was 1.05 (95% CI 0.71 to 1.55).

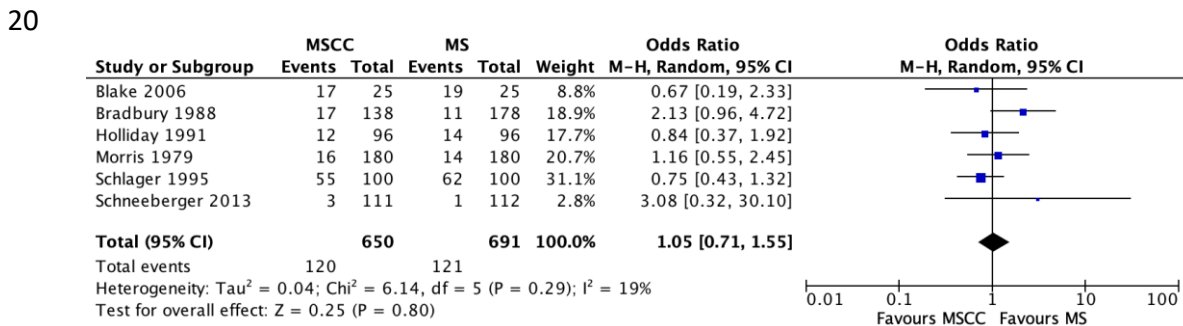


Figure 1.1. Difference in contamination levels between midstream urine collected with cleansing (MSCC) versus without cleansing (MS) in women being tested for urinary tract infection. M-H, Mantel-Haenszel statistic; 95% CI, 95% confidence interval.

25 Larocco (2015) included 2 studies that reported on the difference in percentages of contamination between midstream urine collection with cleansing versus first voided urine in men being tested for a UTI. One study also reported on the difference between percentages of contamination between midstream urine collection with cleansing versus
30 without cleansing in men being tested for a UTI. The evidence comparing levels of contamination after midstream urine collection and uncleaned first-void collection is shown in Figure 1.2 and 1.3.

35 Two studies found a large (77%) reduction in the odds of contamination in favour of midstream clean-catch over first-void specimens. The pooled OR was 0.33 (95% CI 0.15 to 0.77) One study comparing midstream collection with cleansing to midstream collection without cleansing (Figure 1.3) showed no significant difference in contamination between the two methods of collection (OR=0.57; 95% CI 0.25-1.31)

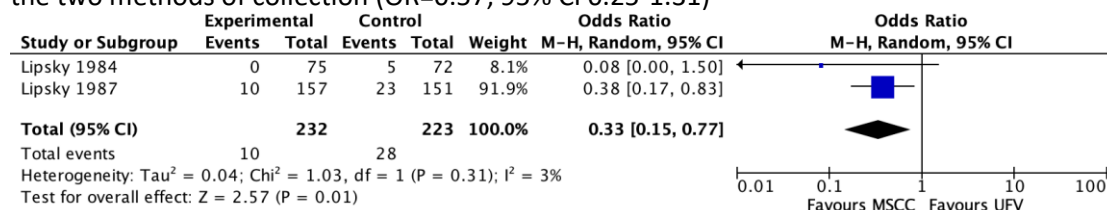
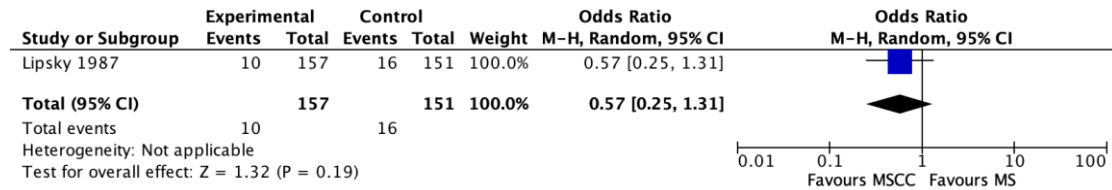


Figure 1.2. Difference in contamination levels between midstream collection with cleansing (MSCC) and first-void urine collection without cleansing (UFV) in men being tested for urinary tract infection M-H, Mantel-Haenszel statistic; 95% CI, 95% confidence interval.



5

Figure 1.3. Difference in contamination levels between midstream collection with cleansing (MSCC) and midstream collection without cleansing (MS) in men being tested for urinary tract infection M-H, Mantel-Haenszel statistic; 95% CI, 95% confidence interval.

10 *Home-voided samples vs. midstream-clean-catch samples*

Llor (2023) included one study (Bærheim, 1990) that examined the diagnostic accuracy of home voiding specimens (n=63) with midstream-clean-catch samples among women (aged 18-70) with suspected UTIs (n=73). Bacteriuria, considered with a cut-off point of $\geq 10^4$ CFU/ml, was observed in 52 (71.2%) specimens in home voided samples and 54 (73.9%) in midstream-clean-catch samples. Contaminated samples (coagulase-negative staphylococci and other grampositives) in 3 (4.1%) and 7 (9.6%) samples, respectively. The OR for contamination was 0.47, (95% CI 0.12 to 1.91). Overall, similar results were observed between the two groups.

15

20 *Midstream-clean-catch samples with verbal instructions vs. midstream-clean-catch samples with illustrated instructions*

Llor (2023) included one study that compared two groups of women in a pseudorandomized clinical trial (Eley, 2016). The first group of women (aged \geq years) was asked to provide midstream-clean-catch samples after receiving verbal instructions (n=120) and the second group was given illustrated instructions (n=120). Definitive infections confirmed in 11 cases in the group assigned to verbal instructions (9.2%) and in 15 cases among those with illustrated instructions (12.5%). The number of contaminated samples, defined as the presence of 10 or more epithelial cells per high power field, was significantly Higher in the first group (47, 39.2% vs. 30, 25%). The OR for contamination was 1.93 [1.11, 3.36].

25

30

Random voiding vs. midstream-clean-catch samples

Llor (2023) included one randomized clinical trial allocating adult women with suspected UTIs to any of these three arms: a first group with random voiding samples (n=77) and two groups of women assigned to midstream-clean-catch with two levels of intervention: the first group carried out the normal procedure of cleansing the perineal area with the use of a bactericidal wipe (n=84) and the second group was requested to do the same but also inserting a vaginal tampon prior to the urine sample collection (n=81). Definitive infection defined as the growth of bacteria $\geq 10^4$ CFU/ml in 44 specimens of the group without cleansing (57.1%), 42 in the midstream-clean-catch group without tampon (50%) and 46 in the midstream-clean-catch group with tampon (56.8%). Contamination defined as mixed growth and low levels ($<10^4$ CFU/ml) of organisms commonly found on the skin and external and internal genitalia. Contaminated samples in 22 samples of the group without cleansing (28.6%), 27 in the midstream-clean-catch group without tampon (32.1%) and 25 patients with midstream-clean-catch + tampon insertion (30.9%). Overall, the number of contaminated samples was slightly lower when random voiding specimens were collected, albeit without statistical differences.

35

40

45

First-void urine vs. midstream urine samples

Llor (2023) included one study that reported on the accuracy of first-void urine samples over first-void urine samples in a paired sample study performed in general practice (Hølmkjær, 2018). This study examined the overall agreement of urine collection at different times with the current endorsed gold standard of considering UTI above the cut-off point of 1,000 CFU/ml. When the analysis was performed immediately after urine collection the overall agreement was higher when a midstream urine sample was considered (98/117, 83.8% vs. 90/117, 76.9% observed in first-void urine specimens). The reason for the lower accuracy with first-void urine was mainly due to the presence of Enterococcus spp. in the sample. There was no data provided on contaminated samples.

Diagnostic value

Table 1.1 shows the accuracy parameters of the paired sample studies. However, this information could not be obtained from one of the studies. In addition, because of the randomized design, accuracy could not be calculated from the other two studies.

Table 1.1 Diagnostic accuracy of the different studies (95% confidence intervals in brackets).

Study	Cut-off	n	TP	TN	FP	FN	Sens.	Spec.	PPV	NPV
<i>Home-voided samples vs. midstream-clean-catch samples</i>										
Barheim, 1990	≥10 ⁴ CFU/ml	73	48	15	6	4	0.92 (0.81–0.98)	0.71 (0.48–0.89)	0.89 (0.80–0.94)	0.79 (0.58–0.91)
<i>Midstream urine without cleansing vs. midstream-clean-catch samples</i>										
Bradbury, 1988	≥10 ⁵ CFU/ml	158	12	131	11	4	0.75 (0.48–0.93)	0.92 (0.87–0.96)	0.52 (0.37–0.67)	0.97 (0.37–0.67)
<i>First-void urine vs. midstream urine samples</i>										
Hølmkjær, 2018	≥10 ³ CFU/ml	117	89	18	9	1	0.99 (0.94–1.00)	0.67 (0.46–0.83)	0.91 (0.85–0.94)	0.95 (0.72–0.99)

CFU, colony-forming units; FN, false negatives; FP, false positives; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; Sens., sensitivity; Spec., specificity; TN, true negatives; TP, true positives.

Level of evidence of the literature

Contamination

The level of evidence regarding the outcome measure contamination was downgraded with three levels because the 95% confidence intervals crossing the border for clinical relevance (imprecision; -2), and due to applicability concerns (risk of bias; -1). The level of evidence is graded as 'very low'.

Diagnostic performance

The level of evidence regarding the outcome measures diagnostic value for different noninvasive urine collection methods was downgraded with two levels because of heterogeneity (execution of studies, differences in reference method; -1) and because of risk of bias (unclear if reference without knowledge of the index test and vice versa; -1). The level of evidence is graded as 'low'.

Conclusions

Very low GRADE	<p>Contamination</p> <p>The evidence is uncertain about the effect of urine sample collection with additional measures to prevent contamination of culture compared to urine sample collection without additional measures.</p> <p><i>Source: 1^e Llor, 2023; Larocco, 2015</i></p>
-----------------------	--

Low GRADE	Diagnostic value The diagnostic value of home-voided and midstream urine collection may be moderate to high for the screening of urinary tract infections when compared to midstream clean-catch urine collection. <i>Source: Llor, 2023</i>
----------------------	---

Low GRADE	The diagnostic value of first-void urine collection may be moderate to high for the screening of urinary tract infections in adults when compared to midstream urine collection. <i>Source: Llor, 2023</i>
----------------------	---

Evidence tables

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Llor, 2023 Study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs and observational studies <i>Literature search up to April 2022</i> A: Morris, 1979 B: Bradbury, 1988 C: Bærheim, 1990 D: Lifshitz, 2000 E: Eley, 2016 F: Hølmkjær, 2018 <u>Setting and Country:</u> A: General practice, UK B: General practice, UK C: General practice, Norway D: University clinic, US E: Emergency department, Australia	Inclusion criteria SR: Studies needed to use a paired design or a controlled trial to compare the result of urine culture obtained with two or more collection techniques in self-helped, nonpregnant adult women with symptoms of acute UTI in any healthcare setting Exclusion criteria SR: Studies were excluded if they compared invasive methods for obtaining a urine sample, such as the use of catheters, suprapubic	Describe intervention: A: Midstream B: Midstream C: Home voided D: Midstream E: Midstream-clean-catch with verbal instruction F: First-void urine	Describe control: A: Midstream-clean-catch B: Midstream-clean-catch C: Midstream-clean-catch D: Midstream-clean-catch E: Midstream-clean-catch with illustrated instruction F: Midstream	<u>End-point of follow-up:</u> A-F: NA <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) A-F: not reported	<u>Outcome measure-1</u> Defined as.contamination Effect measure: OR [95% CI]: A: 1.16 [0.55, 2.45] B: 2.13 [0.96, 4.72] C: 0.47 [0.12, 1.91] D: NR E: 1.93 [1.11, 3.36] F: NR <u>Outcome measure-2</u> Defined as.diagnostic value <i>Sensitivity (95% ci)</i> B: 0.92 (0.81–0.98) C: 0.75 (0.48–0.93) F: 0.99 (0.94–1.00) <i>Specificity (95% ci)</i> B: 0.71 (0.48–0.89) C: 0.92 (0.87–0.96) F: 0.67 (0.46–0.83) <i>NPV (95% ci)</i> B: 0.79 (0.58–0.91) C: 0.97 (0.37–0.67) F: 0.95 (0.72–0.99) <i>PPV (95% ci)</i> B: 0.89 (0.80–0.94) C: 0.52 (0.37–0.67)	<u>Risk of bias (high, some concerns or low):</u> A: High B: High C: Moderate D: High E: High F: High <u>Facultative:</u> The authors conclude that despite being widely recommended, they did not find consistent evidence that asking women to provide midstream samples with or without cleansing is better.

	<p>F: General practice, Denmark</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> Not reported</p>	<p>aspirate, cystoscopy, ureteric, ileal conduit, urostomy, or nephrostomy urine. Studies investigating patients who were asymptomatic, pregnant, children, and/or men were excluded.</p> <p><u>N,</u> A: 180 patients B: 158 patients C: 73 patients D: 242 patients D: 240 patients E: 117 patients</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>				<p>F: 0.91 (0.85–0.94)</p>	
<p>Larocco, 2015</p>	<p>SR and meta-analysis of RCTs and observational studies</p> <p><i>Literature search up to 2014</i></p> <p>A: Balke, 2006 B: Bradbury, 1988 C: Holliday, 1981 D: Schlager, 1995</p>	<p>Inclusion criteria SR: any study published in English if it was considered likely to provide valid and useful information and met the following PICO criteria: “Population” is any patients who</p>	<p>Describe intervention:</p> <p>A: Midstream B: Midstream C: Midstream D: Midstream E: Midstream F: Midstream G: Midstream/first-void urine</p>	<p>Describe control:</p> <p>A: Midstream-clean-catch B: Midstream-clean-catch C: Midstream-clean-catch D: Midstream-clean-catch E: Midstream-clean-catch F: Midstream-clean-catch G: Midstream-clean-catch</p>	<p><u>End-point of follow-up:</u></p> <p>A-G: NA</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) A-G: not reported</p>	<p><u>Outcome measure-1</u> Defined as:contamination</p> <p>Effect measure: OR [95% CI]: <i>Women</i> A: 0.67 [0.19, 2.33] B: 2.13 [0.96, 4.72] C: 0.75 [0.43, 1.32] D: 0.75 [0.43, 1.32] E: 3.08 [0.32, 30.10]</p> <p><i>Men</i> F: 0.08 [0.00, 1.50]</p>	<p><u>Risk of bias (high, some concerns or low):</u> A: Moderate B: Moderate C: Low D: Low E: Moderate F: Low F: Moderate</p> <p><u>Facultative:</u> The authors conclude that if noninvasive collection</p>

	<p>E: Schneeberger, 2013 F: Lipsky, 1984 G: Lipsky, 1987</p> <p><u>Setting and Country:</u> A: Adolescent Clinic, USA B: General practice, UK C: Royal Air Force Institute of Pathology and Tropical Medicine, UK D: Teen Health Center, US E: Obstetric clinic, Netherlands F: University clinic USA G: University clinic USA</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> Not reported</p>	<p>have urine cultures collected; “Intervention” is clinical practice; Comparison” midstream clean-catch collection of urine without cleansing versus with cleansing (men and women)</p> <p>Exclusion criteria SR:</p> <p>Studies failing to meet the inclusion criteria (not considered to report a relevant practice, did not include a practice of interest, or did not present an outcome measure of interest) were excluded from further review.</p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u> <u>N,</u> A: 25 patients B: 158 patients C: 96 patients</p>				<p>G: 0.38 [0.17, 0.83]</p>	<p>is being considered for women, midstream collection with cleansing is recommended, but no recommendation for or against is made for midstream collection without cleansing. If noninvasive collection is being considered for men, midstream collection with cleansing is recommended and collection of first-void urine is not recommended. No recommendation for or against is made for collection of midstream urine without cleansing.</p>
--	---	---	--	--	--	------------------------------------	---

		D: 180 patients D: 100 patients E: 112 patients F: 75 patients G: 157 patients					
		Groups comparable at baseline? Yes					

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Llor, 2023	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Unclear	No
Laroco, 2015	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Unclear	No

