

# Diagnostik af ukompliceret nedre UVI i almen praksis!

## Forskningsopgave i Almen Medicin

Aarhus Universitet  
Januar 2013

Af  
Læge Maja Løvgreen  
Læge Kasper Hyldgaard Poulsen  
Læge Thomas Hjertholm

Vejleder  
Læge, phd. Tomas Holm

## Indholdsfortegnelse:

Formål.....	Side 3
Baggrund.....	Side 3
Metode.....	Side 6
Resultater.....	Side 7
Diskussion.....	Side 9
Konklusion.....	Side 11
Perspektivering.....	Side 11
Bilag 1: Algoritme.....	Side 13
Bilag 2 Spørgeskema.....	Side 14
Tabel 1: Spørgeskema resultater.....	Side 16
Resultatskema.....	Side 17
Litteraturliste.....	Side 24

## Formål:

Belyse følgende hypotese: Der er stor variation i udredning af ukompliceret urinvejsinfektion (UVI) i almen praksis.

Vi har derfor lavet en kort spørgeskemaundersøgelse i 19 lægehuse for at beskrive variationen.

Vi finder det forunderligt, at der ikke findes en entydig reproducerbar algoritme, som alle følger og vil derfor med et litteraturstudie forsøge at efterprøve validiteten af de diagnostiske tests, der ligger til grund for algoritmerne.

## Baggrund:

### Introduktion:

Akut urinvejsinfektion er en af de mest almindelige bakterielle infektioner hos kvinder. Mindst 50% af alle kvinder oplever dette i løbet af deres liv.<sup>1</sup> 3,5% af alle kontakter i almen praksis drejer sig om UVI<sup>2</sup> og dermed er der tale om en væsentlig udgiftspost i det danske sundhedsvæsen og en hyppig årsag til ubehag for den enkelte patient.

### Definitioner:

En ukompliceret nedre urinvejsinfektion er defineret, som en overfladisk bakteriel infektion i urinblærens og urethras slimhinde under syv dages varighed hos ikke gravide kvinder i den fertile alder.

En kompliceret urinvejsinfektion ses per definition altid hos børn, mænd, gravide, immunsupprimerede og hos postmenopausale kvinder hvor der er komplicerende forhold i eller udenfor urinvejene, som kan påvirke forløbet i en mere alvorlig eller langvarig retning. Definition på recidiverende urinvejsinfektioner: Tre eller flere UVI'er i løbet af et år.

Recidiverende ukomplicerede UVI'er kan betragtes som hyppige enkeltstående UVI'er.<sup>3</sup>

### Ætiologi:

Ascenderende infektion, hvor uropatogene bakterier fra patientens egen tarm koloniserer periurethralt og bevæger sig til blære og evt. nyrebækken.

### Patogene mikroorganismer/primære patogener:

Enterobacteriaceae/Escherichia coli (E.coli)

Pseudomonas aeruginosa

Staphylococcus aureus

Staphylococcus saprophyticus

Hæmolytiske streptokokker gr. A, B, C og G

Enterococcus species

Aerococcus sp.

Streptococcus pneumoniae

Haemophilus influenzae.

### Lejlighedsvis patogener/mikroorganismer/sekundære patogener:

Acinetobacter sp.

Pseudomonas species

Koagulase negative stafylokokker

Gærceller.

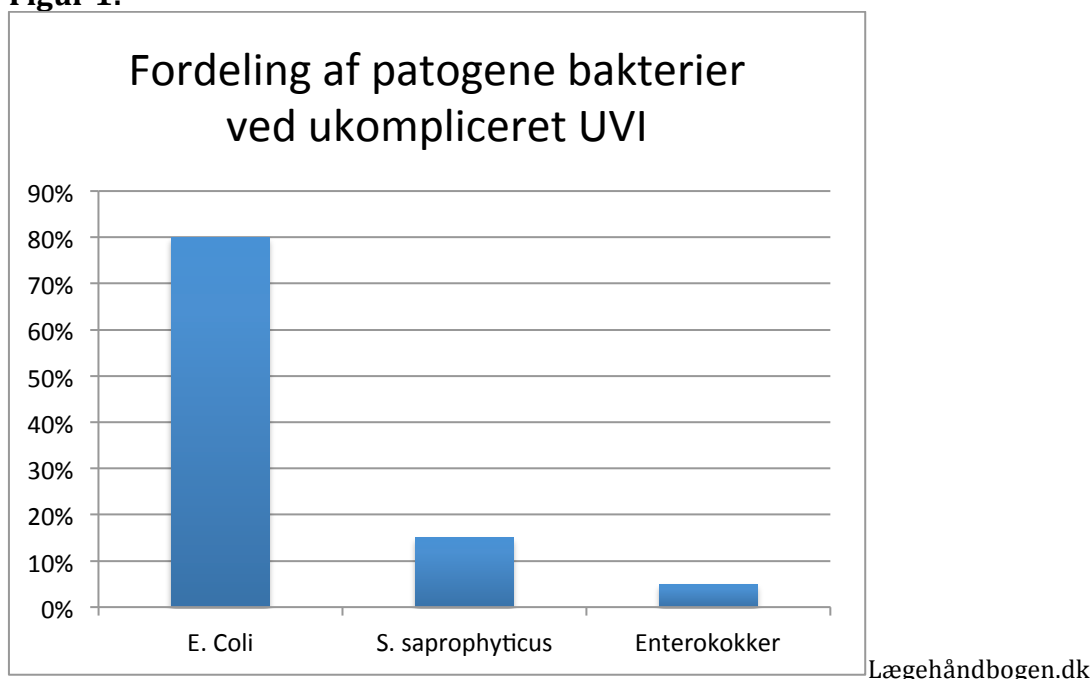
### Apatogene mikroorganismer:

Corynebacterium sp.

Lactobacillus

Non hæmolytiske streptokokker. <sup>4</sup>

**Figur 1:**



### Signifikant bakteriuri:

European Urinalysis Group (ECLM) præsenterede i år 2000 forslag til nye europæiske guidelines for signifikant bakteriuri <sup>5</sup>:

De traditionelle Kass` kriterier for signifikant bakteriuri fra 1950'erne er baseret på fund hos kvinder med pyelonephritis <sup>6</sup> samt en undersøgelse af asymptomatiske kvinder med bakteriuri <sup>7</sup>. Kass fandt at 95% af kvinder med pyelonefrit havde  $>10^5$  colony-forming units per milliliter urin (CFU/ml) ved en midtstråle urin.

Hos asymptomatiske kvinder med bakteriuri undersøgte han hvor stor en mængde af den samme bakterie man skulle finde ved dyrkning for at man med 95 % sikkerhed kunne opnå samme fund af bakterier ved 3 på hinanden følgende midtstråleuriner. Fund på  $10^4$  CFU/ml indikerede forurening af prøven hos asymptomatiske kvinder. Fund af  $10^5$  CFU/ml eller over af samme bakterie ville med 95% sikkerhed kunne genfindes i 3 på hinanden følgende prøver over få dage. Disse kriterier udviklet på baggrund af patienter med akut pyelonephritis og hos kvinder med asymptomatisk bakteriuri har igennem mange år været brugt som generelle standarder også for symptomatisk nedre UVI <sup>6,7</sup>.

Nye kriterier er baseret på et studie af seksuelt aktive yngre kvinder med symptomerne dysuri og pollakisuri. <sup>8</sup> Ved infektion med E.coli: Hvis man satte cut-off for signifikant bakteriuri til  $10^5$  CFU/ml var sensitiviteten 51% og specificiteten 99%. Ved cut-off på  $10^2$  CFU/ml var sensitiviteten 95% og specificiteten 85%. Det vil sige en lavere cut-off værdi ved infektion med E.coli kunne fange langt flere UVI'er, uden at sænke specificiteten særligt.

ECLM foreslår cut-off for primære patogener (*E.coli* og *S. saprophyticus*) på  $\geq 10^3$  CFU/ml. For sekundære patogener anbefales en højere cut-off på  $\geq 10^4$  CFU/ml for kvinder og  $\geq 10^3$  for mænd. Ved bakteriuri med tvivlsomme patogener hos symptomatiske patienter anbefales cut-off på  $\geq 10^5$ .

