

**EEN PROSPECTIEF ONDERZOEK NAAR HET BELOOP VAN
ASYMPTOMATISCHE BATERIURIE BIJ KINDEREN**

PROEFSCHRIFT

**TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE
GENEESKUNDE**

AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT TE ROTTERDAM

OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS

PROF. DR. B. LEIJNSE

EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.

DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATS VINDEN OP

WOENSDAG 7 SEPTEMBER 1977 DES NAMIDDAGS

TE 4.15 UUR PRECIES

DOOR

INEKE HAAG

GEBOREN TE VELP

DRUKKERIJ J.H. PASMANS, 'S-GRAVENHAGE

PROMOTOREN: PROF. DR. H.A. VALKENBURG
 DR. M.J. VAN TROMMEL

CO-REFERENTEN: PROF. DR. M.F. MICHEL
 DR. H.E. ZOETHOUT

*What is man, when you come to think
upon him, but a minutely set,
ingenious machine for turning, with
infinite artfulness, the red wine
of Shiraz into urine?*

Karen Blixen

De uitgifte van dit proefschrift is mede
mogelijk gemaakt door een subsidie van
de Nier Stichting Nederland

Vanuit het Instituut voor Huisartsgeneeskunde van de Erasmus Universiteit te Rotterdam werd in 1970 door dr.M.J. van Trommel het initiatief genomen tot een onderzoek naar het voorkomen van asymptomatische bacteriurie bij kinderen en de mogelijke gevolgen daarvan. Hiertoe werd een werkgroep gevormd bestaande uit vertegenwoordigers van de afdelingen epidemiologie, kindergeneeskunde, klinische microbiologie en huisartsgeneeskunde. Op verzoek waren de Nier Stichting Nederland en het Praeventiefonds bereid de hieraan verbonden financiële lasten op zich te nemen. Aan de uitvoering van dit onderzoek hebben velen hun medewerking gegeven. Allereerst waren dat de ruim twintigduizend Rotterdamse kinderen, die zo vriendelijk waren om voor ons een plasje te doen, vervolgens de verpleegkundigen en de artsen van de consultatiebureaus voor zuigelingen en kleuters en de onderzoekers en onderwijzers van de kinderdagverblijven, de basisscholen, de kindertuinen en de kinderopvanginstellingen. Het onderzoek werd verder de medewerkers van de afdeling Kinderneurologie van de Stichting Samenwerkende Rotterdamse Kruisdeling geneeskundig schooltoezicht van de G.G.en G.D., die ons de benodigde administratieve gegevens evenstreeks verstrekten. Aan het onderzoek van de kinderen met bacteriurie werkten een aantal mensen van het Sophia Kinderziekenhuis mee. De serologische typeringen van de E.coli stammen werden verricht door dr. P.A.M. Guinée en medewerkers van het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid. De firma's Conintental Pharma en Orion stelden een deel van het materiaal ter beschikking. Graag wil ik op deze plaats een ieder bedanken, die heeft bijgedragen aan het tot stand komen van dit proefschrift. Mijn naam wil ik hier noemen Ine van der Veecken, Leonie Dröge-Datema, Carolien Starink-Sliep, Hennie van Geest-Mesters, Annebeth Swartsenberg, Emmy Hage-Middelkoop en Joke Burger, die al die jaren hielpen bij de dagelijkse uitvoering van het onderzoek en prof.dr.M.F.Michel, dr.M.J.van Trommel, prof.dr.H.A.Valkenburg en dr.H.E.Zoethout, die zorgden voor de wetenschappelijke begeleiding. De uitvoering van het boekje werd verzorgd door Annemarie Turien. Tot slot wil ik een woord van bijzondere dank richten tot mijn promotor prof.dr.H.A.Valkenburg voor zijn stimulerende begeleiding.

INHOUD

VOORWOORD	5
1. INLEIDING	7
2. A PROSPECTIVE STUDY OF ASYMPTOMATIC BACTERIURIA IN CHILDREN	
I. Bacteriological aspects	25
3. A PROSPECTIVE STUDY OF ASYMPTOMATIC BACTERIURIA IN CHILDREN	
II. Epidemiological aspects	53
4. A PROSPECTIVE STUDY OF ASYMPTOMATIC BACTERIURIA IN CHILDREN	
III. Clinical aspects	75
5. OVER HET VOOR EN TEGEN VAN: EEN SCREENINGSONDERZOEK NAAR ASYMPTOMATISCHE BACTERIURIE BIJ KINDEREN	103
SAMENVATTING	135
SUMMARY	140
CURRICULUM VITAE	145