- 5
1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
 2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
 3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
 4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
- 10
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
 6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
 7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I²)?
 8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
- 15
9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Collier S, Matjiu F, Jones G, Harber M, Hopkins S. A prospective study comparing contamination rates between a novel mid-stream urine collection device (Peezy) and a standard method in renal patients. <i>J Clin Pathol</i> . 2014 Feb;67(2):139-42. doi: 10.1136/jclinpath-2013-201686. Epub 2013 Aug 28. PMID: 23986555; PMCID: PMC3913209.	C does not meet PICO
Hayward G, Mort S, Yu LM, Voysey M, Glogowska M, Croxson C, Yang Y, Allen J, Cook J, Tearne S, Blakey N, Tonner S, Sharma V, Patil M, Kelly S, Butler CC. Urine collection devices to reduce contamination in urine samples for diagnosis of uncomplicated UTI: a single-blind randomised controlled trial in primary care. <i>Br J Gen Pract</i> . 2022 Feb 24;72(716):e225-e233. doi: 10.3399/BJGP.2021.0359. PMID: 34990390; PMCID: PMC8803092.	C does not meet PICO
Holm A, Aabenhus R. Urine sampling techniques in symptomatic primary-care patients: a diagnostic accuracy review. <i>BMC Fam Pract</i> . 2016 Jun 8;17:72. doi: 10.1186/s12875-016-0465-4. PMID: 27278078; PMCID: PMC4898352.	Relevant studies also included in Llor (2023)
Jackson SR, Dryden M, Gillett P, Kearney P, Weatherall R. A novel midstream urine-collection device reduces contamination rates in urine cultures amongst women. <i>BJU Int</i> . 2005 Aug;96(3):360-4. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05631.x. PMID: 16042730.	C does not meet PICO
Michielsen WJ, Geurs FJ, Verschraegen GL, Claeys GW, Afschrift MB. A simple and efficient urine sampling method for bacteriological examination in elderly women. <i>Age Ageing</i> . 1997 Nov;26(6):493-5. doi: 10.1093/ageing/26.6.493. PMID: 9466302.	I does not meet PICO
Moragas A, García-Sangenís A, Llor C. Do external urine collection devices reduce contamination in urine samples for women with symptoms of urinary tract infection? A systematic review. <i>Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)</i> . 2023 Jan 25:S2529-993X(23)00012-6. doi: 10.1016/j.eimce.2022.04.012. Epub ahead of print. PMID: 36707281.	C does not meet PICO
Naber, K. G. Urine sampling method and significance of bacteriuria in men. <i>Infection</i> . 1994; 22 :S44-S46	Wrong publication type (short communication)
Pernille H, Lars B, Marjukka M, Volkert S, Anne H. Sampling of urine for diagnosing urinary tract infection in general practice - First-void or mid-stream urine? <i>Scand J Prim Health Care</i> . 2019 Mar;37(1):113-119. doi: 10.1080/02813432.2019.1568708. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30689471; PMCID: PMC6452804.	I and O do not meet PICO

Bijlage 2 Literatuursamenvatting module 3 – Methode voorscreening

Summary of literature

Description of studies

5 **Flow cytometry**

Shang (2013) conducted a systematic review and meta-analysis screening or diagnostic performance of flow cytometry for urinary tract infections (UTIs). Shang (2013) covers the literature until December 2012 and literature searches were conducted in Medline (using Pubmed as the search engine), EMBASE, and Web of Science. Shang (2013) included studies
10 focusing on the screening or diagnostic performance of flow cytometry that reported both sensitivity and specificity and had a total samples size > 40 patients with a number of UTI patients >10. Conference abstract, animal studies and letters to the editor were excluded. In total, 19 studies were included containing 22,305 samples. All studies used urine culture as the reference standards, but cutoffs were different (see Table 1). Assessment of article
15 quality was assessed using The Quality Assessment for Studies of Diagnostic Accuracy (QUADAS) Tool. Outcomes were sensitivity and specificity for bacteria and white blood cells.

Fritzenwanker (2022) conducted a prospective study evaluating urine flow cytometry as a tool to screen urine samples of urological patients for bacteriuria compared to urine culture.
20 Included were consecutive urine samples from patients of the urological department of a university hospital. Samples were analysed using the UF-1000i flow cytometer and culture for bacterial growth was performed. Species identification was determined by MALDI-TOF analysis and supplemented using biochemical methods following MiQ standards. Outcomes were sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value
25 (NPV) for urine flow cytometry compared to urine culture.

Le (2016) conducted a prospective study systematically exploring the performance of UF-1000i as a method for diagnosing bacterial or fungal UTIs. Included were 1016 urine samples from inpatients with suspected urinary infections. Samples were analysed using the UF-
30 1000i flow cytometer and cultured. Culture was conducted with a 1-mL calibrated loop onto Columbia blood agar plates and with a 10-mL calibrated loop onto selective eosin-methylene blue plates. All of the plates were incubated at 37°C for 18-24 h, and the numbers of colonies were counted and multiplied by 10³ for the Columbia blood agar plates and 10² for the selective eosin-methylene blue plates to determine the number of organisms per
35 millilitre. The culture was considered positive if bacterial counts reached 10⁴ CFU/mL or yeast counts were more than 10³ CFU/mL. The VITKE2-Compact automated system was applied for bacterial identification. Samples showing the growth of 3 or more types of colonies without a dominant species were classified as mixed flora; these samples were considered culture positive but contaminated and were not subjected to the identification
40 procedure. Outcomes were sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) for urine flow cytometry compared to urine culture.

Martín-Gutiérrez (2015) conducted a prospective study evaluating and optimizing the use of the Sysmex UF-1000i as a screening method for urine samples obtained from an in
45 community-dwelling elderly population older than 65 year. Included were 346 randomly selected urine samples from elderly outpatients (≥65 years old), Samples were analysed using the UF-1000i flow cytometer and cultured. Ten microlitres of the urine specimen were quantitatively cultured onto Brilliance UTI Clarity Agar plates. All plates were aerobically incubated for 18–24 h at 37°C, and the results were expressed as the number of colony-
50 forming units (CFUs) per millilitre. A threshold of ≥10⁵ CFUs/mL for women and ≥10⁴ CFUs/mL for men was established for positive cultures. The presence of two or more

different isolates as well as the growth of one or more non-pathogens was defined as contamination of the specimen. Identification of the isolates was performed by conventional biochemical tests (biochemical testing, pigment production, growth, and colony characteristics) and MicroScan WalkAway® plus System. When the identification was uncertain, it was confirmed by Bruker Biotyper MALDI-TOF MS system. Outcomes were sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) for urine flow cytometry compared to urine culture.

Monsen (2017) conducted a prospective study assessing flow cytometry to identify and rule out culture negative urine specimens in patients with suspected UTI prior to culture. Included were consecutive samples from in- and outpatients. In total 1312 samples were included. All Samples were analysed using the UF-1000i flow cytometer and cultured. Gram-negative and Gram-positive uropathogens were identified by Brilliance™ UTI agar. Isolates were identified in specimens with presence of $\geq 10^6$ colony forming units/L (CFU/L) and those with mixed flora (with both gram negative and gram positive bacteria) with a dominating pathogen (i.e. bacterial count at least 10 times higher than any other species). Significant bacteriuria was defined in accordance with European guidelines (at $\geq 10^6$ CFU/L of an uropathogen with acute uncomplicated cystitis). Outcomes were sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) for urine flow cytometry compared to urine culture.

Stefanovic (2017) conducted a prospective study determine whether flow cytometry as a screening method can predict which urine samples will subsequently grow in culture. Included were specimens submitted for urine culture over the period of 22 July 2015 to 17 February 2016. A total of 15 046 urine samples were requested for urine culture during the study period. Samples were analysed using the UF-1000i flow cytometer and cultured. Urine culture was performed by inoculating urine onto a 5% sheep's blood agar plate and a MacConkey plate using a 0.01 ml quantitative inoculation loop. After overnight incubation at 35°C in ambient air, the colony count (cfu) was measured semi-quantitatively. Pinpoint growth plates were incubated for 48h. Colony identification was performed using MALDI-TOF Biotyper
3.1 Outcomes were sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) for urine flow cytometry compared to urine culture.

Boonen (2013) conducted a prospective study evaluate the performance of the Sysmex UF500i and to define a cut-off value to be used in routine practice in the urology outpatient clinic of our hospital. Included were 281 urine samples from a general population of adult outpatients visiting the urology department. Samples were analysed using the UF-500i flow cytometer and cultured. Culture was performed by plating 10 µL was plated on a Brilliance UTI Clarity Agar and a blood agar plate containing 5 µg/ml colistin and 2 µg/ml aztreonam. Both plates were examined for growth after 18–24 h of incubation at 35 °C. Grown colonies were identified by color or VITEK2® if necessary. A culture result of $>10^4$ colony forming units (CFU) per mL urine was considered positive, independent of the species and number of species of bacteria found. Outcomes were sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) for urine flow cytometry compared to urine culture.

de Boer (2017) conducted a prospective cohort study investigating whether flow cytometry could be a fast and accurate diagnostic method for counting the number of bacteria in urine compared to culture as a gold standard. Included were consecutive patients older than 18

years who were admitted to the ED for internal medicine and had fever 38.0 °C (at admission or at home <24 h) or who had at least two SIRS-criteria (systematic inflammatory response syndrome) over a period of 10 weeks. In total, 165 consecutive samples were included. All urine samples were analyzed for bacteria by the Accuri C6 in the clinical chemical laboratory. Culture was performed by placing 10 µl urine was placed on two different Agars (a chromogenic agar and a sheep blood agar for urine cultures). Growth was determined after overnight incubation at 37 °C, by semi quantitatively counting of CFU/mL per isolated organism. A specimen that grew $\geq 10^5$ CFU/mL of one or two uropathogens was defined as a positive urine culture. Identification and determination of antibiotic susceptibility of relevant bacteria was performed with the Vitek-II. Outcomes were sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) for urine flow cytometry compared to urine culture.

Tavenier (2018) conducted a prospective cohort study investigating the reliability of counting viable bacteria by flow cytometry to predict the outcome of urinary culture. Included were 135 consecutive adult patients admitted to the ED with a temperature 38.0 °C in the last 24 h measured at home or at the emergency department, or 2 SIRS (systemic inflammatory response syndrome)-criteria and suspected infection. SIRS was defined by the presence of at least 2 of the following symptoms: body temperature >38.5 °C, heart rate >90 beats/minute, respiratory rate >20 breaths/minute, an arterial partial pressure or carbon dioxide <4.3 kPa or white blood cell count >12 x 10⁹ cells/L. All urine samples were analyzed for bacteria by the Accuri C6 in the clinical chemical laboratory. Culture was performed by placing 10 µl urine was placed on two different Agars (a chromogenic agar and a sheep blood agar for urine cultures). Growth was determined after overnight incubation at 37 °C, by semi quantitatively counting of CFU/mL per isolated organism. A specimen that grew $\geq 10^5$ CFU/mL of one or two uropathogens was defined as a positive urine culture. Identification and determination of antibiotic susceptibility of relevant bacteria was performed with the Vitek-II. Outcomes were sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) for urine flow cytometry compared to urine culture.

Moshaver (2016) conducted a prospective cohort study investigating the reliability flow cytometry to predict the outcome of urinary culture. Included were randomly selected urine samples from patients with suspected UTI from general practitioners, outpatient and clinical departments. In total, 209 patients were included. All urine samples were analyzed for bacteria by the Accuri C6 in the clinical chemical laboratory. Culture was performed by placing 10 µl urine was placed on two different Agars (a chromogenic agar and a sheep blood agar for urine cultures). Growth was determined after overnight incubation at 37 °C, by semi quantitatively counting of CFU/mL per isolated organism. A specimen that grew $\geq 10^5$ CFU/mL of one or two uropathogens was defined as a positive urine culture. Identification and determination of antibiotic susceptibility of relevant bacteria was performed with the Vitek-II. Outcomes were sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) for urine flow cytometry compared to urine culture.

As shown in Table 3.1, the reference methods differed between studies. There were also differences observed in the prevalence of positive cases (see Table 3.1), this affects the comparability of NPV and PPV between studies.

Table 3.1. Study characteristics of included flow cytometry studies

Study (year)	Sample size	Reference test	UTI (with/without/contaminated samples)

Pieretti (2010)	703	10 ⁴ CFU/ml	186/486/31
Broeren (2011)	1577	10 ⁴ CFU/ml	619/785/173
Wang (2010)	313	10 ⁴ CFU/ml	NA
Kim (2007)	330	10 ³ CFU/ml	66/259/5
Van der Zwet (2010)	358	10 ⁴ CFU/ml	93/265/NA
De Rosa (2010)	1349	10 ⁴ CFU/ml	346/1003/NA
Lunn (2009)	186	10 ⁴ CFU/ml	19/167/NA
Koken (2002)	260	10 ⁴ CFU/ml	48/212/NA
Kadkhoda (2011)	2496	10 ⁴ CFU/ml	653/935/672
Manoni (2009)	1463	10 ⁵ CFU/ml	546/917/NA
Grosso (2008)	1047	10 ⁵ CFU/ml	247/800/NA
Brilha (2010)	5356	10 ³ CFU/ml	706/4650/NA
Manini (2002)	2010	10 ⁵ CFU/ml	529/1481/NA
Evans (2006)	1005	10 ⁴ CFU/ml	306/699/NA
Marschal (2012)	5513	10 ² CFU/ml	163/223/127
Gutierrez-Fernandez	1198	10 ⁵ CFU/ml	228/970/NA
Dos Santos (2007)	675	10 ³ CFU/ml	108/550/17
Krongvorakul (2012)	372	10 ⁵ CFU/ml	118/254/NA
Jolkkonen (2010)	1094	10 ⁴ CFU/ml	184/910/NA
Fritzenwalker (2022)	662	10 ⁵ CFU/ml	NA/NA/NA
Le (2016)	1016	10 ⁴ CFU/ml	441/604/NA
Martín-Gutiérrez (2015)	346	10 ⁴ CFU/ml for women and 10 ⁵ CFU/ml for men	346/135/214/19
Stefanovic (2017)	15046	10 ⁴ CFU/ml	5359/9549/NA
Monsen (2017)	1312	10 ⁶ CFU/ml	472/741/NA
Boonen (2013)	281	10 ⁴ CFU/ml	75/206/NA
de Boer (2018)	165	10 ⁴ CFU/ml	38/127/NA
Tavenier (2017)	135	10 ⁴ CFU/ml	19/116/NA
Moshaver, 2016	209	10 ⁵ CFU/ml	79/129/NA

NA: Not available; CFU: colony forming units. UTI: urinary tract infection.

Microscopie: urinesediment

- 5 Beyer (2019) conducted a systematic review determining the clinical validity, i.e. sensitivity and specificity, of microscopy performed in general practice on urine samples from patients with symptoms of UTI, using urine culture as a reference standard. Beyer (2019) covers the literature until August 2017 and searches were conducted in Medline. Beyer (2019) included diagnostic studies, in which the accuracy/validity of urine microscopy on urine from patients
- 10 with symptoms of urinary tract infections performed in general practice, outpatient clinics or a similar setting by the GP or general practice staff with urine culture at the microbiological department as reference standard. All studies used microscopy but differed in which technique of microscopy was used, and in what cut-offs they used for measuring infection. In total, 8 studies were included containing 4582 patients (see table 3.2). Assessment of
- 15 article quality was assessed using The Quality Assessment for Studies of Diagnostic Accuracy (QUADAS) Tool. Outcomes were pooled sensitivity, specificity, PPV, and NPV for microscopy compared to urine culture as a reference.

Table 3.2. Characteristics of included microscopy studies

Study (year)	Patients	Magnification	Staining	Measure of infection
Dornfest (1979)	109	x1000	No	>35 organisms in total over 5 fields
Wilks (1979)	100	x110 x490	No	1 white blood cell per LPF 1 motile bacillus per HPF
Ditchburn (1990)	237	94.9	NA	≥ 18 leukocytes per LPF
Balslev (1980)	1663	85.7	NA	Pyuria or bacteria
Hallander (1986)	776	74.0 60.0	NA	Moderate or abundant bacterial finding per field ≥ 20 white blood cells per field
Winkens (1995)	1311	91.9 47.0	Yes	≥ 5 leukocytes ≥ 20 bacteria
Ferry (1990)	201	97.0	Yes	≥ 5 leukocytes per HPF or 100-300 bacteria per HPF
Chalmers (2015)	108	57.1	Yes	≥ 10 white blood cells per HPF and ≥ 1 bacteria per HPF

LPF: Low power field; HPF: High power field; NA: Not available.

Results

Flow cytometry

5 In total, 28 studies reported on the diagnostic value of flow cytometry. Nineteen of these studies were published after the systematic review by Shang (2013) and were used to update the meta-analysis.

10 Shang (2013) included 19 studies that reported on the diagnostic value of flow cytometry compared to urine culture. For detecting bacteria, the overall pooled sensitivity was 92% (95% CI 91 to 93%, $I^2=95.6\%$), specificity was 60% (95% CI 59% to 61%, $I^2=99.7\%$). However, there was significant heterogeneity among included studies.

15 Fritzenwalker (2022) found that, using a cut-off of bacteria >142, sensitivity of flow cytometry was 93.1% compared to conventional culture as reference standard. Specificity for flow cytometry was 91.9% and PPV and NPV were 52.4% and 99.28% respectively.

20 Le (2016) found that, using a cut-off of bacteria >38.7, sensitivity of flow cytometry was a sensitivity of flow cytometry was 90.5% compared to conventional culture as reference standard. Specificity for flow cytometry was 67.4% and PPV and NPV were 51.7% and 94.5% respectively.

25 Martin-Gutiérrez (2015) found that, using a cut-off of bacteria >200, sensitivity of flow cytometry was 99.1% compared to conventional culture as reference standard. Specificity for flow cytometry was 91.6% and PPV and NPV were 86.2% and 99.5% respectively.

30 Monsen (2017) found that screening with FCA-LDA at 95% sensitivity identified 42% (552/1312) as culture negative specimens when UTI was defined according to European guidelines. Overall, this resulted in a sensitivity of flow cytometry of 95% compared to conventional culture as reference standard. Specificity for flow cytometry was 65% and PPV and NPV were 63% and 95% respectively.