Aktuelt oplyses bakterietallet ved indsendelse af urin til mikrobiologisk afdeling hvis det er  $> 10^3$  CFU/ml. Almindeligvis taler  $> 10^4$  CFU/ml urin stærkt for urinvejsinfektion, og der vil rutinemæssigt blive udført identifikation og resistensbestemmelse. Ved fund af blandingskultur foretages identifikation og resistensbestemmelse efter skøn, men det vil almindeligvis dreje sig om forurening, hvorfor disse prøver vil blive besvaret uden nærmere identifikation og følsomhedsbestemmelse.<sup>4</sup>

### **Urinstiks:**

Urinstiks er en billig, let tilgængelig og hurtig nærpatienttest. At aflæse den kræver ikke nogen særlig oplæring, men der kan være en vis interpersonel forskel i farveskala aflæsningen. I hospitalsregi sker dette oftest maskinelt og denne mulige fejlkilde elimineres derved. Vi har ikke kunnet finde litteratur omhandlende kvalitetsforskelle mellem de enkelte producenters urinstiks.

Urinstiks måler oftest flere komponenter. Af interesse for UVI er: Leukocytter, erythrocytter samt nitrit.

Tilstedeværelsen af leukocytter i urinen er associeret med både UVI og ikke infektiøse renale sygdomme samt kontamination. Leukocytter påvises ved indoxyl esterase aktivitet, som stammer fra neutrofile granulocytter og makrofager, som er lyseret på indikatorfeltet.

Undersøgelsen for nitrit er baseret på nitrat reduktase aktivitet. Det er til stede ved de fleste gram negative uropathogene bakterier såsom eksempelvis *E.coli*. Nitrat reduktase aktivitet er dog ikke til stede ved enterokokker og stafylokokker. Udslag for nitrit kræver ud over bakterier med nitrat reduktase aktivitet også en diæt indeholdende nitrat, som blandt andet forefindes i grøntsager. Udslag for nitrit afhænger desuden af at urinen har stået i blæren i en vis tid. Fire timer giver god sikkerhed for at nitrat reduktase har nået at reagere.

Undersøgelsen for blod beror på pseudoperoxidase aktivitet af hæm-delen af hæmoglobin og myoglobin. Det ses på stiks feltet enten som pletter (celler), eller som en homogen fremkomst af farve. Røde blodceller reflekterer prærenal, renal eller postrenale sygdomme. Men det kan også forekomme ved forskellige fysiologiske tilstande som f.eks. hård motion. Myoglobin ses f.eks. ved rhabdomyolyse eller polymyositis<sup>5</sup>.

### **Urinmikroskopi:**

Tidligere anvendte man gram farvning af centrifugeret urinsediment til at diagnosticere urinvejsinfektion. Gram farvning havde stor værdi til at adskille gramnegative stave fra grampositive kokker.

Dette kan gøres med rimelig præcision i et lysmikroskop op til x400 forstørrelse, dog med større præcision i olieimmersionsmikroskopet op til x1000. Gramfarvning kræver tid og uddannet praksispersonale og derfor er brugen heraf forsvundet ved udvikling af fasekontrastmikroskopet og gode dyrkningsmedier med svar indenfor et døgn.

Fasekontrastmikroskopi er en nyere mikroskopimetode, der udnytter den faseforskydning lyset får ved passage gennem vævet. Hermed fremstår vævet mørkt med lys baggrund og flere detaljer kan observeres ved samme forstørrelse i lysmikroskopet.

Et fasekontrastmikroskop er relativt billigt i anskaffelse og kan udover urinmikroskopi i tillæg anvendes til dermatologisk og gynækologisk diagnostik.

Ved mikroskopien er det muligt at se bakterier, erythrocytter, leukocyter (pyuri), pladeepithelceller samt krystaller og forurening.

### **Aktuelle retningslinjer for udredning af ukompliceret nedre UVI**

European Urinalysis Guidelines har lavet forslag til en optimal udrednings algoritme med henblik på udredning af UVI (se bilag 1). Fokus har været at reducere antallet af urindyrkninger.

Hvis symptomatologien er klar kan man behandle kvinden empirisk ud fra kendskabet til områdets epidemiologiske spektrum. Hvis symptomatologien er uklar, bør man teste patienten med en specifik og hurtig test. Kravet til testens specificitet angives til 90-95% for uropatogene bakterier. Er den specifikke test positiv bør behandling initieres og der bør ikke udføres urindyrkning.

Er den specifikke test derimod negativ kan man vælge enten at dyrke urinen eller at bruge en sensitiv test. Er den sensitive test også negativ bør man kun i særlige tilfælde dyrke urinen<sup>5</sup>.

Udredning af ukompliceret UVI ifølge lægehåndbogen kan i mange tilfælde blot bero på relevant symptomatologi hos en kvinde der tidligere har haft UVI. Der kan suppleres med urinstiks eller mikroskopi. Der bør ikke udføres rutinemæssig dyrkning.

## **Metodeafsnit:**

### **Del I Spørgeskema:**

Pr. mail udsendtes spørgeskema med 7 spørgsmål til vores medstuderende på forskningstræningskurset. I alt 20 studerende som repræsenterer 19 klinikker fordelt i uddannelsesregion nord.

Se side 15.

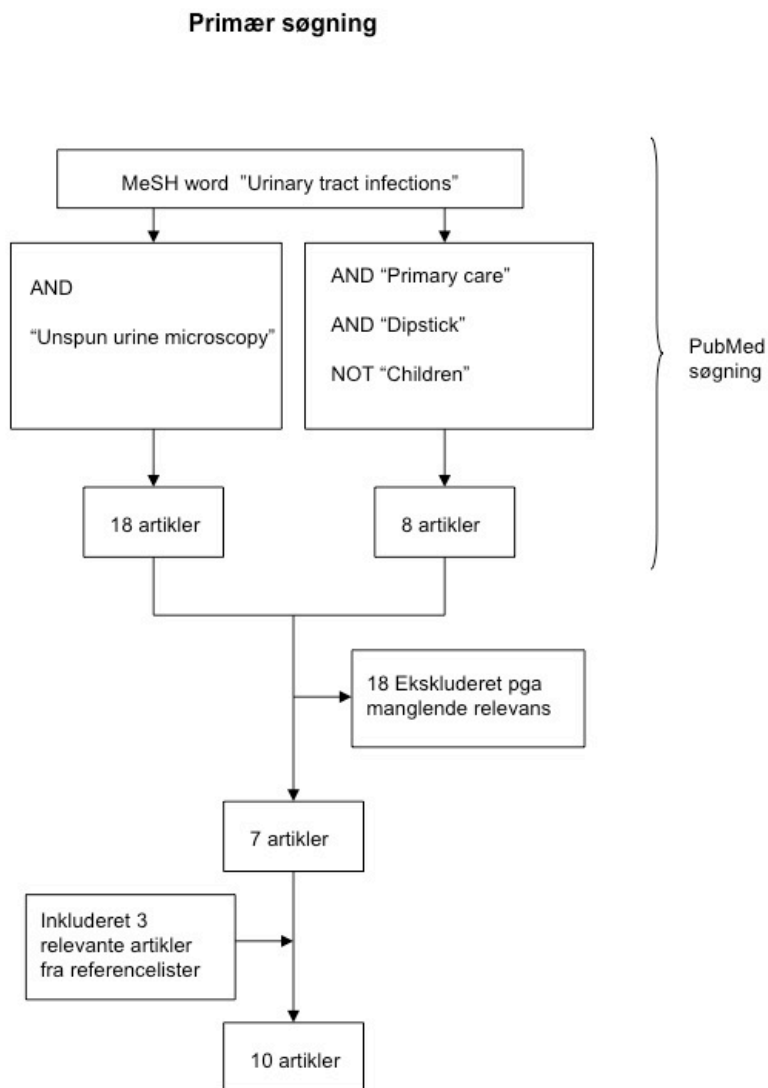
### **Del II Litteraturstudie:**

Vi har foretaget søgning på PubMed med følgende søgeord: Urinary tract infections (MeSH) AND Primary care AND Dipstick NOT Children. Det gav i alt 18 artikler.

Herefter søgte vi på følgende søgeord: Urinary tract infections (MeSH) AND Unspun urine microscopy. Det gav i alt 8 artikler.