HOOFDSTUK 1

INLEIDING

De laatste twintig jaar staan urineweginfecties volop in de belangstelling. Hiervoor is een tweetal belangrijke redenen aan te wijzen. In de eerste plaats behoren urineweginfecties en de hierbij vaak aanwezige afwijkingen in de urinewegen, te midden van alle aandoeningen die tot een chronische nierinsufficiëntie kunnen leiden, tot die aandoeningen die het beste therapeutisch te beïnvloeden zijn. In de tweede plaats is de diagnostiek van urineweginfecties aanmerkelijk verbeterd sinds Kass in 1956 het belang van de kwantitatieve urinekweek aantoonde (1). Hiermee bleek het mogelijk om, zonder gebruik te hoeven maken van een door catheterisatie verkregen portie urine, een duidelijk onderscheid te maken tussen een urineweginfectie en contaminatie van buitenaf. In spontaan geloosde urine van patiënten met urineweginfecties werden bijna altijd meer dan 10^5 bacteriën per ml. gevonden en meestal in reïncultuur, terwijl een gecontamineerde urine zelden meer dan 10^4 bacteriën per ml. bevatte en meestal in mengcultuur. Het verschijnsel bacteriurie werd dan ook gedefinieerd als de aanwezigheid in de urine van meer dan 10^5 bacteriën per ml. in reïncultuur. Uit verder onderzoek is gebleken dat bacteriurie ook kan voorkomen zonder dat er klachten of symptomen zijn die wijzen op het bestaan van een urineweginfectie. In dat geval spreekt men van een asymptomatische bacteriurie (a.b.). In het onderstaande zal worden besproken wat er uit de literatuur bekend is over het verschijnsel a.b. en hoe dit de aanleiding is geweest tot het hier beschreven onderzoek.

Diagnostiek van asymptomatische bacteriurie

Zoals gezegd wordt van a.b. gesproken wanneer in de urine meer dan 10^5 bacteriën per ml. aanwezig zijn, zonder dat er klachten of symptomen zijn die wijzen op een urineweginfectie. Er is evenwel een kleine kans dat een kweekuitslag van meer dan 10^5 bacteriën per ml. in reïncultuur toch op contaminatie berust. Om deze kans zo klein mogelijk te maken dient de urine allereerst zo steriel mogelijk te worden opgevangen

hetgeen in de praktijk inhoudt dat na wassen van de genitalia externa in een steriel (of huishoudelijk schoon) potje een middenportie van de urine wordt opgevangen. Deze urine dient dan direkt na lozing onderzocht te worden of gekoeld bewaard te worden om vermeerdering van het aantal in de urine aanwezige bacteriën tegen te gaan. Verder is de kans op een fout-positieve uitslag te verkleinen door de urinekweek te herhalen. Norden en Kass berekenden dat, indien bij meer dan 90% van de personen waarbij de eerste urinekweek een reinkultuur van meer dan 10^5 bacteriën per ml. oplevert dit bij de tweede kweek weer het geval is, met 99% zekerheid aangenomen kan worden dat de personen waarbij tweemaal meer dan 10^5 bacteriën per ml. in reinkultuur zijn gevonden inderdaad een bacteriurie hebben. Vindt men de tweede keer bij minder dan 90% een positieve urinekweek dan moet nog een derde kweek volgen (2).

Over de noodzaak van het wassen van de genitalia externa op de kindertleeftijd bestaan verschillende meningen. Sommigen vinden het wel belangrijk (3), terwijl anderen menen dat het voor de betrouwbaarheid van de kweekuitslag geen verschil maakt of er al dan niet wordt gewassen bij kinderen (4).

Het meest betrouwbare diagnosticum voor een bacteriurie, is de kwantitatieve urinekweek. Het nadeel hiervan is dat het een arbeids- en materiaalintensieve methode is. Daarom is er naast deze methode een aantal vereenvoudigde technieken ontwikkeld die hieronder zullen worden besproken.

In het algemeen geldt dat de waarde van een diagnostische test wordt bepaald door zijn sensitiviteit en specificiteit (tabel 1). Een hoge sensitiviteit of gevoeligheid betekent dat er weinig fout-negatieve en een hoge specificiteit dat er weinig fout-positieve uitslagen zijn. Sensitiviteit en specificiteit geven dus de mate aan waarin een bepaalde test in staat is een bepaalde ziekte op te sporen. In de literatuur wordt bij vergelijkingen tussen de kwantitatieve urinekweek en andere screeningsmethodieken ook vaak gesproken over sensitiviteit en specificiteit. Dit is volgens de definitie onjuist en daarom wordt er door ons gesproken over 'fout-positieve' en 'fout-negatieve' uitslagen ten opzichte van de urinekweek. Hierbij wordt er dan stilzwijgend vanuit

Tabel 1. Sensitiviteit en specificiteit.

	ziekte aanwezig	ziekte afwezig
testuitslag positief	a	c
testuitslag negatief	b	d
sensitiviteit: $\frac{a}{a + b}$	specificiteit: $\frac{d}{c + d}$	

Tabel 2. Vergelijking van de resultaten van de kwantitatieve urinekweek en diverse andere screeningsmethodieken voor asymptomatische bacteriurie (aan de hand van literatuurgegevens (7-16)).

	in vergelijking met de kwantitatieve urinekweek	
	'fout-negatief'	'fout-positief'
Uriglox	4-34%	<1-8%
Nitriet	10-50%	<1%
TTC	5-30%	2-8%
Uricult	0-5%	1-3%

gegaan, dat de kwantitatieve urinekweek normatief is voor de aan- of afwezigheid van een bacteriurie.