35 Stefanovic (2017) found that, using a cut-off of bacteria >20, sensitivity of flow cytometry was 96.0% (95% CI 95.7 to 96.3%) compared to conventional culture as reference standard. Specificity for flow cytometry was 39.2% (95% CI 38.4 to 40.0%) and PPV and NPV were 47.0% (95% CI 46.2 to 47.8%) and 94.5% (95% CI 94.1 to 94.9%) respectively.

Boonen (2013) found that, using a cut-off of bacteria >60, sensitivity of flow cytometry was 100.0% compared to conventional culture as reference standard. Specificity for flow cytometry was 62% and PPV and NPV were 40% and 100% respectively.

5

De Boer (2017) found that, using a cut-off of bacteria >10⁶, sensitivity of flow cytometry was 100.0 compared to conventional culture as reference standard. Specificity for flow cytometry was 64.7% and PPV and NPV were 51.4% and 100.0% respectively.

10 Tavenier (2018) found that, using a cut-off of bacteria >10⁶, sensitivity of flow cytometry was 89.5% (17/19) compared to conventional culture as reference standard. Specificity for flow cytometry was 83.6% (97/116).

15 Gehringer (2021) found that, using a cut-off of bacteria >10⁶, sensitivity of flow cytometry of 99% compared to conventional culture as reference standard. Specificity for flow cytometry was 68% and PPV and NPV were 59% and 99% respectively.

Microscopie: urinesediment

20 Beyer (2019) included 8 studies that reported on the diagnostic value of microscopy compared to urine culture. Table 3.3 provides an overview of sensitivity, specificity, PPV and NPV reported in each individual study.

Table 3.3. Accuracy summaries of included studies

Study (year)	Prevalence (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Dornfest (1979)	28	93.6	93.5	85	97
Wilks (1979)	68 33	100 67.2	48.5 81.8	100 55	48 88
Ditchburn (1990)	41	76.3	94.9	74	95
Balslev (1980)	48	73.7	85.7	75	85
Hallander (1986)	17 17	97.0 93.0	74.0 60.0	87 65	95 92
Winkens (1995)	69	27.0 81.0	91.9 47.0	73 85	58 41
Ferry (1990)	82	38.9	97.0	88	74
Chalmers (2015)	41	88.9	57.1	79	74

25

Level of evidence of the literature

Diagnostic performance (sensitivity, specificity, PPV and NPV) of flow cytometry

30 The level of evidence regarding the outcome measures sensitivity, specificity, NPV and PPV for flow cytometry was downgraded with one level because of heterogeneity (execution of studies, differences in reference cut-off) and one level because of risk of bias (unclear if reference without knowledge of the index test and vice versa). The level of evidence is graded as 'low'.

Diagnostic performance (sensitivity, specificity, PPV and NPV) of microscopy

The level of evidence regarding the outcome measures sensitivity, specificity, NPV and PPV for flow cytometry was downgraded with one level because of heterogeneity (execution of studies, differences in reference cut-off) and one level because of risk of bias (unclear if reference without knowledge of the index test and vice versa). The level of evidence is graded as 'low'.

5

Conclusions

Low GRADE	<p>Flow cytometry</p> <p>The sensitivity of flow cytometry to detect bacteria may be moderate to high (range 89,50% to 100,00%) for the screening of urinary tract infections in adults when compared to conventional culture as reference test.</p> <p><i>Source: Shang, 2013; Fritzenwalker, 2022; Le, 2016; Martín-Gutiérrez, 2014, Stefanovic, 2017; Monsen, 2017; Boonen, 2013; de Boer, 2018; Tavenier, 2017; Moshaver, 2016.</i></p>
------------------	--

Low GRADE	<p>The NPV of flow cytometry to detect bacteria may be high (range 94.50% to 100,00%) for the screening of urinary tract infections in adults when compared to conventional culture as reference test.</p> <p><i>Source: Fritzenwalker, 2022; Le, 2016; Martín-Gutiérrez, 2014, Stefanovic, 2017; Monsen, 2017; Boonen, 2013; de Boer, 2018; Moshaver, 2016.</i></p>
------------------	--

Low GRADE	<p>The specificity of flow cytometry to detect bacteria may be moderate to high (range 39.20% to 91.89%) for the screening of urinary tract infections in adults when compared to conventional culture as reference test.</p> <p><i>Source: Shang, 2013; Fritzenwalker, 2022; Le, 2016; Martín-Gutiérrez, 2014, Stefanovic, 2017; Monsen, 2017; Boonen, 2013; de Boer, 2018; Tavenier, 2017; Moshaver, 2016.</i></p>
------------------	--

10

Low GRADE	<p>The PPV of flow cytometry to detect bacteria may be moderate to high (range 40,00% to 86.15%) for the screening of urinary tract infections in adults when compared to conventional culture as reference test.</p> <p><i>Source: Fritzenwalker, 2022; Le, 2016; Martín-Gutiérrez, 2014, Stefanovic, 2017; Monsen, 2017; Boonen, 2013; de Boer, 2018;</i></p>
------------------	---

Low GRADE	<p>Microscopy</p> <p>The sensitivity of microscopy may be moderate to high (range 47% to 97%) for the screening of urinary tract infections in adults when compared to conventional culture as reference test.</p> <p><i>Source: Beyer, 2019</i></p>
------------------	---

Low GRADE	<p>The NPV of microscopy may be moderate to high (range 41% to 97%) for the screening of urinary tract infections in adults when compared to conventional culture as reference test.</p> <p><i>Source: Beyer, 2019</i></p>
------------------	--

Low GRADE	<p>The specificity of microscopy may be low to high (range 27% to 100%) for the screening of urinary tract infections in adults when compared to conventional culture as reference test.</p> <p><i>Source: Beyer, 2019</i></p>
----------------------	--

Low GRADE	<p>The PPV of microscopy may be moderate to high (range 55% to 100%) for the screening of urinary tract infections in adults when compared to conventional culture as reference test.</p> <p><i>Source: Beyer, 2019</i></p>
----------------------	---

Evidence tables

Evidence table for diagnostic test accuracy studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Fritzenwalker, 2022	<p><u>Type of study:</u> Observational study</p> <p><u>Setting and country:</u> Hospital Germany</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> Study was non-commercially funded but authors do report conflicts of interest and declared personal fees and advisor board attendance.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> consecutive urine samples from patients of the urological department of a university hospital</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Non-reported N=662 Prevalence: Not reported Median age (SD): 58.25±17.21 years Sex: 75.2% M / 24.8% F</p>	<p><u>Describe index test:</u> UF5000 flow cytometry</p> <p><u>Cut-off point(s):</u> Bacteria > 142/μl</p>	<p><u>Describe reference test:</u> Urine culture</p> <p><u>Cut-off point(s):</u> CFU ≥ 10⁵ was considered positive</p>	<p><u>Time between the index test and reference test:</u> No time difference</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> All had complete outcome data available.</p>	<p><u>Outcome measures and effect size:</u></p> <p>Sensitivity: 93.1%</p> <p>Specificity 91.89%</p> <p>PPV 52.43%</p> <p>NPV 99.28%</p>	The authors conclude that counting bacteria with UFC is an accurate and rapid method to determine significant bacteriuria in urological patients.

Le, 2016	<p><u>Type of study:</u> observational study</p> <p><u>Setting and country:</u> Hospital, China</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> Study was non-commercially funded and the authors reported to have no conflicts of interest</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> consecutive urine samples from patients</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Non-reported</p> <p>N=1016</p> <p>Prevalence: 40.4% UTI</p>	<p><u>Describe index test:</u> UF1000i flow cytometry</p> <p><u>Cut-off point(s):</u> Bacteria > 38.7/μl</p>	<p><u>Describe reference test:</u> Urine culture</p> <p><u>Cut-off point(s):</u> CFU ≥ 10⁴ was considered positive</p>	<p><u>Time between the index test and reference test:</u> No time difference</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> All had complete outcome data available.</p>	<p><u>Outcome measures and effect size:</u></p> <p>Sensitivity: 90.5%</p> <p>Specificity 67.4%</p> <p>PPV 51,7%</p> <p>NPV 94.5%</p>	<p>The authors conclude that the BACT count determined with the UF-1000i analyser would be a reliable platform for ruling out bacterial UTIs in hospitalized patients with or without urinary catheters</p>
Martín-Gutiérrez (2015)	<p><u>Type of study:</u> observational study</p> <p><u>Setting and country:</u> Hospital, Spain</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> Study was non-commercially funded and the three authors reported to have no</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> consecutive urine samples from patients</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Non-reported</p> <p>N=346</p> <p>Prevalence: 32.65% UTI</p> <p>Median age (SD): 76.70 ± 0.75 years</p>	<p><u>Describe index test:</u> UF1000i flow cytometry</p> <p><u>Cut-off point(s):</u> Bacteria > 200/μl</p>	<p><u>Describe reference test:</u> Urine culture</p> <p><u>Cut-off point(s):</u> CFU ≥ 10⁴ was considered positive</p>	<p><u>Time between the index test and reference test:</u> No time difference</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> All had complete outcome data available.</p>	<p><u>Outcome measures and effect size:</u></p> <p>Sensitivity: 99.11% (95% CI 95.15-99.84)</p> <p>Specificity 91.59% (95% CI 87.09-94.61)</p> <p>PPV 86.15% (95% CI 79.17-91.06%)</p> <p>NPV 99.49% (95% CI 97.18-99.91)</p>	<p>The authors conclude that the stratification of age groups helps in selecting a more adjusted Sysmex UF1000i cut-off limit, leading to an improvement in diagnostic performance for ruling out UTI.</p>

	conflicts of interest	Sex: 56% M / 43% F					
Stefanovic (2017)	<p><u>Type of study:</u> observational study</p> <p><u>Setting and country:</u> Hospital, Canada</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> No specific funding was received, and the authors reported to have no conflicts of interest</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Consecutive urine samples from patients</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Non-reported</p> <p>N=15046</p> <p>Prevalence: 35.9% UTI</p> <p>Median age (SD): 62.29 ± 20.4 years</p> <p>Sex: 46.6% M / 53.3% F</p>	<p><u>Describe index test:</u> UF1000i flow cytometry</p> <p><u>Cut-off point(s):</u> Bacteria > 20/μl</p>	<p><u>Describe reference test:</u> Urine culture</p> <p><u>Cut-off point(s):</u> CFU ≥ 10⁴ was considered positive</p>	<p><u>Time between the index test and reference test:</u> No time difference</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> All had complete outcome data available.</p>	<p><u>Outcome measures and effect size:</u></p> <p>Sensitivity: 96.0% (95% CI 95.7–96.3)</p> <p>Specificity 39.2% (95% CI 38.4–40.0)</p> <p>PPV 47.0% (95% CI 46.2–47.8)</p> <p>NPV 94.5% (95% CI 94.1–94.9)</p>	The authors conclude that flow cytometry is a rapid and sensitive method to screen out urine samples that will subsequently be negative and to reflex urines to culture that will subsequently grow
Boonen (2013)	<p><u>Type of study:</u> observational study</p> <p><u>Setting and country:</u> Hospital, Netherlands</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> urine samples from patients</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Non-reported</p> <p>N=281</p>	<p><u>Describe index test:</u> UF500i flow cytometry</p> <p><u>Cut-off point(s):</u> Bacteria > 60/μl</p>	<p><u>Describe reference test:</u> Urine culture</p> <p><u>Cut-off point(s):</u> CFU ≥ 10⁴ was considered positive</p>	<p><u>Time between the index test and reference test:</u> No time difference</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> All had complete outcome data available.</p>	<p><u>Outcome measures and effect size:</u></p> <p>Sensitivity: 100%</p> <p>Specificity 62%</p> <p>PPV 40%</p>	The authors conclude that Flow cytometry is a reliable screening method to exclude urinary tract infections. With a cutoff value of 60 bacteria/ L urine, negative predictive value is 100 % and the calculated percentage of false negatives is 0 % (95 % confidence interval 0–3.3 %).

	<u>Funding and conflicts of interest:</u> None reported	Prevalence: 35.9% UTI Sex: 57% M / 43% F				NPV 100%	
de Boer (2018)	<u>Type of study:</u> observational study <u>Setting and country:</u> Hospital, Netherlands <u>Funding and conflicts of interest:</u> No specific funding was received, and the authors reported to have no conflicts of interest	<u>Inclusion criteria:</u> Consecutive Included were consecutive patients older than 18 years who were admitted to the ED for internal medicine and had fever 38.0 °C (at admission or at home <24 h) or who had at least two SIRS-criteria (systematic inflammatory response syndrome) over a period of 10 weeks <u>Exclusion criteria:</u> Non-reported N=165 Prevalence: 23% UTI	<u>Describe index test:</u> Acury C6 flow cytometry <u>Cut-off point(s):</u> Bacteria > 10 ⁶ /μl	<u>Describe reference test:</u> Urine culture <u>Cut-off point(s):</u> CFU ≥ 10 ⁵ was considered positive	<u>Time between the index test and reference test:</u> No time difference <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> 25 patients	<u>Outcome measures and effect size:</u> Sensitivity: 100.0% Specificity 64.7% PPV 51.4% NPV 100.0%	The authors conclude that counting bacteria by flow cytometry has the highest diagnostic accuracy and is superior to other methods in urinalysis in febrile patients in the ED when using urine culture as the gold standard

		Median age (range): Sex: 54% M / 46% F					
Tavenier (2017)	<p><u>Type of study:</u> observational study</p> <p><u>Setting and country:</u> Hospital, Netherlands</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> No specific funding was received, and the authors reported to have no conflicts of interest</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Consecutive Included were consecutive patients older than 18 years who were admitted to the ED for internal medicine and had fever 38.0 °C (at admission or at home <24 h) or who had at least two SIRS-criteria (systematic inflammatory response syndrome) over a period of 10 weeks</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Non-reported</p> <p>N=166</p> <p>Prevalence: 11.4% UTI</p> <p>Sex: 51% M / 49% F</p>	<p><u>Describe index test:</u> Acury C6 flow cytometry</p> <p><u>Cut-off point(s):</u> Bacteria > 10⁶/μl</p>	<p><u>Describe reference test:</u> Urine culture</p> <p><u>Cut-off point(s):</u> CFU ≥ 10⁵ was considered positive</p>	<p><u>Time between the index test and reference test:</u> No time difference</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> 25 patients</p>	<p><u>Outcome measures and effect size:</u></p> <p>Sensitivity: 89.5%</p> <p>Specificity 83.6%</p>	The authors conclude that counting bacteria by flow cytometry can predict quickly and reliably positive and negative urine cultures in febrile patients admitted tot the ED.