I udvælgelsen af artikler har vi prioriteret de nyeste og mest relevante artikler udgivet efter år 2000 og skrevet på enten engelsk/dansk/svensk eller norsk. Ved gennemlæsning af litteraturlister er der valgt yderligere 3 studier til således at vi er endt op med i alt 11 artikler.

## Oversigt - Figur 2:



Figur 1: Flowdiagram for litteratursøgningen i PubMed. Yderligere 3 artikler blev inkluderet fra referencelisterne fra de primære artikler.

Vi har lavet systematisk gennemgang af de 10 udvalgte artikler. De øvrige 3 artikler har vi anvendt i baggrunds- og diskussionsafsnittet.

## Resultater:

### Resultater af Del I spørgeskemaundersøgelsen:

Svarene på spørgeskemaet er præsenteret i tabel 1.

Per mail udsendtes spørgeskema med 7 spørgsmål til vores 20 medstuderende på forskningstrænings-kurset. Vi modtog svar fra 19 studerende, hvilket giver en svarprocent på 95%.

Spørgsmål 1-3 retter sig mod håndteringen af urinprøver i de enkelte klinikker. Som det fremgår af tabel 1 viser besvarelserne at for 12/19 klinikkers vedkommende er det en sygeplejerske eller en laborant der tager sig af urinprøverne og kun 2/19 tilfælde er det lægen. Besvarelserne viser at 16/19 svarer at lægen udskriver nogen gange en recept alene på baggrund af patientens symptomer og 0/19 svarer at det gør lægen altid. 16/19 svarer at sekretæren aldrig udskriver en recept alene på baggrund af patientens symptomer mens 2/19 svarer at det sker nogen gange.

Spørgsmål 4, 5 og 6 går på anvendelsen af diagnostiske hurtigtest.

Besvarelserne viser at 9/19 svarer at de aldrig kun bruger stiks og at 10/19 svarer at de bruger dem enten oftest eller nogen gange. 17/19 svarer at de aldrig kun bruger mikroskopi mens 2/19 svarer at det gør de nogen gange. Der er 8/19 der svarer at de altid bruger både stiks og mikroskopi og 8/19 der svarer at de aldrig bruger både stiks og mikroskopi.

Spørgsmål 7 handler om hvorvidt man dyrker urin fra patienter med symptomer på ukompliceret urinvejsinfektioner. Hertil svarer 0/19 at man ikke dyrker 12/19 at man gør det nogen gange og 7/19 at man gør det altid. Dog rejser spørgsmålets formulering i to tilfælde tvivl om det adspurgte, resulterende i kommentarer med ønske om præcisering. Disse to svar er noteret som "Dyrkning nogen gange".

## **Resultater Del II litteraturgennemgang.**

Oversigt ses i resultatskema side samt nedenstående tekst.

### **Mikroskopi:**

Vi fandt tre artikler angående fasekontrastmikroskopi. Alle tre artikler finder gode resultater ved mikroskopi sammenholdt med guldstandard.

**Bjerrum et al:** Konkluderer at praktiserende læger med en sensitivitet på 95% og specificitet på 83% er i stand til at mikroskopere signifikant bakteriuri.

**Hiraoko et al:** Konkluderer som Bjerrum et al at man ved hjælp af fase kontrast mikroskopien med en høj sensitivitet 94,6% og specificitet 99,3% er i stand til at diagnosticere signifikant bakteriuri og desuden definere om det drejer sig om stave eller kokker.

**Smith et al:** Her bruges mikroskopet til at se efter pyuri og pladeepitel celler og disses evne til at prædiktere positiv vækst ved dyrkning. Man har fravalgt at rapportere fund af bakterier ved mikroskopien. Dermed giver forsøget kun begrænset information om mikroskopien i den hurtige diagnostik. Dog ses en sensitivitet på 63% og specificitet på 89% ved pyuri givende PPV på 58% og NPV på 91%.

### **Urinstiks:**

Vi fandt fem artikler som belyste anvendelsen af urinstiks, de tre gennemgås herunder.

**P.Little et al (2006):** Urinstiksvariablerne blod, leukocytter og nitrit undersøges solitært og kombineret. Guldstandard er urindyrkning på  $10^5$  CFU/ml. En variabel med enten positiv nitrit eller leukocytter i kombination med blod konkluderer en moderat sensitivitet på 77%



og en specificitet på 70%. Ved cut-off for positiv test ved enten nitrit og blod eller nitrit og leukocytter falder sensitiviteten til 26-28% og specificiteten stiger til 96-97%.

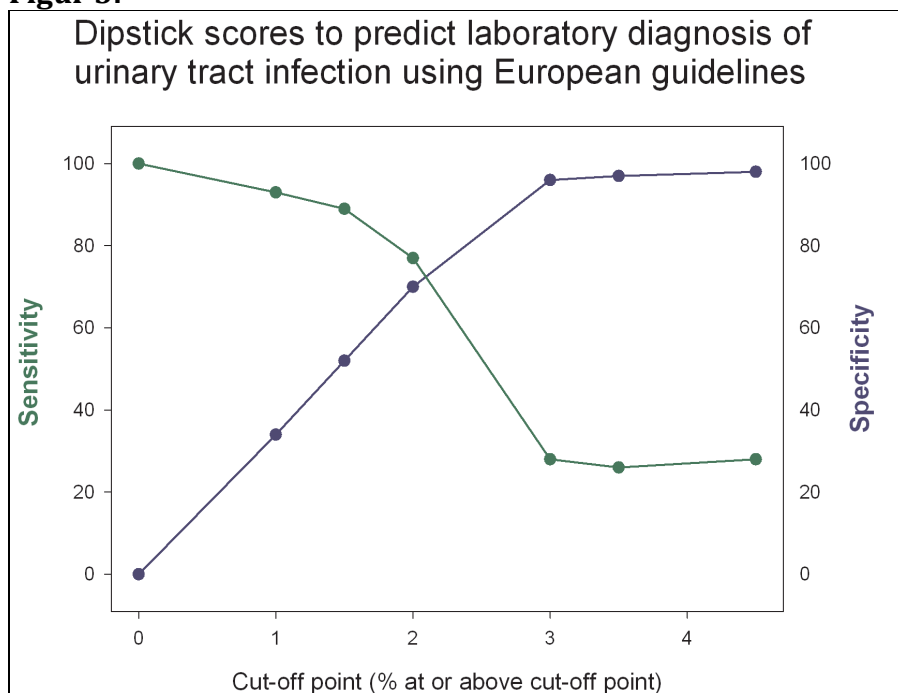
Desuden er de kliniske variabler testet som prædiktorer af UVI, hvor guldstandard er urindyrkning med bakteriurigrad  $10^5$  CFU/ml. Variablerne er; grumset urin, ildelugtende urin, dysuri og nycturi. Ved cut-off på 2 eller flere af de kliniske variabler udkom en sensitivitet på 65% og specificitet på 69%. Ved cut-off på alle 4 kliniske variabler en sensitivitet på 7% og specificitet på 99%. NPV for ingen af de kliniske variabler var 71%. PPV for 3 eller flere var 84%. Se Figur 2 som illustrerer sensitivitet og specificitet ved forskellige antal udfald på stiks. Scoringssystemerne blev ikke forbedret af at kombinere de kliniske faktorer med urinstiksvariablerne.

**P. Little et al (2010):** Forskellige variabler på urinstiksen blev vurderet som diagnostiske tests. En variabel med enten positiv nitrit eller leukocytter i kombination med blod konkluderer en moderat sensitivitet på 75% og en specificitet på 66%, når guldstandard er urindyrkning på  $10^3$  CFU/ml eller mere. Ved cut-off for positiv test ved enten blod og nitrit eller leukocytter og nitrit falder sensitiviteten til 32-33% og specificiteten stiger til 94%. Scoring af urinstiksvariablerne er bedre end de kliniske scoringer. Urinstiks vurderes at være god til at udelukke UVI hvis den er blank, det vil sige det er en specifik test.

**S. D. Fihn:** Konkluderer i sin oversigtsartikel at urinstiks ved påvisning af enten leukocytter eller nitrit har en sensitivitet på 75% og specificitet på 82%.