Moshaver (2016)	<p><u>Type of study:</u> observational study</p> <p><u>Setting and country:</u> Hospital, Netherlands</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> No specific funding was received, and the authors reported to have no conflicts of interest</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Consecutive Randomly selected urine samples of patients with suspected UTI from general practitioners, outpatient and clinical departments</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Non-reported</p> <p>N=209</p> <p>Prevalence: 37.8% UTI</p>	<p><u>Describe index test:</u> Acury C6 flow cytometry</p> <p><u>Cut-off point(s):</u> Bacteria > 10⁶/μl</p>	<p><u>Describe reference test:</u> Urine culture</p> <p><u>Cut-off point(s):</u> CFU ≥ 10⁵ was considered positive</p>	<p><u>Time between the index test and reference test:</u> No time difference</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?:</u> 25 patients</p>	<p><u>Outcome measures and effect size:</u></p> <p>Sensitivity: 99%</p> <p>Specificity 58%</p> <p>PPV 59%</p> <p>NPV 99%</p>	<p>The authors conclude that flow cytometry is able to rule out UTI, which can lead to a substantial reduction (36 %) of urine cultures.</p>
-----------------	--	---	--	---	--	--	--

Risk of bias assessment diagnostic accuracy studies (QUADAS II, 2011)

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Fritzenwalker, 2022	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes, a consecutive sample of patients was enrolled.</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No exclusion criteria were mentioned</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
Le, 2016	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes, a consecutive sample of patients was enrolled.</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No exclusion criteria were mentioned</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u></p>

				<p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	No
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
Martín-Gutiérrez (2015)	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes, a random sample of patients was enrolled.</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No exclusion criteria were mentioned</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	

Stefanovic (2017)	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes, all specimen over the period of 22 July 2015 to 17 February 2016 were included</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No exclusion criteria were mentioned</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
Boonen (2013)	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear.</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No exclusion criteria were mentioned</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>

	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
--	--	--	---	--	--

De Boer, 2017	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes, a consecutive sample of patients was enrolled.</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No exclusion criteria were mentioned</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: HIGH</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
Tavenier, 2018	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes, a consecutive sample of patients was enrolled.</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u></p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p>

	No exclusion criteria were mentioned			<u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes <u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes	<u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: LOW	
Moshaver, 2016	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes, a consecutive sample of patients was enrolled. <u>Was a case-control design avoided?</u> Yes <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No exclusion criteria were mentioned	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes <u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes <u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: LOW	

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Abdelrheem, S. S. and Aly, H. M. and Diab, F. and Maebed, A. and Osman, A. O. B. and Mhsb, A. H. and Alaswad, N. K. and Darwish, T. M. and Gabri, M. F. Prediction of Urinary Tract Infection in Neonates with Unexplained Indirect Hyperbilirubinemia. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2022; 10 :1153-1160	P does not meet PICO
Alenkaer, L. K. and Pedersen, L. and Szecsi, P. B. and Bjerrum, P. J. Evaluation of the sysmex UF-5000 fluorescence flow cytometer as a screening platform for ruling out urinary tract infections in elderly patients presenting at the Emergency Department. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. 2021; 81 (5) :379-384	P does not meet PICO
Andersen ES, Østergaard C, Röttger R, Christensen AF, Brandslund I, Brasen CL. POCT urine dipstick versus central laboratory analyses: Diagnostic performance and logistics in the medical emergency department. Clin Biochem. 2023 Jan;111:17-25. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2022.10.010. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36279905.	C does not meet PICO
Bafna P, Deepanjali S, Mandal J, Balamurugan N, Swaminathan RP, Kadiravan T. Reevaluating the true diagnostic accuracy of dipstick tests to diagnose urinary tract infection using Bayesian latent class analysis. PLoS One. 2020 Dec 31;15(12):e0244870. doi: 10.1371/journal.pone.0244870. PMID: 33382863; PMCID: PMC7774958.	C does not meet PICO
Boon HA, Verbakel JY, De Burghgraeve T, Bruel AVD. Clinical prediction rules for childhood urinary tract infections: a cross-sectional study in ambulatory care. BJGP Open. 2022 Aug 30;6(2):BJGPO.2021.0171. doi: 10.3399/BJGPO.2021.0171. PMID: 35031560; PMCID: PMC9447316.	P does not meet PICO
Boon, H. A. and De Burghgraeve, T. and Verbakel, J. Y. and Van Den Bruel, A. Point-of-care tests for pediatric urinary tract infections in general practice: A diagnostic accuracy study. Family Practice. 2022; 39 (4) :616-622	P does not meet PICO
Breinjerg, A. and Mohamed, L. and Yde Nielsen, S. and Rittig, S. and Tullus, K. and Kamperis, K. Pitfalls in Diagnosing Urinary Tract Infection in Children below the Age of 2: Suprapubic Aspiration vs Clean-Catch Urine Sampling. The Journal of urology. 2021; 206 (6) :1482-1489	P does not meet PICO
Broeren, M. A. C. and Bahçeci, S. and Vader, H. L. and Arents, N. L. A. Screening for urinary tract infection with the sysmex UF-1000i urine flow cytometer.	Included in Shang (2013)

Journal of Clinical Microbiology. 2011; 49 (3) :1025-1029	
Broeren, M. and Nowacki, R. and Halbertsma, F. and Arents, N. and Zegers, S. Urine flow cytometry is an adequate screening tool for urinary tract infections in children. European Journal of Pediatrics. 2019; 178 (3) :363-368	P does not meet PICO
Chambliss, A. B. and Mason, H. M. and Van, T. T. Correlation of Chemical Urinalysis to Microscopic Urinalysis and Urine Culture: Implications for Reflex Urinalysis Workflows. The journal of applied laboratory medicine. 2020; 5 (4) :724-731	P does not meet PICO
Chambliss, A. B. and Van, T. T. Revisiting approaches to and considerations for urinalysis and urine culture reflexive testing. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. 2022; 59 (2) :112-124	Wrong publication type (narrative review)
Chaudhari, P. P. and Monuteaux, M. C. and Bachur, R. G. Microscopic Bacteriuria Detected by Automated Urinalysis for the Diagnosis of Urinary Tract Infection. Journal of Pediatrics. 2018; 202 :238-244.e1	P does not meet PICO
Cheng, B. and Zaman, M. and Cox, W. Correlation of Pyuria and Bacteriuria in Acute Care. American Journal of Medicine. 2022; 135 (9) :e353-e358	O does not meet PICO
Chotiprasitsakul, D. and Kijnithikul, A. and Uamkhayan, A. and Santanirand, P. Predictive Value of Urinalysis and Recent Antibiotic Exposure to Distinguish Between Bacteriuria, Candiduria, and No-Growth Urine. Infection and Drug Resistance. 2021; 14 :5699-5709	O does not meet PICO
Christy P, Sidjabat HE, Lumban Toruan AA, Moses EJ, Mohd Yussof N, Puspitasari Y, Fuadi MR, Aryati, Marpaung FR. Comparison of Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infections Based on Leukocyte and Bacterial Parameters Using Standardized Microscopic and Flow Cytometry Methods. Int J Nephrol. 2022 May 27;2022:9555121. doi: 10.1155/2022/9555121. PMID: 35669495; PMCID: PMC9167024.	O does not meet PICO
Chun TTS, Ruan X, Ng SL, Wong HL, Ho BSH, Tsang CF, Lai TCT, Ng ATL, Ma WK, Lam WP, Na R, Tsu JHL. The diagnostic value of rapid urine test platform UF-5000 for suspected urinary tract infection at the emergency department. Front Cell Infect Microbiol. 2022 Sep 27;12:936854. doi: 10.3389/fcimb.2022.936854. PMID: 36237433; PMCID: PMC9551190.	I and C do not meet PICO
Conkar, S. and Mir, S. Urine Flow Cytometry in the Diagnosis of Urinary Tract Infection. Indian Journal of Pediatrics. 2018; 85 (11) :995-999	P does not meet PICO
Coudert, M. and Pépin, M. and de Thezy, A. and Fercot, E. and Laycuras, M. and Coudert, A. L. and Duran, C. and Bouchand, F. and Davido, B. and Le Crane, M. and Denis, B. and Muller, F. and Gourdon,	Wrong language (French)

M. and Peng, C. L. and Mahamdia, R. and Mekerta, Z. and Seridi, Z. and Gaillard, J. L. and Leichowski, L. and Moulias, S. and Rottman, M. and Sivadon-Tardy, V. and Teillet, L. and Dinh, A. Clinical presentation and performance of urine dipstick for diagnosis of urinary infection in geriatric population. <i>Revue de Medecine Interne</i> . 2019; 40 (11) :714-721	
Dai, Q. and Jiang, Y. and Shi, H. and Zhou, W. and Zhou, S. and Yang, H. Evaluation of the automated urine particle analyzer UF-1000i screening for urinary tract infection in nonpregnant women. <i>Clinical Laboratory</i> . 2014; 60 (2) :275-280	Wrong language (Spanish)
De Rosa, R. and Grosso, S. and Bruschetta, G. and Avolio, M. and Stano, P. and Modolo, M. L. and Camporese, A. Evaluation of the Sysmex UF1000i flow cytometer for ruling out bacterial urinary tract infection. <i>Clinica Chimica Acta</i> . 2010; 411 (1) :1137-1142	Included in Shang (2013)
Delanghe, J. New screening diagnostic techniques in urinalysis. <i>Acta Clinica Belgica</i> . 2007; 62 (3) :155-161	Wrong publication type (narrative review)
Diviney J, Jaswon MS. Urine collection methods and dipstick testing in non-toilet-trained children. <i>Pediatr Nephrol</i> . 2021 Jul;36(7):1697-1708. doi: 10.1007/s00467-020-04742-w. Epub 2020 Sep 12. Erratum in: <i>Pediatr Nephrol</i> . 2020 Nov 23;: PMID: 32918601; PMCID: PMC8172492.	P does not meet PICO
dos Santos, J. C. and Weber, L. P. and Perez, L. R. R. Evaluation of urinalysis parameters to predict urinary-tract infection. <i>Brazilian Journal of Infectious Diseases</i> . 2007; 11 (5) :479-481	Included in Shang (2013)
Edelbauer, M. and Kshirsagar, S. and Riedl, M. and Billing, H. and Tönshoff, B. and Haffner, D. and Cortina, G. and Amon, O. and Ross, S. and Dötsch, J. and Wechselberger, G. and Weber, L. T. and Dablander, M. and Anliker, M. and Griesmacher, A. and Steichen-Gersdorf, E. Activity of childhood lupus nephritis is linked to altered T cell and cytokine homeostasis. <i>Journal of Clinical Immunology</i> . 2012; 32 (3) :477-487	P does not meet PICO
El Kettani A, Housbane S, Wakit F, Mikou KA, Belabbes H, Zerouali K. Evaluation of the Sysmex UF-4000i urine analyzer as a screening test to rule out urinary tract infection and reduce urine cultures. <i>Ann Biol Clin (Paris)</i> . 2021 Apr 9. doi: 10.1684/abc.2021.1634. Epub ahead of print. PMID: 33840645.	Wrong language (French)
Erdman, Patrick and Anderson, Brian and Zacko, J. Christopher and Taylor, Kirk and Donaldson, Keri The Accuracy of the Sysmex UF-1000i in Urine Bacterial Detection Compared With the Standard Urine Analysis and Culture. <i>Archives of pathology & laboratory medicine</i> . 2017; 141 (11) :1540-1543	P does not meet PICO

Evans, R. and Davidson, M. M. and Sim, L. R. W. and Hay, A. J. Testing by Sysmex UF-100 flow cytometer and with bacterial culture in a diagnostic laboratory: A comparison. <i>Journal of Clinical Pathology</i> . 2006; 59 (6) :661-662	Included in Shang (2013)
Foudraine DE, Bauer MP, Russcher A, Kusters E, Cobbaert CM, van der Beek MT, Stalenhoef JE. Use of Automated Urine Microscopy Analysis in Clinical Diagnosis of Urinary Tract Infection: Defining an Optimal Diagnostic Score in an Academic Medical Center Population. <i>J Clin Microbiol</i> . 2018 May 25;56(6):e02030-17. doi: 10.1128/JCM.02030-17. PMID: 29643200; PMCID: PMC5971551.	I does not meet PICO
Gallego Anguí, P. and Cuadros González, J. and Romanyk, J. and Gómez Herruz, P. and González, R. and Arroyo, T. and Saz, J. V. Efficacy and optimisation of flow cytometry in the universal screening of urinary tract infection. <i>Revista del Laboratorio Clínico</i> . 2019; 12 (2) :78-83	Wrong language (Spanish)
García-Coca, Marta and Gadea, Ignacio and Esteban, Jaime Relationship between conventional culture and flow cytometry for the diagnosis of urinary tract infection. <i>Journal of microbiological methods</i> . 2017; 137 :14-18	P and I do not meet PICO
Gatt, D. and Lendner, I. and Ben-Shimol, S. Catheter-obtained, Enterococcus and Proteus positive urine cultures may represent mostly contamination or asymptomatic bacteriuria in infants <90 days. <i>Infectious Diseases</i> . 2021; 53 (5) :332-339	P does not meet PICO
Gehring C, Regeniter A, Rentsch K, Tschudin-Sutter S, Bassetti S, Egli A. Accuracy of urine flow cytometry and urine test strip in predicting relevant bacteriuria in different patient populations. <i>BMC Infect Dis</i> . 2021 Feb 25;21(1):209. doi: 10.1186/s12879-021-05893-3. PMID: 33632129; PMCID: PMC7908726.	P does not meet PICO
Gessoni, G. and Sacconi, G. and Valverde, S. and Manoni, F. and Caputo, M. Does flow cytometry have a role in preliminary differentiation between urinary tract infections sustained by gram positive and gram negative bacteria? An Italian polycentric study. <i>Clinica Chimica Acta</i> . 2015; 440 :152-156	I does not meet PICO
Gilboe HM, Reiakvam OM, Aasen L, Tjade T, Bjerner J, Ranheim TE, Gaustad P. Rapid diagnosis and reduced workload for urinary tract infection using flowcytometry combined with direct antibiotic susceptibility testing. <i>PLoS One</i> . 2021 Jul 6;16(7):e0254064. doi: 10.1371/journal.pone.0254064. PMID: 34228764; PMCID: PMC8259986.	P does not meet PICO
Grossmann, N. C. and Schuettfort, V. M. and Betschart, J. and Becker, A. S. and Hermanns, T. and	I does not meet PICO

Keller, E. X. and Fankhauser, C. D. and Kranzbühler, B. Risk factors for concomitant positive midstream urine culture in patients presenting with symptomatic ureterolithiasis. <i>Urolithiasis</i> . 2022; 50 (3) :293-302	
Gutiérrez-Fernández, J. and Lara, A. and Bautista, M. F. and de Dios Luna, J. and Polo, P. and Miranda, C. and Navarro, J. M. Performance of the Sysmex UF1000i system in screening for significant bacteriuria before quantitative culture of aerobic/facultative fast-growth bacteria in a reference hospital. <i>Journal of Applied Microbiology</i> . 2012; 113 (3) :609-614	Included in Shang (2013)
Han YQ, Zhang L, Wang JR, Xu SC, Hu ZD. Net benefit of routine urine parameters for urinary tract infection screening: a decision curve analysis. <i>Ann Transl Med</i> . 2020 May;8(9):601. doi: 10.21037/atm.2019.09.52. PMID: 32566627; PMCID: PMC7290540.	I and C do not meet PICO
Harris, M. and Fasolino, T. New and emerging technologies for the diagnosis of urinary tract infections. <i>Journal of Laboratory Medicine</i> . 2022; 46 (1) :3-15	Wrong publication type (narrative review)
Haugum K, Haugan MS, Skage J, Tetik M, Jakovljevic A, Nilsen HS, Afset JE. Use of Sysmex UF-5000 flow cytometry in rapid diagnosis of urinary tract infection and the importance of validating carryover rates against bacterial count cut-off. <i>J Med Microbiol</i> . 2021 Dec;70(12):001472. doi: 10.1099/jmm.0.001472. PMID: 34898416; PMCID: PMC8744275.	P does not meet PICO
He, H. and Wang, Z. and Zuo, L. and Zhang, L. and Liu, C. and Dai, C. and Shi, W. and Li, J. and Wang, R. and Yongjun, F. and Li, J. Establishment of the Risk Prediction Model for Significant Bacteriuria in Adult Patients with Automated Urine Analysis. <i>Urologia Internationalis</i> . 2021; 105 (9) :786-791	I and C do not meet PICO
Herráez, O. and Asencio, M. A. and Carranza, R. and Jarabo, M. M. and Huertas, M. and Redondo, O. and Arias-Arias, A. and Jiménez-Álvarez, S. and Solís, S. and Zamarrón, P. and Illescas, M. S. and Galán, M. A. Sysmex UF-1000i flow cytometer to screen urinary tract infections: the URISCAM multicentre study. <i>Letters in Applied Microbiology</i> . 2018; 66 (3) :175-181	P does not meet PICO
Herreros, M. L. and Tagarro, A. and García-Pose, A. and Sánchez, A. and Cañete, A. and Gili, P. Performing a urine dipstick test with a clean-catch urine sample is an accurate screening method for urinary tract infections in young infants. <i>Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics</i> . 2018; 107 (1) :145-150	P does not meet PICO
Hitzeman, Nathan and Greer, Dineen M. D. M. P. H. and Carpio, Erik Office-Based Urinalysis: A Comprehensive Review. <i>American family physician</i> . 2022; 106 (1) :27-35B	Wrong publication type (narrative review)

Holthaus, E. A. and Ferrando, C. A. and Jelovsek, J. E. and Barber, M. D. Reliability of Symptoms and Dipstick for Postoperative Catheter-Associated Urinary Tract Infections. <i>Female Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery</i> . 2021; 27 (6) :398-402	P does not meet PICO
Hsu, Y. L. and Chang, S. N. and Lin, C. C. and Lin, H. C. and Lai, H. C. and Kuo, C. C. and Hwang, K. P. and Chiang, H. Y. Clinical characteristics and prediction analysis of pediatric urinary tract infections caused by gram-positive bacteria. <i>Scientific reports</i> . 2021; 11 (1) :11010	P does not meet PICO
Íñigo, M. and Coello, A. and Fernández-Rivas, G. and Carrasco, M. and Marcó, C. and Fernández, A. and Casamajor, T. and Ausina, V. Evaluation of the SediMax automated microscopy sediment analyzer and the Sysmex UF-1000i flow cytometer as screening tools to rule out negative urinary tract infections. <i>Clinica Chimica Acta</i> . 2016; 456 :31-35	P does not meet PICO
Ippoliti, Roberto and Allievi, Isabella and Rocchetti, Andrea UF-5000 flow cytometer: A new technology to support microbiologists' interpretation of suspected urinary tract infections. <i>MicrobiologyOpen</i> . 2020; 9 (3) :e987	O does not meet PICO
Janes, Victoria A. and Matamoros, Sebastien and Munk, Patrick and Clausen, Philip T. L. C. and Koekkoek, Sylvie M. and Koster, Linda A. M. and Jakobs, Marja E. and de Wever, Bob and Visser, Caroline E. and Aarestrup, Frank M. and Lund, Ole and de Jong, Menno D. and Bossuyt, Patrick M. M. and Mende, Daniel R. and Schultsz, Constance Metagenomic Dsequencing for semi-quantitative pathogen detection from urine: a prospective, laboratory-based, proof-of-concept study. <i>The Lancet. Microbe</i> . 2022; 3 (8) :e588-e597	I does not meet PICO
Jiménez-Guerra, G. and Heras-Cañas, V. and Valera-Arcas, M. D. and Rodríguez-Grangér, J. and Navarro, J. M. and Gutiérrez-Fernández, J. Comparison between urine culture profile and morphology classification using fluorescence parameters of the Sysmex UF-1000i urine flow cytometer. <i>Journal of Applied Microbiology</i> . 2017; 122 (2) :473-480	P does not meet PICO
Jolkkonen, S. and Paattiniemi, E. L. and Kärpänoja, P. and Sarkkinen, H. Screening of urine samples by flow cytometry reduces the need for culture. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2010; 48 (9) :3117-3121	Included in Shang (2013)
Kanegaye, J. T. and Jacob, J. M. and Malicki, D. Automated urinalysis and urine dipstick in the emergency evaluation of young febrile children. <i>Pediatrics</i> . 2014; 134 (3) :523-529	P does not meet PICO