**Dee Richards, et al<sup>9</sup>:** I denne artikel har urinstiks en negativ prædiktiv værdi på 92 %.

**Figur 3:**



## Diskussion:

### Del I: Diskussion af spørgeskemaundersøgelsen:

Vores spørgeskemaundersøgelse bekræfter hypotesen: Der er stor variation i håndteringen af ukompliceret UVI i almen praksis i Danmark.

Det er sammenligneligt med gennemgået litteratur fra undersøgelse i Spanien.<sup>10</sup> Denne artikel viser at de praktiserende læger i Spanien sender urinprøver til dyrkning i ca. 50% af de tilfælde hvor der er indikation for det og i ca. 33% af de tilfælde hvor der ikke er indikation for det. Artiklen konkluderer at praktiserende læger ikke følger givne undersøgelses og behandlings algoritmer for UVI. Man kan af flere grunde ikke direkte sammenligne danske og spanske forhold blandt andet på grund af resistensproblemer i Spanien. Studiet kan kritiseres for at der var et stort frafald blandt de inviterede praktiserende læger. Der var 66 af 176 inviterede praktiserende læger som deltog i undersøgelsen medfølgende risiko for selektionsbias.

I spørgeskemaundersøgelse svarer 7/19 at de altid dyrker urinprøver fra patienter med ukompliceret UVI.

Little et al<sup>11</sup> viser ingen gevinst ved rutinemæssig urindyrkning og dermed målrettet antibiotika, målende på symptomsværhedsgrad og symptomvarighed.

Asger Dalmose argumenterer derimod for at fjerne ydelsen til mikroskopi og dermed ændre de praktiserende lægers adfærd fra mikroskopi til dyrkning<sup>12</sup>. Derved færre udgifter til mikroskopi til fordel for ressourcer til dyrkning. Dette kan give målrettet antibiotika forbrug og mindskede resistensproblemer.

Vores spørgeskema inspirerer til yderligere undersøgelse især da det viser sig at diagnostikken udføres med stor variation. Der kan være mange årsager til den store variation. Det belyses af svarene på spørgeskemaet (tabel 1), at der i klinikkerne er stor forskel på hvilke personaler der laver analyser af urinprøver. Det er i Danmark op til den enkelte lægeklinik at organisere, hvilke diagnostiske tests man anvender og om man vil ansætte personale til at varetage opgaverne. Det kunne give diversitet i det diagnostiske set up. For eksempel vil en klinik med laboratorium og ansat hjælpepersonale formentlig lave flere diagnostiske test og urindyrkninger end klinikker med sololæge og sekretær. Honorering fra sygesikringen kan være motiverende for at vælge forskellige procedurer.

## **Del II: Diagnostiske tests - litteraturstudie:**

### **Urinstiks:**

Studierne af P. Little 2006<sup>13</sup> og 2010<sup>14</sup> viser illustrativt hvordan sensitiviteten og specificiteten af urinstiks er påvirket af flere faktorer. Desto flere positive udslag på urinstiksen, som kræves opfyldt for at diagnosticere UVI, desto mindre sensitiv og mere specifik bliver testen. (Se Figur 2 nedenfor) Man kan være rimelig sikker på at der ikke er UVI ved en blank test og også med god sikkerhed sige at der er UVI ved fremkomst af nitrit i kombination med blod eller leukocytter. Hvis der derimod kun er f.eks. leukocytter eller blod er urinstiksen ikke konklusiv alene.

Desuden ses det at sensitiviteten af urinstiks falder når cut-off for signifikant vækst ved urindyrkning sænkes. Dette er medvirkende til at vurdering af urinstiks ikke altid følger faste behandlingsalgoritmer, men også beror på interpersonel tolkning.

Studierne fandt at symptomer alene kun med moderat sensitivitet og specificitet kunne forudsige UVI. Urinstiks var en smule bedre.

Styrken ved studierne af P. Little et al<sup>13,14</sup> er, at de er udført i almen praksis og umiddelbart kan overføres på den patientpopulation, der mødes i praksis og med det symptom billede på ukompliceret nedre UVI vi ønsker at belyse. Desuden har de belyst specificitet og sensitivitet af de forskellige variabler på urinstiksen, hvilket er nødvendigt for at kunne overføre

brugbarheden til den kliniske hverdag. Deres vurdering af urinstiksens evne til at diagnosticere UVI er lavere end beskrevet i en del andre artikler og vejledninger. F.eks fremkommer studiet<sup>2</sup> med en højere sensitivitet og specificitet. Ligeledes opererer "Lægehåndbogen" med en sensitivitet på og specificitet på ca. 85 % af leucocytfeltet på urinstiks.<sup>3</sup>

### **Mikroskopi:**

Mikroskopi af urin bruges af mange praktiserende læger i diagnostikken af UVI. Fordelene synes store, da det drejer sig om en hurtig og billig test, der potentielt giver en præcis bakteriologisk diagnose med mulighed for hurtigt målrettet behandling.

Med hensyn til mikroskopi fremkom de undersøgelser vi så på med en bedre sensitivitet og specificitet end stiks.

Det lykkedes os ikke at finde studier som kombinerede eller sammenlignede urinstiks med fasekontrast mikroskopi.

Kun et studie er udført i praksis i Danmark og giver derfor realistiske og formentlig reproducerbare resultater<sup>15</sup>. Dog må det erkendes at der er visse svagheder i dette studie. Samme aflæser af de to test og muligt at vente med mikroskopien til resultat af dyrkning forelå. Derudover kunstigt fremstillet urin, signifikant bakteriuri er måske let at diagnosticere  $\geq 10^5$  CFU/ml fremfor symptomgivende bakteuri under  $10^5$  CFU/ml. Den kunstigt fremstillede urin indeholder ingen leukocytter og formentlig ingen forurening, som er en del af normal UVI. Man kan forestille sig, at diagnostikken er en smule lettere, da diagnostikken ikke forstyrres af urenheder og leukocytter. Derudover var en stor procentdel af prøverne med signifikant bakteriuri, hvilket ikke afspejler den kliniske hverdag, hvor E. coli kan give symptomer på UVI ved bakteriuri  $10^3$ - $10^4$ .

De øvrige to studier<sup>16,17</sup> foregår på sygehuslaboratorier og kan dermed ikke direkte sammenlignes med situationen i almen praksis. Hos Hiraoko et al<sup>16</sup> er det en styrke at resultatet af dyrkningen var ukendt ved mikroskopi. Mens svaghederne er, at ikke kun urin fra fertile kvinder blev vurderet, og non-signifikant bakteriuri vurderes ikke og dermed ikke overførbart til vores målgruppe. En yderligere svaghed må være at ved beregning af den høje sensitivitet og specificitet glemmer forfatterne de 44 tvivlstilfælde, som blev yderligere undersøgt med olieimmersionsmikroskopi. I dagligdagen i praksis vil disse 44 måske blive tolket som positive og dermed oftest falsk positive og nødvendiggøre flere behandlinger eller dyrkninger, eftersom gramfarvning og urincentrifugering ikke er en del af de diagnostiske tests i praksis.

Smith et al's<sup>17</sup> mikroskopi resultater er knap så praksis relevante. Manglende pyuri kan umiddelbart prædiktere et negativt dyrkningsresultat.

Kan urinmikroskopi bruges til hurtig og præcis diagnostik? Der synes at være basis for at lade fasekontrastmikroskopi indgå i diagnostikken, da resultaterne i de tre studier tyder på en rimelig sensitivitet og specificitet. Adfærden hos de praktiserende læger med svingende brug heraf afspejler at litteraturen ikke er konklusiv.

Vi finder i vores undersøgelse, at kun 8 klinikker bruger mikroskopi i alle urinundersøgelser. 8 bruger det aldrig. Hvis sidstnævnte også er dem som altid dyrker målgruppens urinprøver vil der være en stor økonomisk gevinst ved at indføre mikroskopi.

Omvendt kan man argumentere for at mikroskopiens lidt upræcise svar specielt ved lave bakteriurigrader gør at man overser mange UVI'er.

## Konklusion:

Konklusionen på vores opgave er at der er stor variation i håndteringen af ukompliceret UVI i almen praksis i Danmark.