Kim, H. and Kim, H. R. and Kim, T. H. and Lee, M. K. Age-Specific Cutoffs of the Sysmex UF-1000i Automated Urine Analyzer for Rapid Screening of Urinary Tract Infections in Outpatients. <i>Annals of laboratory medicine</i> . 2019; 39 (3) :322-326	Wrong publication type (communication) and P does not meet PICO
Koken, T. and Aktepe, O. C. and Serteser, M. and Samli, M. and Kahraman, A. and Dogan, N. Determination of cut-off values for leucocytes and bacteria for urine flow cytometer (UF-100) in urinary tract infections. <i>International Urology and Nephrology</i> . 2002; 34 (2) :175-178	Included in Shang (2013)
Kolodziej LM, Kuil SD, de Jong MD, Schneeberger C. Resident-Related Factors Influencing Antibiotic Treatment Decisions for Urinary Tract Infections in Dutch Nursing Homes. <i>Antibiotics (Basel)</i> . 2022 Jan 21;11(2):140. doi: 10.3390/antibiotics11020140. PMID: 35203742; PMCID: PMC8868192.	I and C do not meet PICO
Krongvorakul, J. and Phundhusuwannakul, S. and Santanirand, P. and Kunakorn, M. A flow cytometric urine analyzer for bacteria and white blood cell counts plus urine dipstick test for rapid screening of bacterial urinary tract infection. <i>Asian Biomedicine</i> . 2012; 6 (4) :601-608	Included in Shang (2013)
Lee KS, Lim HJ, Kim K, Park YG, Yoo JW, Yong D. Rapid Bacterial Detection in Urine Using Laser Scattering and Deep Learning Analysis. <i>Microbiol Spectr</i> . 2022 Apr 27;10(2):e0176921. doi: 10.1128/spectrum.01769-21. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35234514; PMCID: PMC8941854.	I and C do not meet PICO
Lendner, Idan and Justman, Naphtali and Givon-Lavi, Noga and Maimon, Michal S. and Kestenbaum, Inbal and Ben-Shimol, Shalom Urine dipstick low sensitivity for UTI diagnosis in febrile infants *. <i>Infectious diseases (London, England)</i> . 2019; 51 (10) :764-771	P does not meet PICO
Lubell, T. R. and Barasch, J. M. and King, B. and Ochs, J. and Fan, W. and Duong, J. and Chitre, M. and Dayan, P. Urinary tract infections in children: Testing a novel, noninvasive, point-of-care diagnostic marker. <i>Academic Emergency Medicine</i> . 2022; 29 (3) :326-333	P does not meet PICO
Lunn, A. and Holden, S. and Boswell, T. and Watson, A. R. Automated microscopy, dipsticks and the diagnosis of urinary tract infection. <i>Archives of Disease in Childhood</i> . 2010; 95 (3) :193-197	Included in Shang (2013)
Ma, Yu-Cheng and Jian, Zhong-Yu and Li, Hong and Wang, Kun-Jie Preoperative urine nitrite versus urine culture for predicting postoperative fever following flexible ureteroscopic lithotripsy: a propensity score matching analysis. <i>World journal of urology</i> . 2021; 39 (3) :897-905	P does not meet PICO
Maduemem, Kene Ebuka and Rodriguez, Yurelis Diaz and Fraser, Brian How Sensitive are Dipstick Urinalysis	P does not meet PICO

and Microscopy in Making Diagnosis of Urinary Tract Infection in Children?. International journal of preventive medicine. 2019; 10 :62	
Malia, L. and Strumph, K. and Smith, S. and Brancato, J. and Johnson, S. T. and Chicaiza, H. Fast and Sensitive: Automated Point-of-Care Urine Dips. Pediatric Emergency Care. 2020; 36 (10) :486-488	P does not meet PICO
Manoni, F. and Fornasiero, L. and Ercolin, M. and Tinello, A. and Ferrian, M. and Hoffer, P. and Valverde, S. and Gessoni, G. Cutoff values for bacteria and leukocytes for urine flow cytometer Sysmex UF-1000i in urinary tract infections. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2009; 65 (2) :103-107	Included in Shang (2013)
Manoni, F. and Valverde, S. and Antico, F. and Giacomini, A. and Salvadego, M. and Gessoni, G. Measurement of urine leukocytes by a second generation flow cytometer; application in the diagnosis of acute urinary tract infections in adult patients. Rivista di Medicina di Laboratorio. 2001; 2 (3) :19-27	Included in Shang (2013)
Manoni, F. and Valverde, S. and Antico, F. and Salvadego, M. M. and Giacomini, A. and Gessoni, G. Field evaluation of a second-generation cytometer UF-100 in diagnosis of acute urinary tract infections in adult patients. Clinical Microbiology and Infection. 2002; 8 (10) :662-668	Included in Shang (2013)
Martín-Gutiérrez G, Martín-Pérez C, Toledo H, Sánchez-Cantalejo E, Lepe JA. FlowUTI: An interactive web-application for optimizing the use of flow cytometry as a screening tool in urinary tract infections. PLoS One. 2022 Nov 8;17(11):e0277340. doi: 10.1371/journal.pone.0277340. PMID: 36346782; PMCID: PMC9642874.	I and C do not meet PICO
Middelkoop, S. J. M. and van Pelt, L. J. and Kampinga, G. A. and ter Maaten, J. C. and Stegeman, C. A. Influence of gender on the performance of urine dipstick and automated urinalysis in the diagnosis of urinary tract infections at the emergency department. European Journal of Internal Medicine. 2021; 87 :44-50	C does not meet PICO
Middelkoop, S. J. M. and van Pelt, L. J. and Kampinga, G. A. and ter Maaten, J. C. and Stegeman, C. A. Routine tests and automated urinalysis in patients with suspected urinary tract infection at the ED. American Journal of Emergency Medicine. 2016; 34 (8) :1528-1534	C does not meet PICO
Müller M, Sägesser N, Keller PM, Arampatzis S, Steffens B, Ehrhard S, Leichtle AB. Urine Flow Cytometry Parameter Cannot Safely Predict Contamination of Urine-A Cohort Study of a Swiss	P does not meet PICO

Emergency Department Using Machine Learning Techniques. <i>Diagnostics</i> (Basel). 2022 Apr 16;12(4):1008. doi: 10.3390/diagnostics12041008. PMID: 35454055; PMCID: PMC9025120.	
Nadeem S, Badawy M, Oke OK, Filkins LM, Park JY, Hennes HM. Pyuria and Urine Concentration for Identifying Urinary Tract Infection in Young Children. <i>Pediatrics</i> . 2021 Feb;147(2):e2020014068. doi: 10.1542/peds.2020-014068. PMID: 33514634.	P does not meet PICO
Nakamura A, Kohno A, Noguchi N, Kawa K, Ohno Y, Komatsu M, Yamanishi H. Prediction of Uropathogens by Flow Cytometry and Dip-stick Test Results of Urine Through Multivariable Logistic Regression Analysis. <i>PLoS One</i> . 2020 Jan 7;15(1):e0227257. doi: 10.1371/journal.pone.0227257. PMID: 31910242; PMCID: PMC6946154.	I does not meet PICO
Naseem, M. and Tariq, A. and Saeed, S. and Ghuncha, M. R. and Jabeen, N. and Raza, M. The diagnostic accuracy of urine dipstick in early detection of uti in children keeping urine culture as a gold standard. <i>Medical Forum Monthly</i> . 2020; 31 (11) :12-15	P does not meet PICO
O'Leary, B. D. and Armstrong, F. M. and Byrne, S. and Talento, A. F. and O'Coighligh, S. The prevalence of positive urine dipstick testing and urine culture in the asymptomatic pregnant woman: A cross-sectional study. <i>European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology</i> . 2020; 253 :103-107	P does not meet PICO
Ohnishi, T. and Asada, N. and Furuichi, M. and Sekiguchi, S. and Awazu, M. and Hori, N. and Kamimaki, I. A novel screening method for pediatric urinary tract infection using ordinary diapers. <i>Scientific reports</i> . 2020; 10 (1) :19342	P does not meet PICO
Okada, H. and Sakai, Y. and Miyazaki, S. and Arakawa, S. and Hamaguchi, Y. and Kamidono, S. Detection of significant bacteriuria by automated urinalysis using flow cytometry. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2000; 38 (8) :2870-2872	Included in Shang (2013)
Ourani, M. and Honda, N. S. and MacDonald, W. and Roberts, J. Evaluation of evidence-based urinalysis reflex to culture criteria: Impact on reducing antimicrobial usage. <i>International Journal of Infectious Diseases</i> . 2021; 102 :40-44	I does not meet PICO
Paalanne N, Wikstedt L, Pokka T, Salo J, Uhari M, Renko M, Tapiainen T. Diaper-embedded urine test device for the screening of urinary tract infections in children: a cohort study. <i>BMC Pediatr</i> . 2020 Aug 11;20(1):378. doi: 10.1186/s12887-020-02277-5. PMID: 32781982; PMCID: PMC7419204.	P does not meet PICO
Penders, J. and Fiers, T. and Everaert, K. and Barth, J. and Dhondt, A. W. and Delanghe, J. R. Diagnostic performance of combined specific urinary proteins	C does not meet PICO

and urinary flow cytometry in urinary tract pathology. <i>Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i> . 2007; 45 (4) :499-504	
Pieretti, B. and Brunati, P. and Pini, B. and Colzani, C. and Congedo, P. and Rocchi, M. and Terramocci, R. Diagnosis of bacteriuria and leukocyturia by automated flow cytometry compared with urine culture. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 2010; 48 (11) :3990-3996	Included in Shang (2013)
Ramesh, S. and Sumana, B. S. Dipstick screening for urinary tract infection in adolescent school girls: Evaluation of self screening ability. <i>Journal of Clinical and Diagnostic Research</i> . 2019; 13 (12) :EC06-EC10	P does not meet PICO
Safdar, O. and Marouf, A. and Sait, R. and Bayazeed, L. and Silawi, R. and Mustafa, L. H. and Habiballah, A. and Maqboul, A. and Bawahab, N. and Habib, M. and Alsomali, A. Urine analysis sensitivity and specificity for paediatric urinary tract infections. <i>Australasian Medical Journal</i> . 2020; 13 (12) :330-337	P does not meet PICO
Saini, P. and Singh, V. A. and Shynu, P. Clinical evaluation of pyuria, bacteriuria and culture for diagnosis of urinary tract infection. <i>Indian Journal of Public Health Research and Development</i> . 2020; 11 (2) :828-833	full tekst not available
Schuh SK, Seidenberg R, Arampatzis S, Leichtle AB, Hautz WE, Exadaktylos AK, Schechter CB, Müller M. Diagnosis of Urinary Tract Infections by Urine Flow Cytometry: Adjusted Cut-Off Values in Different Clinical Presentations. <i>Dis Markers</i> . 2019 Mar 3;2019:5853486. doi: 10.1155/2019/5853486. PMID: 30944667; PMCID: PMC6421762.	I does not meet PICO
Shaikh, N. and Liu, H. and Kurs-Lasky, M. and Forster, C. S. Biomarkers for febrile urinary tract infection in children. <i>Pediatric Nephrology</i> . 2022; 37 (1) :171-177	P does not meet PICO
Shine, Y. K. and Young, J. K. and Sun, M. L. and Sang, H. H. and Hyung, H. K. and Han, C. S. and Lee, E. Y. Evaluation of the Sysmex UF-100 urine cell analyzer as a screening test to reduce the need for urine cultures for community-acquired urinary tract infection. <i>American Journal of Clinical Pathology</i> . 2007; 128 (6) :922-925	Included in Shang (2013)
Suresh, J. and Krishnamurthy, S. and Mandal, J. and Mondal, N. and Sivamurukan, P. Diagnostic Accuracy of Point-of-care Nitrite and Leukocyte Esterase Dipstick Test for the Screening of Pediatric Urinary Tract Infections. <i>Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia</i> . 2021; 32 (3) :703-710	P does not meet PICO
Szumlik M, Trzeźniewska-Ofiara Z, Mendrycka M, Woźniak-Kosek A. A novel approach to screening and	P does not meet PICO

managing the urinary tract infections suspected sample in the general human population. <i>Front Cell Infect Microbiol.</i> 2022 Aug 25;12:915288. doi: 10.3389/fcimb.2022.915288. PMID: 36093203; PMCID: PMC9455924.	
Van Der Zwet, W. C. and Hessels, J. and Canbolat, F. and Deckers, M. M. L. Evaluation of the Sysmex UF-1000i® urine flow cytometer in the diagnostic work-up of suspected urinary tract infection in a Dutch general hospital. <i>Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.</i> 2010; 48 (12) :1765-1771	Included in Shang (2013)
Wang, J. and Zhang, Y. and Xu, D. and Shao, W. and Lu, Y. Evaluation of the sysmex UF-1000i for the diagnosis of urinary tract infection. <i>American Journal of Clinical Pathology.</i> 2010; 133 (4) :577-582	Included in Shang (2013)
Waterfield, T. and Foster, S. and Platt, R. and Barrett, M. J. and Durnin, S. and Maney, J. A. and Roland, D. and McFetridge, L. and Mitchell, H. and Umana, E. and Lyttle, M. D. Diagnostic test accuracy of dipstick urinalysis for diagnosing urinary tract infection in febrile infants attending the emergency department. <i>Archives of Disease in Childhood.</i> 2022; 107 (12) :1095-1099	P does not meet PICO
Xie, R. and Li, X. and Li, G. and Fu, R. Diagnostic value of different urine tests for urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. <i>Translational Andrology and Urology.</i> 2022; 11 (3) :325-335	I does not meet PICO
Yang SS, Yang CC, Chen YS, Chang SJ. A performance comparison of the fully automated urine particle analyzer UF-5000 with UF-1000i and Gram staining in predicting bacterial growth patterns in women with uncomplicated urinary tract infections. <i>BMC Urol.</i> 2021 Feb 12;21(1):24. doi: 10.1186/s12894-021-00791-x. PMID: 33579236; PMCID: PMC7881468.	O does not meet PICO
Yavaş, D. P. and Arslansoyu Çamlar, S. and Soylu, A. and Kavukçu, S. Clinical predictive value of the urine leukocyte esterase test positivity in childhood. <i>Pediatrics International.</i> 2021; 63 (11) :1334-1338	P does not meet PICO

Bijlage 3 Literatuursamenvatting module 5 – Dipslide

Summary of literature

Description of studies

5 Scaparo (2002) conducted an observational study evaluating the performance of the
DipStreak device with two different medium formulations, CHROMagar and MacConkey
media in study A and UriSelect 3 and MacConkey media in study B, compared to the
conventional culture using a calibrated 0.01 ml loop to inoculate plates of cystine-lactose-
electrolyte deficient (CLED) agar, tryptic soy agar with 5% sheep blood, and UriSelect 3
10 medium. In study A, 2000 routine urine specimens from outpatients were used for
microbiological screening. In study B, 3000 routine urine specimens from both hospitalized
patients and outpatients were used for microbiological screening. Semiquantitative
assessments of bacterial growth obtained with the DipStreak device were performed by
following the manufacturer's reference chart. Clinically significant bacteriuria was defined as
15 follows: (i) a bacterial colony count of $\geq 10^5$ CFU/ml for one or two species of probable
pathogens (the possible presence of other isolates at low concentrations $\leq 10^4$ was ignored
and (ii) a colony count of 10^3 to 10^5 CFU/ml for one or two species of probable pathogens
from symptomatic patients and from patients with indwelling bladder catheters. Outcome
was sensitivity of the dipstreak compared to conventional culture as the gold standard.

20 Yagupsky (2000) conducted an observational study to evaluate the performance of a novel
dipslide device containing chromogenic agar for the diagnosis of UTI. Included were clean-
catch urine specimens obtained from hospitalized patients and outpatients were cultured by
the conventional method and the DipStreak technique. Conventional cultures were carried
25 out by streaking a 90 mm petri dish divided into halves and containing MacConkey and
trypticase soy agar with added 5% sheep blood a calibrated 0.01 ml disposable loop.
DipStreak cultures were performed using the Uriselect 3 blood agar configuration, following
the manufacturer's instructions. Organisms growing at a significant level on the plate were
also identified to the species level by conventional bacteriological methods and API strips In
30 the Uriselect 3 medium, presumptive identification of isolates was based on a color scheme
and a few simple supplemental tests. Outcome was the overall performance (sensitivity,
specificity, agreement and accuracy) of the dipstreak compared to conventional culture as
the gold standard.

35

Results

Diagnostic performance (sensitivity, specificity, PPV and NPV) for identification of microorganisms causing a urinary tract infection.

40 Yagupsky (2000) found that Uriselect 3 medium on the dipstreak device correctly identified
211/270 (78%) microorganism. The remaining 59/270 (21.9%) isolates remained
unidentified. There were no discrepancies reported. Sensitivity and Specificity for each
identified microorganism are shown in Table 1.

45 **Table 1. Results of identification of urine isolates by the Uriselect 3 medium (dipstreak) compared to conventional microbiological culture.**

Microorganism	Number (%) of isolates	Number (%) of isolates correctly identified	Number (%) of isolates not identified	Sensitivity (95% CI)
<i>Escherichia coli</i>	127 (47.0%)	110 (86.7%)	17 (13.5%)	86.6% (79.4% to 92.0%)

<i>Klebsiella/Enterobacter/Serratia/Citrobacter spp. group</i>	48 (17.8%)	44 (91.7%)	4 (8.3%)	91.7% (80.0% to 97.7%)
<i>Proteus spp.</i>	29 (10.7%)	28 (96.6%)	1 (3.4%)	96.6% (82.2% to 99.9%)
<i>Acinetobacter spp.</i>	16 (5.9%)	0 (0.0%)	16 (100.0%)	0.0% (0.0% to 20.6%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (3.3%)	0 (0.0%)	9 (100.0%)	0.0% (0.0% to 33.6%)
<i>Enterococcus spp.</i>	29 (10.7%)	29 (100.0%)	0 (0.0%)	100% (88.1% to 100.0%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5 (1.9%)	0 (0.0%)	5 (100.0%)	0.0% (0.0% to 52.2%)
<i>Staphylococcus aureus.</i>	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0.0% (0.0% to 84.2%)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0.0% (0.0% to 97.5%)
<i>Candida spp.</i>	4 (1.5%)	0 (0.0%)	3 (100.0%)	0.0% (0.0% to 70.8%)

Scaparo (2001) found that in study A, of the 574 clinically important strains detected, 502 gave concordant counts on the two chromogenic media, 68 gave discordant counts with a difference of $1 \leq$ logarithm, and 4 gave discordant counts with a difference of $2 \geq$ logarithms.

- 5 The DipStreak device (containing CHROMagar and MacConkey media) showed an overall sensitivity of 97% for the identification of *E. coli* (n=269), *P. mirabilis* (n=48), and *Enterococcus sp.* (n=95). For the presumptive identification of the *Klebsiella-Enterobacter-Serratia- Citrobacter* and indole-positive *Proteus- Morganella- Providencia* groups, the DipStreak device showed an overall sensitivity of 97.7%. No specificity, PPV or NPV was reported or could be calculated based on the reported study data.
- 10

In addition, Scaparo (2001) found that in study B, of the 810 strains detected, 730 gave concordant counts on the two chromogenic media, 74 gave discordant counts with a difference of $1 \leq$ logarithm, and 6 gave discordant counts with a difference of $2 \geq$ logarithms. The DipStreak device (containing UriSelect 3 and MacConkey media) showed an overall sensitivity of 88% for the direct identification of *E. coli* (n=420), *P. mirabilis* (n=54), and *Enterococcus sp.* (n=136). For the presumptive identification of the *Klebsiella-Enterobacter-Serratia-Citrobacter* and indole-positive *Proteus- Morganella- Providencia* groups the DipStreak device showed an overall sensitivity, 93.7%. No specificity, PPV or NPV was reported or could be calculated based on the reported study data.

15

20

Level of evidence of the literature

25 **Diagnostic performance (sensitivity, specificity, PPV and NPV) for identification of microorganisms causing a urinary tract infection.**

- The level of evidence regarding the outcome measure sensitivity for the dipslide was downgraded with one level because of heterogeneity (execution of studies, differences in reference method), two levels because of imprecision (low number of studies), risk of bias (unclear if reference without knowledge of the index test and vice versa and indirectness (no
- 30 uricult was send to a microbiological lab for further determination of pathogens). The level of evidence is graded as 'very low'. No evidence was found for the specificity, PPV en NPV of

the dipslide test send to a medical microbiological laboratory for identification of microorganisms causing a urinary tract infection in adults compared to conventional culture as reference test

5 **Conclusions**

Diagnostic performance (sensitivity, specificity, PPV and NPV) for identification of microorganisms causing a urinary tract infection.

Very Low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the sensitivity of the dipslide test send to a medical microbiological laboratory for identification of microorganisms causing a urinary tract infection in adults when compared to conventional culture as reference test.</p> <p><i>Source: Yagupsky, 2000, Scaparo, 2001</i></p>
-----------------------	---

No GRADE	<p>No evidence was found for the specificity, PPV en NPV of the dipslide test send to a medical microbiological laboratory for identification of microorganisms causing a urinary tract infection in adults compared to conventional culture as reference test.</p> <p><i>Sources: -</i></p>
-----------------	--

10

Evidence tables

Evidence table for diagnostic test accuracy studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Scaparo, 2022	<p><u>Type of study:</u> Observational study</p> <p><u>Setting and country:</u> Hospital, Italy</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> Papers lacks a statement regarding funding en conflicts of interest</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> In study A, 2,000 routine urine specimens were used for microbiological screening. No specific inclusion criteria were mentioned</p> <p>In study B, 3,000 routine urine specimens were used for microbiological Screening. No specific inclusion or exclusion criteria were mentioned</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p>	<p><u>Describe index test:</u> Study A: Dipstreak with CHROMagar and MacConkey media</p> <p>Study B: Disptreak with Uriselect 3 and MacConkey media</p> <p><u>Cut-off point(s):</u> CFU $\geq 10^5$</p>	<p><u>Describe reference test:</u> Conventional culture using cystine-lactose-electrolyte deficient (CLED) agar, tryptic soy agar with 5% sheep blood and a calibrated 0.01 ml disposable loop</p> <p><u>Cut-off point(s):</u> CFU $\geq 10^5$</p>	<p><u>Time between the index test and reference test:</u> No time difference</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N=200 (100%)</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Study A</u> sensitivity of 97% for the direct identification of E. coli (n=269), P. mirabilis (n=48), and Enterococcus sp. (n=95).</p> <p>Sensitivity of 97% for identification of the Klebsiella-Enterobacter-Serratia-Citrobacter and indole-positive Proteus-Morganella-Providencia groups.</p> <p><u>Study B:</u> sensitivity of 88% for the direct identification of E. coli (n=420), P. mirabilis (n=54), and Enterococcus sp. (n=136).</p> <p>Sensitivity of 93.7% for identification of the Klebsiella-Enterobacter-Serratia-</p>	The authors conclude that the DipStreak device with both medium formulations represents an attractive and excellent screening method for the reliable detection, counting, and presumptive identification of urinary tract pathogens.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		No exclusion criteria were mentioned N= A: 2000 B:3000 Prevalence: A: 26% B:24%				Citrobacter and indole-positive Proteus-Morganella- Providencia groups.	
Yagupsky, 2000	<u>Type of study:</u> Observational study <u>Setting and country:</u> Hospital, Israel <u>Funding and conflicts of interest:</u> Papers lacks a statement regarding funding en conflicts of interest	<u>Inclusion criteria:</u> <u>Exclusion criteria:</u> N=1070 Prevalence: 26%	<u>Describe index test:</u> Dipstreak <u>Cut-off point(s):</u> CFU $\geq 10^5$	<u>Describe reference test:</u> Conventional culture using MacConkey and trypticase soy agar with added 5% sheep blood and a calibrated 0.01 ml disposable loop <u>Cut-off point(s):</u>	<u>Time between the index test and reference test:</u> No time difference For how many participants were no complete outcome data available? N=200 (100%)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available) ⁴ : Sensitivity: 95.7% (270/282) Specificity 99.2% (509/513) PPV 97.7% (509/521) NPV 98.5% (270/274)	The authors conclude that that the DipStreak device coupled with the Uriselect 3 agar represents a convenient and accurate method for inoculation of urine specimens, quantitation of bacteria, diagnosis of significant bacteriuria, and presumptive identification of isolates.

Risk of bias assessment diagnostic accuracy studies (QUADAS II, 2011)

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Scaparo, 2001	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> No</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: HIGH</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
Yagupsky, 2000	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Anacleto FE, Resontoc LP, Padilla GH. Bedside diagnosis of outpatient childhood urinary tract infection using three-media dipslide culture test. <i>Pediatr Nephrol.</i> 2009 Aug;24(8):1539-43. doi: 10.1007/s00467-009-1217-7. Epub 2009 Jun 3. PMID: 19495802.	P does not meet PICO
Aspevall, O. and Forsum, U. and Kjerstadius, T. and Hallander, H. Evaluation of two methods for improving quality of diagnosis of bacteriuria by culture in primary healthcare. <i>Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.</i> 2000; 60 (5) :387-394	C does not meet PICO
Aspevall, O. and Kjerstadius, T. and Lindberg, L. and Hallander, H. Performance of Uricult Trio® assessed by a comparison method and external control panels in primary healthcare. <i>Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.</i> 2000; 60 (5) :381-386	O does not meet PICO
Bjelkarøy, W. I. and Sandberg, S. and Thue, G. and Digranes, A. and Høiby, E. A. and Lermark, G. and Melby, K. K. External quality assessment of urine dip-slides in primary care in Norway. <i>Tidsskrift for den Norske Lægeforening.</i> 2006; 126 (2) :149-152	Wrong language
Kolstrup, N. and Vold, C. and Melbye, H. Urine dipstick and dip-slide culture in determining asymptomatic bacteriuria in pregnant women. <i>Tidsskrift for den Norske Lægeforening.</i> 2003; 123 (15) :2027-2028	Wrong language
Lee, J. and Kim, E. J. and Lee, T. J. and Chang, J. K. and Cha, S. H. Evaluation of Uricult Trio test as a rapid screening of UTI in children with fever. <i>Korean Journal of Pediatric Infectious Diseases.</i> 2010; 17 (2) :74-82	Wrong language
Morandi, P. A. and Mauris, A. and Deom, A. and Rohner, P. External quality control results of urine dip-slide devices. <i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.</i> 2007; 57 (3) :235-241	C does not meet PICO
Nelissen-Arets, J. H. G. and Stobberingh, E. E. and Winkens, R. A. G. The dipslide in daily general practice. <i>Huisarts en Wetenschap.</i> 2002; 45 (2) :62-66	Wrong publication type
Palmqvist, E. and Aspevall, O. and Burman, E. and Nordin, G. and Svahn, A. and Forsum, U. Difficulties for primary health care staff in interpreting bacterial findings on a device for simplified urinary culture. <i>Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.</i> 2008; 68 (4) :312-316	O does not meet PICO
Thue, G. and Baerheim, A. and Bjelkarøy, W. I. and Digranes, A. Dip-slides for culturing urine in general practice. <i>Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række.</i> 2010; 130 (5) :483-486	Wrong language

Winkens R, Nelissen-Arets H, Stobberingh E. Validity of the urine dipslide under daily practice conditions. Fam Pract. 2003 Aug;20(4):410-2. doi: 10.1093/fampra/cm412. PMID: 12876111.

C does not meet PICO

Bijlage 4 – Implementatieplan

Inleiding

5 Dit implementatieplan is opgesteld om de implementatie van de aanbevelingen in de richtlijnmodules technische uitwerking urinekweken te borgen. Voor het opstellen van dit plan heeft de werkgroep per ontwikkelde module beoordeeld wat eventueel bevorderende en belemmerende factoren zijn voor het naleven van de aanbevelingen en wat eventueel nodig is om de aanbevelingen in Nederland te implementeren.

10 Werkwijze

De werkgroep heeft per aanbeveling binnen de modules geïnventariseerd:

- wat een realistische termijn voor implementatie is;
- de verwachte effect van implementatie op de zorgkosten;
- randvoorwaarden om de aanbeveling tijdig te implementeren;
- 15 • mogelijk barrières voor implementatie;
- te ondernemen acties voor (bevordering van) implementatie;
- verantwoordelijke partij voor de te ondernemen acties.

20 Voor iedere aanbevelingen is nagedacht over de hierboven genoemde punten. Echter, niet voor iedere aanbeveling leverde bovengenoemde inventarisatie bruikbare antwoorden op. Aangezien het merendeel van de aanbevelingen in deze richtlijn gebaseerd is op een beperkte bewijskracht, is een duidelijke uitspraak over het implementeren niet voor alle aanbevelingen mogelijk noch gewenst. Bovengenoemde inventarisatie is daarom beperkt tot die aanbevelingen waarvoor bovengenoemde analyse zinvol werd geacht.

25 Hieronder is een tabel (Tabel 1) opgenomen met alle modules met daarbij de bijhorende implementatietermijn, verwacht effect op kosten, mogelijke barrières voor implementatie, te ondernemen acties voor implementatie en verantwoordelijken voor de acties.

Tabel 1. Implementatieplan

Module	Tijdspad voor implementatie	Verwacht effect op de kosten	Mogelijke barrières voor implementatie¹	Te ondernemen acties voor implementatie²	Verantwoordelijke voor acties³
Afnamewijze	<1 jaar	Geen, betreft bestaand beleid	Geen	Geen specifieke acties	n.v.t.
Gebruik stabilisator	<1 jaar	Geen, betreft bestaand beleid	Geen	Geen specifieke acties	Professionals
Methode voorscreening	<1 jaar	Geen, dit betreft grotendeels bestaand beleid	Geen	Verspreiden richtlijn	Professionals
Uitwerken urinekweek	<1 jaar	Geen, dit betreft grotendeels bestaand beleid	Een mogelijke belemmering daarbij is dat de huidige standard operating procedures (SOPs) verschillen tussen laboratoria, en de uitwerking van de urinekweek daarnaast afhangt van de ervaring van de analist. Het ontwikkelen van meer uniforme SOPs aan de hand van onze aanbevelingen en scholing van analisten en arts-microbiologen over onze aanbevelingen kunnen hierbij helpen.	Verspreiden richtlijn	Professionals
Uitwerken uricult	<1 jaar	Geen, dit betreft grotendeels bestaand beleid	Geen, wel dient er rekening mee te worden gehouden dat	Verspreiden richtlijn	Professionals

			microbiologische laboratoria de dipslide, ingestuurd voor kweek en gevoeligheidsbepaling, kunnen weigeren en voor dit doel alleen de urine accepteren.		
Rapportage	<1 jaar	Geen, dit betreft grotendeels bestaand beleid. IT-systemen zullen doorgaans in staat zijn om op de voorgestelde wijze te rapporteren	IT-systemen aanpassen om op de voorgestelde wijze te rapporteren.	Verspreiden richtlijn	Professionals

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

5 ² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

10 ³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang. Echter, aangezien de richtlijn vaak enkel wordt geautoriseerd door de participerende wetenschappelijke verenigingen is het aan de wetenschappelijke verenigingen om deze problemen bij de andere partijen aan te kaarten

Termijn voor implementatie

Omdat de aanbevelingen in het algemeen nauw aansluiten bij de huidige klinische praktijk, voorziet de werkgroep nauwelijks belemmeringen voor implementatie. Als men ervan uitgaat dat alle betrokken zorgprofessionals vanaf autorisatie van deze richtlijn (voorzien begin 2024) binnen een jaar op de hoogte gesteld worden van deze richtlijn, is implementatie van de aanbevelingen vanaf een jaar later (medio 2025) realistisch en haalbaar.

Te ondernemen acties per partij

Hieronder wordt per partij toegelicht welke acties zij kunnen ondernemen om de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Alle direct betrokken wetenschappelijke verenigingen/beroepsorganisaties

- Bekend maken van de richtlijn onder de leden.
- Publiciteit voor de richtlijn door er over te vertellen op congressen.
- Ontwikkelen van gerichte bijscholing/trainingen om kennisoverdracht tussen medewerkers te faciliteren/stimuleren.
- Ontwikkelen en aanpassen van protocollen.

De lokale vakgroepen/individuele medisch professionals

- Het bespreken van de aanbevelingen in de multidisciplinaire teamoverleggen, vakgroepoverleggen en relevante lokale werkgroepen.
- Aanpassen lokale protocollen.
- Afstemmen en afspraken maken met andere betrokken disciplines om de toepassing van de aanbevelingen in de praktijk te borgen.

Het Kennisinstituut van Medisch Specialisten

- Toevoegen van de richtlijn aan richtlijndatabase.
- Het implementatieplan wordt in de bijlage opgenomen, zodat deze voor op een voor alle partijen goed te vinden is.
- De kennislacunes worden opgenomen in de bijlagen.