Vi undrede os over at der ikke eksisterer en entydig og reproducerbar udredningsalgoritme som alle følger. Efter at have studeret litteraturen på området konkluderer vi at der er flere grunde til variationen.

Den eksisterende behandlingsalgoritme må tage højde for de diagnostiske tests evner til at diagnosticere UVI:

Urinstiks: Kan diagnosticere UVI, hvis den er positiv for både leukocytter og nitrit. Kan desuden bruges til at afkræfte UVI, når den er blank. Ved udslag for f. eks. blod og eller leukocytter må yderligere diagnostiske test anvendes eller fornyet test ved vedvarende symptomer.

Urinmikroskopi: Kan ved høje bakteriurigrader, dvs.  $10^5$  CFU/ml og derover, bruges til at diagnosticere UVI.

Vi finder at aktuelle behandlingsalgoritme er et udmærket klinisk værktøj. Den tager højde for de diagnostiske tests begrænsninger ved at lade en høj grad af vurderingen være op til den enkelte kliniker.

Dette er dog også grunden til at urinvejsinfektion ikke altid udredes på samme måde.

Nye strategier må overvejes i fremtiden for at bremse resistensudvikling og udgifter til diagnostik og behandling.

## Perspektivering:

### Forslag til yderligere studier:

Samlet mener vi at det kunne være interessant at lave yderligere studier af diagnostiske hurtigtest. Ideelt med et studie, der sammenligner stiks med mikroskopi og kombinationen af begge test med dyrkning som guldstandard.

For at sikre validiteten og reproducerbarheden i vores kliniske hverdag i almen praksis bør undersøgelsen foregå i almen praksis.

### Hvad vil vores anbefaling så være til vores kolleger i fremtidens diagnostik af UVI?

-Skal der dyrkes flere urinprøver:

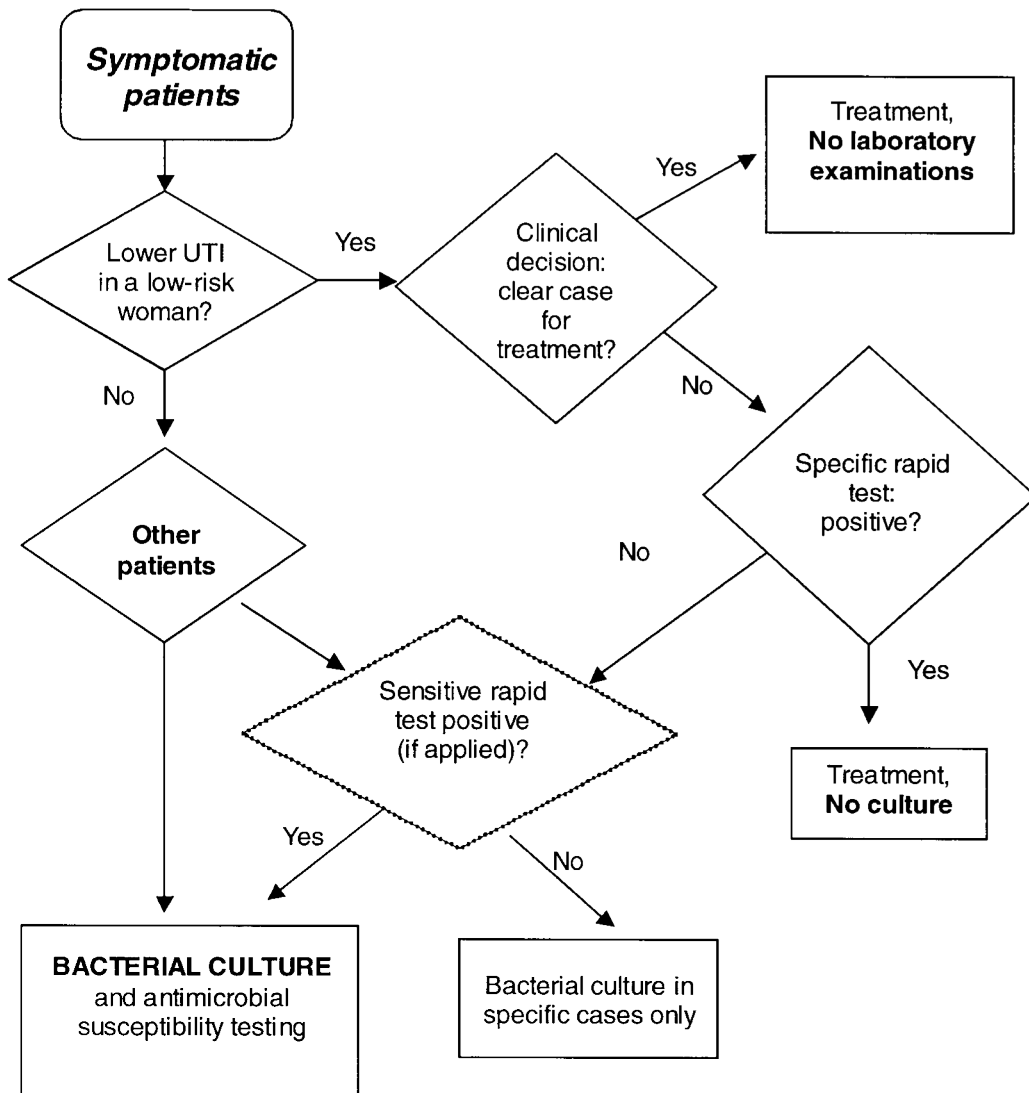
Set i lyset af, at de i vores studie undersøgte tests ofte kun med moderate sandsynligheder kan sikre diagnosen UVI kan man diskutere om der skal udføres flere dyrkninger.

Da ukompliceret UVI i langt de fleste tilfælde er en selvlimiterende ufarlig tilstand<sup>13,18</sup> kan man argumentere for at en behandlingsalgoritmes formål skal være sikkerheden for ikke at overbehandle. Dette for at mindske risikoen for resistensudvikling. Derfor bør diagnosticeringen måske i højere grad suppleres med dyrkning. Andre argumenter for flere dyrkninger er færre udgifter til antibiotika og minimering af antallet fejlbehandlede patienter.

-Skal man se an uden antibiotikabehandling af UVI hos fertile kvinder?

Et pilotstudie viser at behandling med NSAID er lige så effektivt som behandling med ciprofloxacin.<sup>19</sup> Der afventes resultat af stort igangværende tysk studie herom.

Bilag 1: Udrednings- og behandlingsalgoritme fra ECLM<sup>5</sup>



## Bilag 2: Spørgeskema som blev sendt ud til de øvrige på forskningskurset.

Spørgeskema:

### **Målgruppe: Ukompliceret nedre urinvejsinfektion hos kvinder i den fertile alder.**

Spørgsmål 1:

Hvem i din praksis tager sig primært af urinprøver?

- 1) Læge
- 2) Laborant
- 3) Sygeplejerske
- 4) Andet – Redegør venligst.

Spørgsmål 2:

Når en patient ringer ind til lægen sker det så at der bliver udskrevet en recept udelukkende på baggrund af patientens symptomer?

- 1) Nej aldrig
- 2) Nogen gange
- 3) Oftest

Spørgsmål 3:

Når en patient ringer til sekretæren sker det så at der bliver udskrevet en recept udelukkende på baggrund af patientens symptomer?

- 1) Nej aldrig
- 2) Nogen gange
- 3) Oftest

### **Når patienten har afleveret en urin prøve.**

Spørgsmål 4:

Bliver urinprøven undersøgt med urinstix alene?

- 1) Nej aldrig
- 2) Nogen gange
- 3) Oftest

Spørgsmål 5:

Bliver urinprøven undersøgt med mikroskopi alene?

- 1) Nej aldrig
- 2) Nogen gange
- 3) Oftest

Spørgsmål 6:

Bliver urinprøven undersøgt med både urinstix og mikroskopi?

- 1) Nej aldrig
- 2) Nogen gange
- 3) Oftest

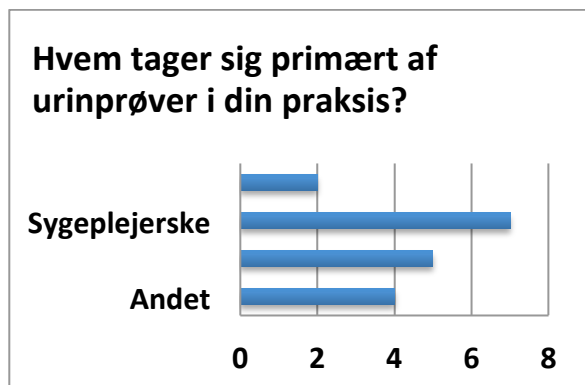
Spørgsmål 7:

Hvilke af denne målgruppes urinprøver bliver sat til dyrkning?

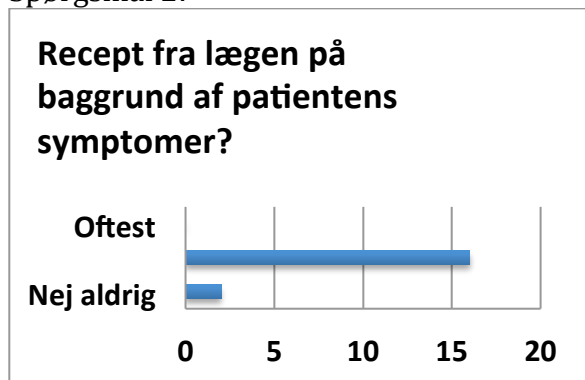
- 1) Ingen
- 2) Nogen
- 3) Alle
- 4) Fritekst

## Tabel 1:

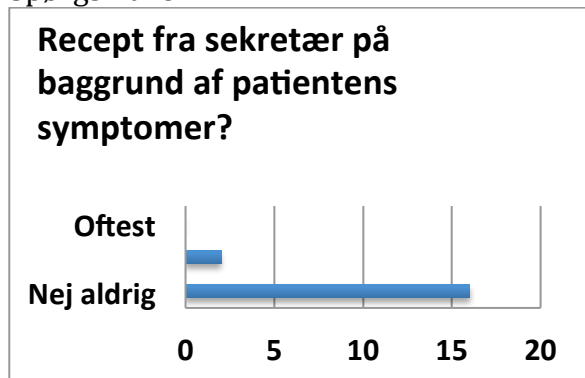
Resultater af spørgeskemaundersøgelse.  
Spørgsmål 1:



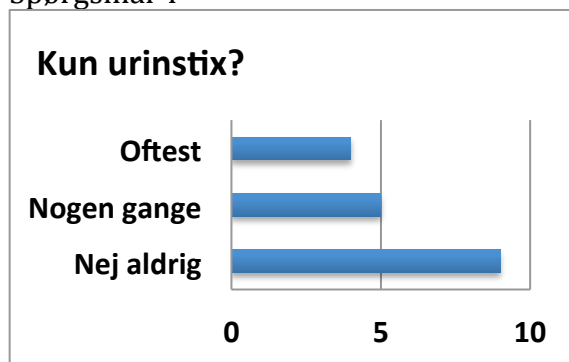
Spørgsmål 2:



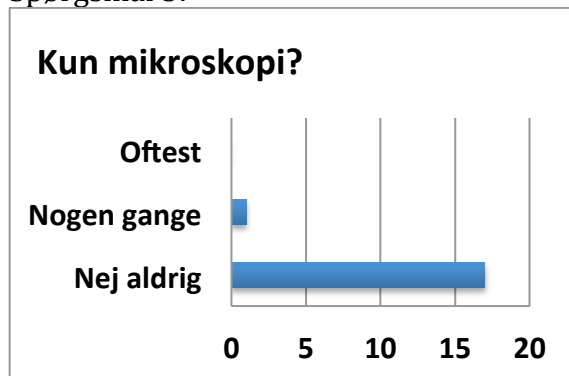
Spørgsmål 3:



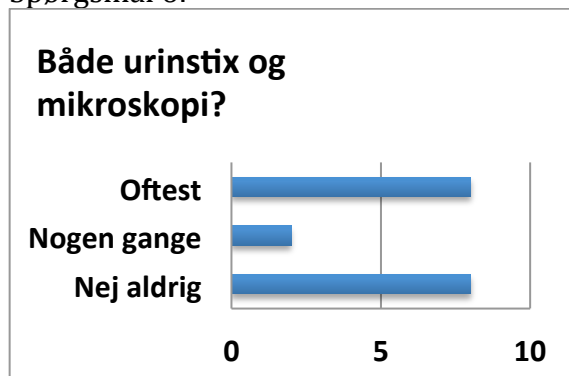
Diagnostiske procedurer på urinprøver  
Spørgsmål 4



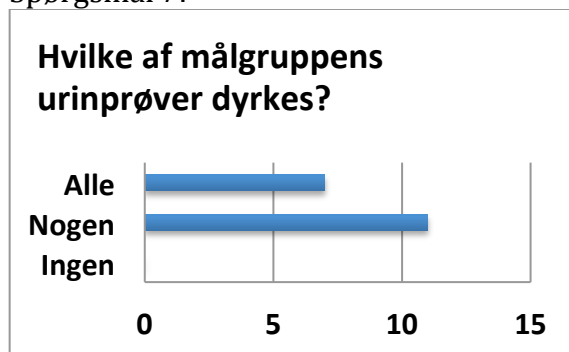
Spørgsmål 5:



Spørgsmål 6:



Spørgsmål 7:





## Resultatskema:

Titel	Studiedesign	Formål	Inklusions- og eksklusionskriterier	Resultater	Konklusion
Predicting urine culture results by dipstick testing and phase contrast microscopy. Smith et al Pathology 2003	Prospektivt kohortestudie med 500 urinprøver opsamlet over en 4 måneders periode på et stort amerikansk universitetshospital.	Belyse om man kan forudsige resultat af urindyrkning med hurtige tests som urinstix for nitrit og leukocytterase samt fase kontrast mikroskopi for leukocytter og pladeepithelceller. Hermed være i stand til at forudsige hvilke urinprøver der viser ingen eller blandet vækst.	Inklusionskriterier: Midtstråle eller engangskaterisations urinprøver fra indlagte patienter med mistanke om UVI indleveret på laboratoriet mellem kl 10 og 14.  Eksklusionkriterier: Permanent kateter. Udenfor ovennævnte tidsrum.	500 urinprøver fra patienter (1mdr-91 år, median 44år) 67% fra kvinder indleveret. 81% midstråle og 19% engangskateter. 266 uden vækst, 77(15% med ren vækst $10^{2-5}$ af en patogen bakterie) 18(4%) med blandingsflora med dominerende patogen og 139 (28%)  Mikroskopi: Manglende pyuri giver NPV for positiv dyrkning på 91%. Mikroskopi: Forurening af prøven med pladeepithelceller var hyppigere ved urinprøver med vækst end uden, men samlet set en dårlig prediktor for blandingsflora. Urinstix: 141(28%) med positiv stix heraf var 39 var uden vækst, 59 med ren vækst, resten blanding. 359(72%) med negativ stix, heraf viste 227 (69%) ingen vækst. 18(5%) havde ren vækst af patogen bakterie, 5(1%) havde vækst af patogen i blandet og resten i blandingsflora. Negativ urinstix giver en PPV på dyrkning uden patogen på 95%	Hurtige test med urinstix kan udelukke urinvejsinfektion. Fund af af leukocytter ved mikroskopi øger chancen for positiv dyrkning men har lav specificitet.
“Kan man stole på urinmikroskopi i almen	Test af diagnostisk test. Delvist blindet.	Belyse forskellige praksissers evne til at mikroskopere urin	Praksis på Fyn med mikroskopi.	300 kunstigt fremstillede urinprøver fra mikrobiologisk afdeling med forskellig grad af bakteruri og forskellige bakterier.	I dette setup synes der at være god sensitivitet og specificitet ved urinmikroskopi.