Indicatoren

Voor deze richtlijn zijn geen indicatoren ontwikkeld

Bijlage 5 – Kennislacunes

Inleiding

Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn technische uitwerking urinekweken is systematisch gezocht naar onderzoeksbevindingen die nuttig konden zijn voor het beantwoorden van de uitgangsvragen. Een deel (of een onderdeel) van de hiervoor opgestelde zoekvragen is met het resultaat van deze zoekacties te beantwoorden, een groot deel echter niet. Door gebruik te maken van de evidence-based methodiek (EBRO) is duidelijk geworden dat er nog kennislacunes bestaan. De werkgroep is van mening dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk. Om deze reden heeft de werkgroep per module aangegeven waar wetenschappelijke kennis beperkt is en dus op welke vlakken nader onderzoek gewenst is.

Module 1: afnamewijze

- Het is onbekend wat de toegevoegde waarde is van aanvullende maatregelen bij het afnemen van een urinekweek om contaminatie van het urinemonster door huidflora te voorkomen.
- Is bij kwetsbare oude vrouwen spontaan geloosde urine even betrouwbaar is als gewassen midstream?

Module 2 gebruik stabilisator

- Geen systematische search uitgevoerd

Module 3 methode voorscreening

- Wat is de toegevoegde waarde van het bepalen van het aantal leucocyten en/of plaveiselepitheelcellen bij een flowcytometrische bepaling ter beoordeling van de monsterkwaliteit?

Module 4 uitwerken urinekweek

- Welk kiemgetal of hoger op een infectie duidt op een infectie?

Module 5 uitwerken dipslide

- Wat is de diagnostische waarde van een dipslide die is ingezonden naar een microbiologisch laboratorium ten opzichte van een conventionele urinekweek voor het identificeren van de verwekker (en resistentiepatroon) van een urineweginfectie?

Module 6 rapportage

- Geen systematische search uitgevoerd.

Bijlage 6 – Verslag schriftelijke knelpuntenanalyse

Overzicht ontvangen reacties schriftelijke knelpuntenanalyse voor de richtlijnmodules technische uitwerking urinekweken.

Datum : 4 juli – 23 september 2022

Genodigde partijen: IGJ, NFU NHG, NVZ, PFNL, STZ, NAPA, ZiNL, ZKN, ZN, V&VN, Verenso, NIV, NVK, NVKC, NVKG, NVOG, NVU, NHG, NVN

Toelichting doel schriftelijk knelpuntenanalyse:

Het doel is om te inventariseren welke knelpunten en aandachtspunten men ervaart rondom de te ontwikkelen module onderwerpen. Bovengenoemde partijen zijn schriftelijk verzocht om knel-/aandachtspunten aan te dragen.

Vervolgprocedure

In dit verslag treft u het overzicht van de ontvangen input op de schriftelijke knelpunten analyse. Daar waar relevant heeft de werkgroep een korte reactie geformuleerd. Dit verslag zal met de genodigden worden gedeeld. De werkgroep zal alle besproken input verder bespreken en waar mogelijk verwerken in het raamwerk en richtlijn. Waar nodig wordt een prioritering gemaakt (voor de richtlijn is maar beperkt budget en tijd beschikbaar). Het raamwerk voor de richtlijn wordt vervolgens vastgesteld.

Als de conceptrichtlijn gereed is zal deze ter commentaar aan alle genodigden worden verstuurd, er is dan gelegenheid commentaar/suggesties te leveren. Dit commentaar wordt verwerkt in een voor autorisatie geschikte richtlijn.

Van de volgende partijen is een reactie ontvangen: ZiNL, NVZ, NVN, NVMM, NVKC, NVKG, NVU, V&VN, ZKN, NVOG, VIG

Knelpunten en/of aandachtspunten, welke nog niet zijn geadresseerd in het concept raamwerk:

Nummer	Organisatie	Knelpunt	Reactie
1	ZiNL	Een betrouwbare urinekweek is essentieel voor optimaal antibioticagebruik. Daarom is het goed dat aan meer standaardisatie wordt gewerkt. Omdat deze richtlijn echter vooral over de uitvoering gaat en hebben we vanuit Zorginstituut Nederland geen input voor knelpunten.	Dank voor uw reactie.
2	NVZ Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen	<ul style="list-style-type: none">• De richtlijn/kwaliteitsdocument dient organisatorisch, juridisch én financieel uitvoerbaar te zijn.o Voor de verschillende soorten organisaties voor medisch specialistische zorg: algemene, categorale en topklinische ziekenhuizen en voor revalidatie-instellingen. Zonder ingrijpende consequenties op deze gebieden.	Dank voor uw reactie

3	NVZ Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen	<p>o In de samenvatting van de richtlijn/kwaliteitsdocument dient het onderdeel organisatie van zorg terug te komen. Het is daarbij van belang om inzicht te geven in het verschil tussen de huidige en de nieuwe situatie. Met als doel de impact van de aanbevelingen op organisatorische, juridische en financiële aspecten te kunnen beoordelen.</p> <p>§ Een implementatieplan met inzicht in de financiële, juridische en organisatorische consequenties is noodzakelijk om de impact van de aanbevelingen te beoordelen.</p> <p>§ Bij eventuele consequenties en/of knelpunten op het gebied van implementatie en naleving van de richtlijn/kwaliteitsdocument dienen aspecten zoals kosten, veranderde inzet van FTE, IT zaken of anderszins concreet te worden uitgewerkt.</p>	<p>Dank voor uw reactie. Inzicht in de haalbaarheid en implementatie van de aanbeveling zal in iedere module worden meegenomen. De modules worden ondergebracht in de richtlijn Urineweginfecties bij volwassenen. Indien noodzakelijk zullen we afstemmen of aanpassingen aan de module organisatie van zorg noodzakelijk zijn. Bij eventuele consequenties op het gebied van implementatie of naleving van de richtlijn proberen wij aspecten zo goed en accuraat mogelijk te onderbouwen.</p>
---	---	---	--

4	<p>NVZ Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ook dient de governance-afspraken 2019 (FMS/NFU/NVZ) te worden nagegaan om te beoordelen in welke categorie van haalbaarheid voor de uitvoering van de richtlijn/kwaliteitsdocument in de praktijk valt: categorie 1 (geen impact), 2 (twijfel) of 3 (grote impact). Afhankelijk van de categorie dient eventueel een BIA te worden uitgevoerd. Met als doel dat alle soorten organisaties voor medisch specialistische zorg de richtlijn uiteindelijk kunnen uitvoeren in de praktijk, zodra daar toezicht op wordt gehouden. • Tevens dient de richtlijn/kwaliteitsdocument rekening te houden met het verminderen van regeldruk/administratieve lasten, met de evaluatie van de huidige zorg en eventuele aangrenzende richtlijnen/kwaliteitsdocumenten. <p>Wij worden dus graag betrokken bij het vervolg en verzoeken u daarbij -indien van toepassing- een overzicht te verstrekken van de verschillen tussen de huidige en de nieuwe situatie om de impact beter te kunnen inschatten.</p>	<p>De werkgroep is zich bewust van de governance-afspraken. Wij streven ernaar om het vastgestelde raamwerk opnieuw voor te leggen en hierin aan te geven of er aanbevelingen worden verwacht die leiden tot aanpassingen van het huidige beleid.</p> <p>We zullen de NVZ betrekken in de verder ontwikkeling van de richtlijn.</p>
---	--	--	---

5	NVMM	<p>Deze richtlijn is voor de NVMM leden van grote invloed op de dagelijks praktijk: Er is uitgebreid commentaar vanuit vele leden verstuurd; we beschikken als NVMM niet over een "Urine" commissie en als richtlijn commissie zijn we alleen gemandateerd om procedureel naar dergelijk zaken te kijken en kunnen dus niet een ordening in de aangegeven punten aanbreng ; ook beschikken hiervoor niet over voldoende tijd en middelen: Derhalve alle commentaar vanuit de leden in de knelpunt geplakt</p> <p>A. Zijn er volgens u knelpunten en/of aandachtspunten, welke nog niet zijn geadresseerd in het concept raamwerk? Denk hierbij ook aan aandachtspunten m.b.t. het patiëntenperspectief. U kunt maximaal 3 knelpunten/aandachtspunten benoemen. Graag kort en bondig beschrijven.</p> <p>Knelpunt/Aandachtspunt 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • De uropathogenen Proteus spp. en Pseudomonas spp. zijn inherent resistent voor de in de NHG en Verenso richtlijnen aanbevolen therapie van eerste keuze met nitrofurantoin. <p>Moet indien de uropathogenen Proteus spp. en Pseudomonas spp. worden gekweekt, ook in ondermaat, dit altijd op de kweekuitslag worden vermeld zodat evt. een alternatief voor het 1e keus middel uit de standaard kan worden gekozen?</p>	<p>De werkgroep zal deze punten meenemen bij het uitwerken van de beoogde modules.</p>
---	------	--	--

- De wijze waarop de urine is verkregen maakt waarschijnlijk ook uit voor hoe de kweek moet worden geïnterpreteerd. Bv: urine via CAD, via éénmalige katheterisatie, via blaaspunctie, urine uit urostoma.

De werkgroep zal deze punten meenemen bij het uitwerken van de beoogde modules.

- Wat te doen bij meerdere pathogenen in een urinekweek? Wanneer wel/niet uitwerken (bv obv aantal, kiemgetal, pathogeniciteit (bv enterokokken).

De werkgroep zal deze punten meenemen bij het uitwerken van de beoogde modules.

- Valt mogelijk onder punt 6 uit het raamwerk, maar ik wil het toch specifiek benoemen: incubatieduur bloedagar (ikv Actinotignum schaalii, gisten) In dit kader ook de rol van het direct Gram-preparaat als hulp bij het uitwerken van de kweken (bv bij Gram-positieve staven, langer incuberen; bij afwezigheid van leuco's meerdere soorten niet uitwerken)

De werkgroep zal de waarde van het grampreparaat meenemen bij het beschrijven van de methoden met betrekking tot voorscreening.

- Wellicht kan knelpunt 4 (Welk kiemgetal (en hoger) duidt op infectie?) uitgesplitst worden per subgroep, bv in de leeftijdsgroep 14-30jr duidt een lager kiemgetal wellicht op een infectie.

De werkgroep beoogt de richtlijn zo algemeen mogelijk op te stellen en geen onderscheid te maken tussen subgroepen. Daarnaast zal er veel nadruk worden gelegd op een goede afnamewijze en gedegen uitwerking van de urinekweek. De focus zal op volwassenen liggen met een verwijzing naar de [richtlijn](#) voor kinderen daar waar nodig.

- Op welke manier moet de populatie waar de kweek van afkomstig is, invloed hebben op uitwerking van de kweek? (bv bij niertransplantatie: kweek inzetten bij lagere drempel van voorscreening? Wel of niet meer uitwerken dan

De werkgroep beoogt de richtlijn zo algemeen mogelijk op te stellen en geen onderscheid te maken tussen subgroepen. Daarnaast zal er veel nadruk worden gelegd op een goede

reguliere urinekweek? En bij huisarts-kweken misschien juist hogere drempels hanteren?)

- Welke micro-organismen beschouwen we als uropathogenen en welke niet? Zijn er micro-organismen die je bijvoorbeeld alleen bij een hoog kiemgetal/ in een reinkweek/ bij leukocyturie uitwerkt (en dan dus impliciet aangeeft dat het hier om een verwekker gaat). Te denken valt aan gisten, hemolytische streptokokken tot zelfs enterokokken. Wat doe je met opeenvolgende kweken waarbij keer op keer hetzelfde in beginsel apathogene micro-organisme gekweekt wordt?

- Aanvulling op knelpunt 6:

- Welke bacteriën zijn (in de meeste gevallen) uropathogeen en dienen aanwezig boven bepaalde cut-off gerapporteerd te worden met antibiogram? En indien een urinekweek meerdere uropathogenen bevat, dienen deze dan allen uitgewerkt te worden?

- Welke bacteriën zijn (in de meeste gevallen) apathogeen en dienen niet gerapporteerd te worden met antibiogram? Bijvoorbeeld conform: Aspevall O, Hallander H, Gant V, Kouri T. European guidelines for urinalysis: a collaborative document produced by European clinical microbiologists and clinical chemists under ECLM in collaboration with ESCMID. Clin Microbiol Infect. 2001 Apr;7(4):173-8. doi: 10.1046/j.1198-743x.2001.00237.x. PMID: 11422238.

- Wanneer wordt een urine als gecontamineerd beschouwd?

afnamewijze, transport, bewaarcondities en gedegen uitwerking van de urinekweek.

Het streven is om de richtlijn specifiek op uropathogenen toe te spitsen en de technische uitwerking van urinekweken zo algemeen mogelijk te beschrijven. Wel zal er waar nodig een kanttekening worden toegevoegd dat ook niet-uropathogenen tot een urineweginfectie kunnen leiden.

De werkgroep zal deze punten meenemen bij het uitwerken van de beoogde modules.

De werkgroep zal deze punten meenemen bij het uitwerken van de beoogde modules.

De werkgroep zal deze punten meenemen bij het uitwerken van de beoogde modules.

- Bij mogelijke onderwerpen ontbreekt interpretatie kweek anders bij urine afkomstig neoblaas en interpretatie kweek catheter in situ, suprapubisch en nefrodrein. Maken alleen een behoorlijk deel uit van ziekenhuiskweken. De werkgroep zal deze punten meenemen bij het uitwerken van de beoogde modules.
- Volume van kweken (1 vs 10 vs 30 ul) en soorten plaat. Laboratoria die huisarts populatie bedienen gebruiken vaak chromogene De werkgroep zal deze punten meenemen bij het uitwerken van de beoogde modules.

6	NVMM	<p>Knelpunt/Aandachtspunt 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Urinesticks worden gebruikt om een urineweginfectie aan te tonen cq. uit te sluiten op basis de afwezigheid van nitriet en of leucocyten. Bij een basische pH van > 8 gaat het grootste deel van de antibacteriële activiteit van het eerste keus middel in de richtlijnen voor de 1e lijn en specialisten ouderengeneeskunde, nitrofurantoinen verloren ondanks in vitro vastgestelde gevoeligheid van de verwekker. Wordt in de richtlijn aandacht besteed aan het gebruik van de te hoge pH om het 1e keus middel uit de richtlijnen bij ongecompliceerde urineweginfectie onder deze sterk basische omstandigheden te vermijden? • De leeftijd van de patiënt maakt waarschijnlijk uit voor de interpretatie. M.n. heel jonge kinderen verschillen van wat oudere kinderen/volwassenen en ouderen. Serieuze UWI bij een jong kind kan al aan de orde zijn bij relatief weinig leuco's in de urine en geringe groei van E. coli. • Verschil in uitwerken van urinekweken (kiemgetal, meerdere soorten) tussen midstream vs niet-midstream urines (bv NSK, eenmalige catheterisatie, suprapub, Bricker) • Aanvulling van 3 uit het raamwerk: Is de uricult kwalitatief gelijk aan de conventionele urinekweek en zo niet was is de rol dan wel van de uricult? Voorscreening, zoals het nu in de NHG richtlijn staat naast het sediment? 	<p>Het gebruik van urinesticks wordt meegenomen in de beschrijving van methoden voor voorscreening. De werkgroep doet echter geen uitspraak over het gebruik van urinesticks met betrekking tot behandeling. Voor behandeling van urineweginfecties wordt verwezen naar de SWAB richtlijn.</p> <p>De werkgroep beoogt de richtlijn zo algemeen mogelijk op te stellen en geen onderscheid te maken tussen subgroepen. Daarnaast zal er veel nadruk worden gelegd op een goede afnamewijze en gedegen uitwerking van de urinekweek. De focus zal op volwassenen liggen met een verwijzing naar de richtlijn voor kinderen daar waar nodig.</p> <p>De werkgroep zal deze punten meenemen bij het uitwerken van de beoogde modules.</p> <p>De werkgroep zal deze punten meenemen bij het uitwerken van de beoogde modules.</p>
---	------	---	---

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Hetzelfde geldt dan voor knelpunt 6 (Op welke wijze dienen urinekweken, inclusief gevoeligheidsbepaling, te worden uitgewerkt?). In bepaalde subgroepen dient de urinekweek bij een lager kiemgetal te worden uitgewerkt. Dit misschien opnemen in de vraag? | <p>De werkgroep zal deze punten meenemen bij het uitwerken van de beoogde modules.</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Plaatsbepaling grampreparaat (bij ons wil de urologie geen grammen, vindt men geen toegevoegde waarde hebben). | <p>De werkgroep zal deze punten meenemen bij het uitwerken van de beoogde modules.</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Hoe ga je om met GBS en urine bij dames in de leeftijd dat ze zwanger kunnen zijn? | <p>De werkgroep zal deze punten meenemen bij het uitwerken van de beoogde modules.</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Aanvulling op knelpunt 4: Welk kiemgetal (en hoger) duidt op infectie bij mannen versus vrouwen en bij kinderen versus volwassenen? | <p>De werkgroep beoogt de richtlijn zo algemeen mogelijk te beschrijven en door o.a. het beschrijven van goede afnamewijze en gedegen uitwerking van de urinekweek. De focus zal op volwassenen liggen met een verwijzing naar de richtlijn voor kinderen daar waar nodig.</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Betekenis lactobacillen in “urine” bij oudere vrouwen. Wordt veelvuldig gevonden! | <p>De werkgroep zal deze punten meenemen bij het uitwerken van de beoogde modules.</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • In hoeverre gram ook bepalend voor wijze van kweken: vb Actinotegnum soms lastig te kweken. Kan gram voorscreening ook bepalen duur van kweken: 1 vs 2 dagen? Vb: positief gram verdacht voor Actinotignum , | <p>De waarde van het grampreparaat wordt meegenomen in de module met betrekking tot voorscreening.</p> |

maar negatieve kweek > evt bijzondere verwekker > langer incuberen, of onder andere condities?