				(specificitet 83%)	
Quantitative unspun-urine microscopy as a quick, reliable examination for bacteriuria.  Hiraoka et Al Scand J Clin Lab Invest 2005	Prospektivt kohortestudie på Japansk Universitetshospit al. 325 urinprøver heraf 43 ambulante.	Sammenligne kvalitet af fasekontrast mikroskopi af ikke centrifugeret urin med olieimmersions mikroskopi af gram farvet centrifugeret urin. Dyrkning brugt som Guld Standard.	Inklusion: Urinprøve afleveret på mikrobiologisk afdeling til mikroskopi i en knap 12 måneders periode.  Eksklusionskriterier: Ukendt, ikke ordination på mikroskopi kunne være et eksklusionskriterie?	301 prøver midtstråle, 24 kateter. (3mdr-94år, gennemsnit 37,7år) Bakteriuri og positiv dyrkning Fasekontrast har høj sensitivitet 94,6% (35/37) og specificitet 99,3% 286/288. Dog en kun sikker diagnose i 281/325 urinprøver. 44 viste usikkert resultat hvor både dyrkning og gramfarvet mikroskopi viste 4/44 med bakterier. Muligt at definere om det drejer sig om stave eller kokker og dermed præcisere AB valg.	Hurtig billig og præcis metode til diagnosticering af signifikant bakteriuri. Begrænset hvad gramfarvning og olieimmersionsmikroskopi kan bidrage med.
Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection?  Jutta Bleidorn et al BMC medicin 2010	Dobbelt blindet randomiseret control studie.	Sammenligne Ibuprofen 400 mg x 3 og Ciprofloxacin 250 mg gange 2 som behandling af ukompliceret UVI. Man bad patienterne score deres symptomer på dag 0, 4 og 7 og så på om der var forskel mellem grupperne.	Inklusionskriterier: Kvinder med ukompliceret UVI.  Eksklusionskriterier: feber, rygsmerter, graviditet, nyresygdom, diabetes, abnormaliteter i urinvejene, immunosupprimerende behandling, UVI inden for 14 dage, antibiotika eller NSAID behandling, mavesår og epilepsi.	Symptomfrihed på dag 4: Ibuprofen gruppen: 21/36 (58.3%). Ciprofloxacin gruppen: 17/33 (51.5%) ingen signifikant forskel. Heller ikke signifikant forskel på symptomfrihed målt på dag 7. Negativ urindyrkning på dag 7 i ibuprofen gruppen: 16/36 og i ciprofloxacin gruppen: 23/33 men ingen signifikant forskel. Skift til andet antibiotika: 33% i Ibuprofen gruppen, 18% i Ciprofloxacin gruppen. Heller ikke her signifikant forskel.	Pilotprojekt med 79 patienter. Hvad angår symptomers sværhedsgrad og symptomfrihed er der ingen forskel på behandling med ibuprofen og ciprofloxacin. Der var ingen alvorlige komplikationer blandt dem der ikke fik antibiotika. Studiet er et pilotstudie med begrænset antal deltagere er aktuelt ved at blive efterprøvet i et større set-up. Potentielt ny behandlings strategi.
Response to antibiotics of women with symptoms of urinary tract infection but negative dipstick urine	Dobbelt blindet randomiseret kontrol studie	At undersøge antibiotika- versus placebo-behandling af kvinder med symptomer på ukompliceret UVI og negativ	Inkl: Kvinder i alderen 16-50 med dysuri eller hyppig vandladning og neg urinstiks Ekskl: Kompliceret UVI, graviditet, tidl inf indenfor en måned positiv urinstiks for	Antibiotika reducerede antallet af dage med dysuri fra 5 til 3 og den almene sygdomsfølelse fra 6 til 2. Alle andre parametre var der ingen forskel. Number needed to treat var 4.	En negativ stiks er god til at forudse hvilke urinprøver der vil have en negativ dyrkning men er ikke nødvendigvis en god metode til at forudse om man reagerer godt på antibiotika. I dette forsøg var den negative

test results.  Dee Richards, et al		urinstiks	leukocytter, nitrit samt allergi for trimetoprim.		prædiktive værdi for urinstiks 92%.
The adherence of GPs to guidelines for the diagnosis and treatment of lower urinary tract infections in women is poor  Llor et al Family Practice 2011	Tværsnits- undersøgelse af almen praktiserende læger i Spanien fra marts til juli 2009	At undersøge diagnostik og behandling af ukompliceret UVI blandt praktiserende læger i Spanien.	Inkl: Over en 8 ugers periode valgte man de første 6 kvinder med symptomer på ukompliceret UVI. Eksl: , immunsupprimerede, eller i immunsupprimerende behandling, kronisk nyreskade eller kliniske symptomer på pyelonifrit	Man anvendte first choice treatment til 17,7% og kort antibiotikakur til 60,7% af patienterne. Dyrkning blev anvendt i 49,6% af de tilfælde hvor der var indikation for det og 33% hvor der ikke var indikation.	Denne undersøgelse bekræfter tidligere undersøgelser af praktiserende lægers manglende evne til at følge anbefalinger hvad angår diagnostik og behandling af ukompliceret UVI.
Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial  P. Little et al BMJ. 2010	Randomiseret kontrolstudie	At sammenligne 5 forskellige tilgange til ukompliceret uvi: 1) Urinstiks, 2) empirisk antibiotika, 3) 48 timers forsinket empirisk antibiotika, 4) behandling ud fra symptomscore eller 5) midstråleurin analyse.	Inkl: Kvinder med ukompliceret UVI. Eksl: Gravide, pyelonefrit, kvalme, opkast, systemiske symptomer, ældre (75år) demente, psykotiske og terminale.	Symptom-intensiteten og -varigheden var den samme for alle 5 grupper (3,5 dage med moderate symptomer og svt en intensitet på 2 (0-6)). Der blev udskrevet mindre antibiotika i gruppen med 48 timer forsinkelse.	Der er ingen fordel ved at sende midtstråle urin til undersøgelse. Patienter der skal vente mere end 48 timer på svar har sværere ved at håndtere deres symptomer. Urinstiks med en forsinket antibiotika backup eller 48 timers forsinkelse reducerer forbruget af antibiotika.

<p>Validating the prediction of lower urinary tract infection in primary care: sensitivity and specificity of urinary dipsticks and clinical scores in women.</p> <p>P. Little et al. British Journal of General practice, juli 2010.</p>	<p>I 62 praksis i England blev 434 patienter rekruteret over en periode på 3 år. Diagnostisk test studie med dyrkning som "guld standard".</p>	<p>At undersøge om tidligere dokumenterede kliniske symptomer og urinstiks variable kan forudsige laboratiebestemt diagnose af urinvejsinfektion. Dyrkning med <math>10^3</math> CFU/ml blev anset som værende positive.</p>	<p>Kvinder mellem 18 og 70 år med formodet UVI hvilket i praksis oftest betød at de havde dysuri og pollakisuri. Eksklusionskriterier: Hvis de havde vaginale symptomer, gravide, pt med alvorlige mentale problemer såsom demens.</p>	<p>50 % af deltagerne havde dyrkning med over eller lig med <math>10^5</math> CFU/ml 66% over eller lig med <math>10^3</math> CFU/ml Point system udviklet fra tidligere til stiks: Nitrit giver 2 point. Leukocytter; 1,5 point Blod: 1 point. Sens og spec ud fra skema 2; Ved cut-off på 2 point for at have diagnosen uvi; sens på 75 % og spec 66%. Ved cut- off på 3 point falder sensitiviteten til 33% og spec stiger til 94%. Den tidl udviklede urinstiksregel baseret på at have enten nitrit eller både leukocytter og blod var moderat sensitive: 75%, men mindre specifik 66%. PPV 81 % og NPV 57% De prædiktive værdier blev forbedret ved at ændre cut-off point: Hvis alle værdier på urinstiks er blanke: NPV 76%. Hvis stiksen viste nitrit og enten blod eller leukocytter PPV 92.</p> <p>Kliniske variable: grumset urin, ildelugtende urin samt symptomer: dysuri og nykturi: I forhold til tidligere studie evnede kun 2 af de 4 variable at forudsige uvi uafhængigt.; disse var grumset urin og dysuri.</p>	<p>Scoring af urinstiksvariableerne var betydeligt bedre end de kliniske scoringer. Hvis patienterne m mistænkt uvi har dysuri, nykturi og grumset urin kan de med rimelig sikkerhed siges at have uvi, men man skal være forsigtig med at udelukke uvi hvis syptomerne ikke er til stede.</p> <p>Ved stiks; scoring på 2 ell over sv til at have enten nitrit eller både leucocytter og blod viste sens og spec som var lign de tidl fundne værdier.</p>
<p>Developing clinical rules to predict urinary tract infection in primary care settings: sensitivity and</p>	<p>427 kvinder med mistænkt uvi. Rekruteret i 67 praksis i England Guld standard: dyrkning <math>10^5</math> CFU/ml.</p>	<p>At undersøge om symptomer og klinisk undersøgelse af urin ved nær-patient test kan bruges til bedre at</p>	<p>Kvinder mellem 18 og 70 år med mistænkt UVI. Eksklusionskriterier: vaginale symptomer. gravide, alvorlige mentale problemer.</p>	<p>Dyrkning med <math>10^5</math> CFU/ml fandtes hos 43 % og hos 62 % når grænsen blev sat ned til <math>10^3</math> CFU/ml. Urinstiks: Baseret på point scoring Nitrit=2 point Leucocytter=1,5 point</p>	<p>Ved at fokusere på de forskellige cut- off værdier for urinstiksvariableerne og symptomscoringer/kliniske variable kan klinikerne vælge at lade sig vejlede. Især ved ekstremerne på cut-off</p>

<p>specificity of near patient tests (dipsticks) and clinical scores.</p> <p>P. Little et al. British Journal of General practice Aug 2006</p>	<p>Diagnostisk test studie.</p>	<p>stille diagnosen UVI og derved undgå at bruge penge på dyrkning og undgå overforbrug af antibiotika.</p>		<p>Blod=1 point Hvis man sætter cut-off til 2 point for at diagnosticere UVI er sensitiviteten 77 %. Ved cut-off på 3 point er sensitiviteten kun 28%. Tilsvarende stiger specificiteten med højere krav til flere udfald på testen for at diagnosticere UVI. Ved 2 point dvs B+L eller N er både sens og spec relativt høje: henholdsvis 77% og 70 %. Sagt på en anden måde: NPV var 73 % hvis urinstiksen var blank. PPV var 92 % hvis man havde nitrit eller blod+leukocytter. Kliniske variabler: Grumset urin Ildelugtende urin Dysuri Nykturi En klinisk vejledning om 2 ell flere af de kliniske faktorer for at diagnosticerer UVI havde en sensitivitet på 65 % og specificitet på 69 %. NPV for ingen af de kliniske faktorer var 71 %. PPV for 3 ell flere var 84 %. Scoringssystemerne blev ikke forbedret af at kombinere de kliniske faktorer med urinstiksvariablerne</p>	<p>værdierne kan urinstiks være en rimelig valid test. Ved værdier som ikke er i ekstremerne må yderligere undersøgelser anvendes eller symptomatisk behandling/ afventende behandling.</p>
<p>Acute Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women.</p> <p>Fihn SD</p>	<p>Review af eksisterende guidelines.</p>	<p>Belyse et hyppigt klinisk problem. Herunder risiko faktorer, Diagnostiske test, behandling, komplikationer,</p>	<p>Inklusionskriterie: Kvinder</p>	<p>Symptomer: Sandsynligheden for uvi hos kvinder med dysuri, pollakisuri og hæmaturi som henvender sig i AP og ikke har vag symp er ca 90 %. <i>Risikofaktorer:</i> Hos præmenopausale kvinder er</p>	

<p>The New England journal of medicine. 2003</p>		<p>opfølgning, recidiverende infektioner</p>		<p>seksuel aktivitet den største risikofaktor. Hyppig eller nylig seksuel aktivitet øger den relative odds ratio med 60 gange 48 timer efter samleje. Hos ældre kvinder er manglende hygiejne hos f.eks. demente, vandladningsproblemer, cystocele og østrogen mangel de største risikofaktorer. Diabetes fordobler omtrent risikoen. Diagnostiske test: Urinmikroskopi: Tilstedeværelsen af pyuri har høj sensitivitet på 95 %, men relativ lav specificitet 71 %. Tilstedeværelsen af bakterier ved mik har sens på 40-70% og spec på 85-95 % afhængig af antallet af bakterier der er observeret. <i>Urinstiks:</i> Ved henholdsvis positiv nitrit eller leukocytter; sensitivitet 75% og spec 82 %. Urinstiks supplerer prætest sandsynligheden ved at en positiv stiks øger sandsynligheden for UVI med 25 og en negativ stiks mindsker sandsynligheden med 25%. De fleste patienter med symptomer på nedre UVI og positiv stiks kan behandles uden dyrkning. Hvis stiksen er negativ og der er symptomer på UVI må man supplere med dyrkning. <i>Dyrkning:</i> Ved de traditionelle kriterier på 10<sup>5</sup> CFU/ml er specificiteten høj, men sensitiviteten kun omkring 50%. Ved en lavere tærskel værdi for dyrkning på 10<sup>3</sup> CFU/ml er sensitiviteten betydeligt højere, mens specificiteten kan sænkes minimalt ( hos yngre kvinder med symp på nedre UVI).</p>	
--	--	--	--	--	--

				<p>Det har vist at være sikkert og effektivt at behandle ukompliceret UVI ved telefonkonsultationer. Dette er dog kun vist hos lavrisiko kvinder som ikke for nyligt har haft UVI og som ikke har vaginale symp og som er under 55 år.</p> <p><i>Opfølgning:</i> Rutinemæssig opfølgning med dyrkning er generelt unødvendig, selv hos kvinder med sporadisk recidiv. Der er ingen grund til at lave billeddiagnostik (UL; CT ell pyelografi). -med mindre der er persisterende hæmaturi.</p>	
--	--	--	--	---	--

## Litteraturliste:

1. Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: Transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17(2):227-241.
2. Fihn SD. Clinical practice. acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med.* 2003;349(3):259-266.
3. Laegehaandbogen.dk. Laegehaandbogen.dk. .
4. Instruks Klinisk Mikrobiologisk Afdeling Århus Sygehus.  
<http://E-dok.rm.dk/e-dok/admin/GUI.nsf/desktop.html?open>. .
5. Members of the ECLM-European Urinalysis Group and ESCMID Working Party, Other Contributors and Sponsors. European urinalysis guidelines-ECLM. *Scand J Clin Lab Invest.* 2000(60):1-96.
6. KASS EH. The role of asymptomatic bacteriuria in the pathogenesis of pyelonephritis. In: Quinn EL KE, ed. *Biology of pyelonephritis.* ; 1960:199-412.
7. KASS EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians.* 1956;69:56-64.
8. 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;307(8):463-468.



9. Richards D, Toop L, Chambers S, Fletcher L. Response to antibiotics of women with symptoms of urinary tract infection but negative dipstick urine test results: Double blind randomised controlled trial. *BMJ*. 2005;331(7509):143.
10. Llor C, Rabanaque G, Lopez A, Cots JM. The adherence of GPs to guidelines for the diagnosis and treatment of lower urinary tract infections in women is poor. *Fam Pract*. 2011;28(3):294-299.
11. Little P, Moore MV, Turner S, et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;340:c199.
12. Dalmose A. **Lav en urin-D+R, hver gang blærebetændelse mistænkes.** . 2012;Ugeskrift for Læger(174(49):3115).
13. Little P, Turner S, Rumsby K, et al. Developing clinical rules to predict urinary tract infection in primary care settings: Sensitivity and specificity of near patient tests (dipsticks) and clinical scores. *Br J Gen Pract*. 2006;56(529):606-612.
14. Little P, Turner S, Rumsby K, et al. Validating the prediction of lower urinary tract infection in primary care: Sensitivity and specificity of urinary dipsticks and clinical scores in women. *Br J Gen Pract*. 2010;60(576):495-500.
15. Bjerrum L, Grinsted P, Sogaard P. Can we rely on the results of urine microscopy and culture when tests are performed in general practice? *Ugeskr Laeger*. 2002;164(14):1927-1930.
16. Hiraoka M, Hida Y, Mori Y, et al. Quantitative unspun-urine microscopy as a quick, reliable examination for bacteriuria. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005;65(2):125-132.

17. Smith P, Morris A, Reller LB. Predicting urine culture results by dipstick testing and phase contrast microscopy. *Pathology*. 2003;35(2):161-165.
18. Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract*. 2002;52(482):729-734.
19. Bleidorn J, Gagyor I, Kochen MM, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection?--results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med*. 2010;8:30-7015-8-30.