- Wanneer is welke screening geïndiceerd? (bv bij HA geen microscopie of flow aanwezig, maar soms wel dipstick of uricult)

Knelpunt/aandachtspunt 3:

- Welke soorten bacteriën zijn serieus uropathogeen en welke zijn dat nooit. Daartussen in zit een range van meer of minder uropathogene bacteriën. Waarschijnlijk is bepaalde flora zelfs beschermend tegen UWI en kan dus ook in de blaas sprake zijn van kolonisatieresistentie. Dat verklaart waarom bij sommige mensen juist een blaasontsteking ontstaat nadat ze voor bv. een luchtweginfectie met augmentin zijn behandeld. Voor de aanvragers van diagnostiek is een gekweekte en verder uitgewerkte bacterie uit urine vaak genoeg reden deze als de bewijs en oorzaak van UWI te zien en deze met antibiotica te bestrijden. Ook als de oorzaak in feite geen infectie, een virusinfectie of infectie elders was. Omdat bij sommige mensen de urinekweken (bijna) altijd positief zijn wordt een ooit verkeerde diagnose door arts en patiënt met iedere nieuwe kweek toch weer “bevestigd”. Dit leidt tot veel overbodig antibiotica gebruik. Bij urine waaruit zowel een E. coli als Enterococcus uitgewerkt zijn (combinaties met enterokokken komen veel voor) kan het heel goed zijn dat alleen de E. coli verantwoordelijk is voor ontsteking. Sommige soorten gekweekt uit urine leiden nooit (of heel zelden) tot urosepsis. Hoewel het grampreparaat erg beïnvloed wordt door de

De werkgroep zal deze punten meenemen bij het uitwerken van de module met betrekking tot voorscreening.

De werkgroep zal deze punten meenemen bij het uitwerken van de beoogde modules.

geconcentreerdheid van urine en hoeveel de patiënt drinkt zien wij toch een relatie tussen het aantal leucocyten in grampreparaat en de gekweekte bacteriesoort(en). Sommige soorten (Proteus) leiden mogelijk meer tot kristal- en steenvorming en de last daarvan, dan tot infectie.

7	NVMM	<p>Idealiter zouden bij elke urinekweek parameters gemeten moeten worden die de mate van infectie weergeven (rekening houdend met leeftijd). Daarna zou van gekweekte bacteriën de mate van uropathogeniciteit moet worden vermeld. Daarmee lijkt dat voor de beste diagnostiek van cystitis er samenwerking moet komen tussen klinisch chemische en microbiologische technieken.</p> <p>In een enkele patiënt (relatief zeldzaam) blijken urines met duidelijke kenmerken van infectie herhaaldelijk negatief gekweekt te zijn omdat de infectie veroorzaakt werd door een langzaam groeiende gram positieve staaf (bv <i>Corynebacterium urealyticum</i>, <i>Actinomyces</i> spp, etc). In deze gevallen kan goede samenwerking tussen de uroloog, klinische chemie en het laboratorium ertoe bijdragen dat er beter gezocht wordt naar deze moeilijk kweekbare bacteriën bij toch heel relevante infectie.</p>	<p>De werkgroep zal deze punten meenemen bij het uitwerken van de beoogde modules.</p>
		<ul style="list-style-type: none"> • Hoe dienen urinemonsters te worden geënt? Wanneer 1 en wanneer 10 microliter? 	<p>De werkgroep zal deze punten meenemen bij het uitwerken van de beoogde modules.</p>
		<ul style="list-style-type: none"> • Wijze van uitwerken en rapportage van niet-echt-uropathogenen (is mogelijk onderdeel van punt 7 uit het raamwerk). Laboratoria gaan nu nog totaal verschillend om met wel of niet rapporteren van bijvoorbeeld CNS etc. 	<p>De werkgroep zal deze punten meenemen bij het uitwerken van de beoogde modules.</p>
		<ul style="list-style-type: none"> • Hoe werk je het beste uit en rapporteer je vervolgens de uitslag van een catheter urine? 	<p>De werkgroep zal deze punten meenemen bij het uitwerken van de beoogde modules.</p>
		<ul style="list-style-type: none"> • Aanvulling op knelpunt 1: - Na hoeveel tijd op kamertemperatuur en gekoeld is een urinemonster onbetrouwbaar voor urinekweek? 	<p>De werkgroep zal deze punten meenemen bij het uitwerken van de beoogde modules.</p>

- Wat is de waarde van het gram-preparaat bij urine onderzoek voor urineweginfectie?

- Betekenis Coagulase negatieve staphylokokken anders dan saprophyticus. Wordt ook veelvuldig gevonden!

- Mij is niet geheel duidelijk of ook patiëntpopulatie (vb man vs vrouw, eerste lijn vs academisch) wordt meegenomen bij onderdeel uitwerken. Daarnaast hoe om te gaan met meerdere soorten uit de kweek: hoe rapporteren en wat wel/niet uitwerken en is dit afhankelijk van de patiënten populatie en wijze van afname

- Wanneer is een kweek geïndiceerd bij een negatieve voorscreening?

De werkgroep zal deze punten meenemen bij het uitwerken van de beoogde modules.

De werkgroep zal deze punten meenemen bij het uitwerken van de beoogde modules.

De werkgroep beoogt de richtlijn zo algemeen mogelijk te beschrijven en door o.a. het beschrijven juiste van goede afnamewijze en gedegen uitwerking van de urinekweek. De focus zal op volwassenen liggen waarbij er geen onderscheid zal worden gemaakt tussen verschillende populaties.

De werkgroep zal deze punten meenemen bij het uitwerken van de beoogde modules.

8	NVKG	Patiënten met cognitieve stoornissen het zelf zorgvuldig kunnen afnemen van een urine kweek moeilijker kan zijn	De werkgroep zal dit punt meenemen in de bij het schrijven van de overwegingen.
9	NVKG	Hoe kan men het beste kweken bij mensen die incontinent zijn	De werkgroep zal dit punt meenemen in het uitwerken van de beoogde modules.
10	V&VN	Binnen welke tijd na afname dient het urine monster (idealiter) in het laboratorium te zijn. Hoe kan het monster het beste bewaard worden indien niet direct naar het laboratorium vervoerd kan worden?	De richtlijn urineweginfecties voor volwassenen beschrijft momenteel hoe een urine moet worden bewaard en binnen welke termijn een urinekweek moet worden ingezet. Zie richtlijn . Indien er van deze termijn wordt afgeweken zal dit in de betreffende modules worden onderbouwd.
11	V&VN	Knelpunt/aandachtspunt 5: Waaraan dient het potje waarin urine vervoerd wordt te voldoen? (steriel/niet steriel) Waaraan dient het opvang materiaal te voldoen voor verzamelen van urine voordat dit in het opvang potje wordt gebracht?	De werkgroep zal deze punt meenemen bij het beschrijven van de betreffende modules.
12	V&VN	Knelpunt/aandachtspunt 6: Hoe dienen verschillen tussen laboratoria/methode van bepaling geïnterpreteerd te worden Knelpunt/aandachtspunt 7: Hoe dienen uitslagen geïnterpreteerd te worden?	De werkgroep beoogt de technische uitwerking van urinekweken juist te standaardiseren waardoor praktijkvariatie en verschillen tussen laboratoria zouden moeten worden voorkomen. De richtlijn beoogt te beschrijven welk kiemgetal en hoger op een infectie duidt en op welke wijze deze uitslagen van urinekweken inclusief

			gevoeligheidsbepaling moeten worden gerapporteerd.
13	NVOG	Graag specifiek aandacht voor de manier van uitwerken en rapporteren bij zwangere vrouwen. Dit onder andere in het kader van het rapporteren van GBS-urie die ook bij lagere kiemgetallen relevant zijn gezien de daaropvolgende consequenties rondom de bevalling.	De werkgroep zal deze punten meenemen bij het uitwerken van de beoogde modules.
14	NVOG	Punt 2 (welke methode van voorscreening hoge negatief voorspellende waarde) kan niet los worden gezien van punt 4 (welk kiemgetal duidt op een infectie). Om te bekijken welke methode een hoge negatief voorspellende waarde heeft zal je dit moeten afzetten tegen een gouden standaard wat momenteel de kweek is. De hoogte van de negatief voorspellende waarde van bijvoorbeeld nitriettest is afhankelijk van welk kiemgetal je gebruikt in je gouden standaard. Je zult dus eerst punt 4 moeten bepalen voordat je punt 2 kunt bepalen.	De werkgroep is zich bewust dat beiden niet los van elkaar kunnen worden gezien en beoogt inderdaad om de negatief voorspellende waarde te bepalen door deze af te zetten tegen de kweek.
15	NVOG	Aanvulling punt 3 en 5: Er is ook behoefte aan standaardisatie over hoe om te gaan met het inzetten van kweken en uricults in weekend en feestdagen (e.g. hoe lang in een koelkast, uricults versturen via de post vanuit een locatie met geen directe toegang tot een microbiologie lab etc)	De richtlijn urineweginfecties voor volwassen beschrijft momenteel hoe een urine moet worden bewaard en binnen welke termijn een urinekweek moet worden ingezet. Zie richtlijn . Indien er van deze termijn wordt afgeweken zal dit in de betreffende modules worden onderbouwd.
16	NVU	kweekaanvraag door clinicus zien te verbeteren en standaardiseren (mbt afname methode, afname tijd, blaas/pouch/neoblaas urine, in situ katheters/stents ja/nee, onderhoudAB ja/nee en zo ja, welke, evt vaststellen	De werkgroep beoogt randvoorwaarden te beschrijven waar een goede aanvraag aan dient te voldoen door inzicht te

		lowcount bacterurie). Dat standaardiseren zou goed moeten kunnen in dit tijdperk van elektronische dossiers en aanvragen. Deze gegevens geven toch extra informatie zodat de interpretatie van de uitkomst patient-specifiek verbeterd kan worden.	geven hoe deze factoren bijdragen aan de uitwerking van een urinekweek.
17	NVU	Op welke wijze urinemonsters moeten worden afgenomen, en welke houdbaarheid er is bij kamertemperatuur danwel bij koelkasttemperatuur, is zeker een aandachtspunt voor dit specifieke kwaliteitsverbeteringsproject.	De richtlijn urineweginfecties voor volwassenen beschrijft momenteel hoe een urine moet worden bewaard en binnen welke termijn een urinekweek moet worden ingezet. Zie richtlijn . Indien er van deze termijn wordt afgeweken zal dit in de betreffende modules worden onderbouwd. De wijze van afname zullen in de beoogde modules worden beschreven

Uitgangsvragen in het raamwerk waar u zich niet in kan vinden:

Nummer	Organisatie	Knelpunt	Reactie
1	NVMM	Vraag 1 zou uitgebreid kunnen worden met de vraag wanneer kweek van te oude urine niet meer zinvol is. Een probleem bij het afwijzen van urine voor kweek is dat sommige urines die dan weggegooid worden een reinkweek E. coli blijken te bevatten. Ook hier ligt het helaas dus genuanceerder dan we liefst zouden willen. Veel urines die op dag 0 al van slechte kwaliteit zijn worden wel uitgewerkt.	<p>De richtlijn urineweginfecties voor volwassenen beschrijft momenteel hoe een urine moet worden bewaard en binnen welke termijn een urinekweek moet worden ingezet. Zie richtlijn. Indien er van deze termijn wordt afgeweken zal dit in de betreffende modules worden onderbouwd.</p> <p>De werkgroep beoogt te beschrijven hoe urines moeten worden afgenomen om een juiste interpretatie van de kweek mogelijk te maken.</p>
2	NVMM	Bij punt 2 dient uricult te worden toegevoegd. Het staat nu immers in de NHG richtlijn als optie naast het sediment als voorscreening als nitriet negatief is.	<p>De werkgroep beoogt geen uitspraak te doen over de rol van voorscreening m.b.v. uricult in de huisartsenpraktijk. De werkgroep beoogt de meerwaarde van een uricult te bepalen indien wordt ingestuurd voor verder uitwerking t.o.v. een conventionele urinekweek.</p>

3	NVMM	Vraag 3 is een vreemd geformuleerd knelpunt: Natuurlijk is de uricult kwalitatief niet gelijk aan een goede conventionele urinekweek? De vraag zou moeten zijn: In welke gevallen en onder welke voorwaarden heeft de uricult meerwaarde boven een conventionele urinekweek. Het antwoord hangt af van de kwaliteit van beoordeling van de uricult (die niet altijd optimaal is) en de wijze waarop de urinekweek in het lab wordt uitgevoerd.	De interpretatie van knelpunt 3 zal worden aangepast bij het uitwerken van de betreffende module.
---	------	--	---

Top 3 knelpunten en/of concept uitgangsvragen met hoogste prioriteit hebben:

Wijze van afname, welk kiemgetal op een infectie duidt, en methode voorscreening worden door de partijen met hoogste prioriteit aangemerkt.

5 Factoren van invloed op implementatie:

Nummer	Organisatie	Factor
1	Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)	Voorscreening vindt wel eens plaats door klinisch chemische laboratoria. Dit vereist mogelijk samenwerking tussen verschillende laboratoria.
2	NVMM	Bereidheid van laboratoria om huidige werkwijze aan te passen hangt o.a. af van - Eenvoud (zorgen dat er niet te veel uitzonderingen, overwegingen etc. gemaakt hoeven te worden) - Mate van onderbouwing van de antwoorden op de uitgangsvragen
3	NVMM	andere externe factoren: - de populatie. Regionale laboratoria met vooral huisartsendiagnostiek zullen mogelijk andere behoeften hebben dan universitaire laboratoria die diagnostiek inzetten bij immuungecompromitteerde patiënten. - Prijsafspraken met de aanvrager: als het direct Gram-preparaat meerwaarde heeft voor het uitwerken van de kweek, maar voor de aanvrager niet.
4	V&VN	interpretatie van de verschillende bepalingsmethode tussen verschillende laboratoria
5	NVOG	Het bereiken van zowel de intramurale als de extramurale zorg
6	NVOG	Lokale verschillen in opzet van laboratoria waardoor bepaalde factoren praktisch niet gemakkelijk kunnen worden geïmplementeerd
7	NVU	is er voldoende evidence voor de vragen mbt de gestelde knelpunten?

Overige suggesties:

Nummer	Organisatie	Opmerking
1	Nierpatiënten Vereniging Nederland	Bij bovenstaande opmerking wil ik toevoegen dat we ook hebben meegewerkt aan de richtlijn Eenduidige en accurate laboratoriumdiagnostiek bij hematurie. Een goede afstemming tussen deze richtlijnen is noodzakelijk. Ook wat betreft het opstellen van de bijbehorende patiëntinformatie. Wij hebben van mw. Luimstra, onze contactpersoon voor deze richtlijn bij hematurie en werkzaam bij het Meander ziekenhuis, dat de patiëntinformatie van beide richtlijnen inderdaad gezamenlijk opgesteld gaat worden. Maar over patiëntinformatie zie ik nog niets terugkomen in het huidige raamwerk.
2	Nierpatiënten Vereniging Nederland	In het raamwerk staan wij verder al genoemd als werkgroep lid. Wij zouden echter graag willen meewerken als klankbordgroep lid. De ervaring is dat we tijdens de lopende werkgroep vergaderingen weinig inbreng hebben omdat veel uitgangsvragen te technisch zijn. Wel zouden we bij aanvang willen meewerken aan een goede uitwerking van de uitgangsvragen van met name uitgangsvraag 5 en 7 en ook de uitwerking daarvan zouden we graag in een vroege fase bij betrokken zijn. Daarom onze voorkeur als klankbordgroep lid
3	V&VN	Bij de implementatie ook patiënten/cliënten meenemen in de zin van instructie in zelfstandig afnemen, transporteren van de urine kweek.
4	V&VN	Zorgprofessionals bij implementatie betrekken in alle knelpunten, zodat afname en interpretatie zo betrouwbaar mogelijk zijn en zo goed mogelijke behandeling in gezet kan worden.
5	ZKN	Dit is geen zorg die in klinieken wordt geleverd, om die reden zullen wij dan ook geen gebruik maken van de mogelijkheid tot commentaar
6	Verenso	Dank voor de uitnodiging. Verenso zal niet deelnemen aan deze werkgroep, omdat het onvoldoende aansluit bij de dagelijkse praktijk van de specialist ouderengeneeskunde. Ik hoop op jullie begrip. Heel veel succes bij dit richtlijntraject.
7	NVOG	Specifieke aandacht voor de zwangere vrouw gezien de impact die urineweginfecties kunnen hebben op de zwangerschap.
8	VIG	Vanuit de leden van de Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen zijn geen aandachtspunten c.q. knelpunten aangedragen.