In een recent artikel hebben Sturmans, Valkenburg en Burema (5) erop gewezen dat bij screening op een ziekte met een lage prevalentie, het van groot belang is dat de specificiteit zeer hoog is, aangezien anders erg veel mensen ten onrechte tot patiënt worden bestempeld met alle nadelen vandien. Uiteraard dient de sensitiviteit ook niet te laag te zijn om met enige zekerheid te kunnen zeggen dat het aantal gevonden patiënten overeenkomt met het aantal dat in de populatie aanwezig is. Het aantal mensen dat ten onrechte wordt gerustgesteld, mag ook niet te groot zijn. De screeningstests die in omloop zijn vallen uiteen in twee groepen, namelijk de bacteriologische en de chemische tests. De bacteriologische tests zijn in het algemeen betrouwbaarder. Verder hebben zij het voordeel dat de gevonden bacteriën kunnen worden gedetermineerd en dat hun gevoeligheidsspectrum kan worden bepaald. Een nadeel is dat de uitslag pas na 24 uur bekend is.

Als bacteriologische test kennen we naast de kwantitatieve urinekweek, zoals die in het bacteriologisch laboratorium wordt uitgevoerd, de 'dip-slide' methode (Uricult). Deze bestaat uit een objectglaasje dat aan twee kanten met een dun laagje voedingsbodem is bedekt. Het glaasje wordt in de urine gedoopt, 24 uur geïncubeerd bij 37° C., waarna aan het aantal bacteriekolonies dat erop is gegroeid, kan worden afgemeten hoeveel bacteriën er in het urinemonster voorkwamen. Hiertoe dient men de groeidichtheid te vergelijken met een bijgevoegde schaal. Het is niet strikt nodig te incuberen bij 37° C., ook bij kamertemperatuur verkrijgt men goede resultaten, zij het dat de bacteriekolonies dan iets minder snel groeien en men soms 48 uur moet wachten om een duidelijk resultaat te verkrijgen (6). De voedingsbodems aan beide zijden van het objectglaasje zijn verschillend. Aan de ene kant is dit een Mac Conkey voedingsbodem. Dit is een voor Gram-negatieve bacteriën selectieve voedingsbodem, waarop de groei van Gram-positieven wordt geremd. Dit in tegenstelling tot de voedingsbodem aan de andere kant van het glaasje, de CLED (cystine-lactose-electrolyte-deficiënt), die niet selectief is en waarop zowel Gram-positieven als Gram-negatieven groeien. Aangezien

verwekkers van urineweginfecties in het algemeen Gram-negatieve bacteriën zijn en contaminatie zowel door Gram-positieven als Gram-negatieven kan worden veroorzaakt, kan men door de beide zijden van het glaasje te vergelijken een indruk krijgen over de soort bacterie waarmee men te doen heeft (7, 8, 9).

De chemische tests berusten op het aantonen in de urine van stofwisselingsproducten, die door de bacteriën in de blaas zijn gevormd of op de afwezigheid van stoffen die door deze bacteriën zijn verbruikt. Zo berust de nitrietest op het aantonen van nitriet dat door bacteriën uit de in de urine aanwezige nitraten wordt gevormd, de TTC-test op het aantonen van triphenylformazan dat uit triphenyltetrazoliumchloride wordt gevormd. De glucosetest (Uriglox) daarentegen toont abnormaal lage of afwezige glucoseconcentraties aan, aangezien bacteriën voor hun stofwisseling glucose nodig hebben (10-15). De chemische tests zijn in het algemeen uitgevoerd als teststrookjes die in de urine worden gedoopt en direct zijn af te lezen. Alleen de TTC-test moet vier uur geïncubeerd bij 37° C. De Microstix bestaat uit een teststripje met drie testzones. Eén bevat de nitrietest, de andere twee een droge voedingsbodem met een oppervlakte van ieder ongeveer 1 cm² met TTC en respectievelijk met en zonder natriumdesoxycholaat dat de groei van Gram-positieve bacteriën belet. Dit maakt een semikwantitatieve telling van het aantal bacteriën mogelijk, maar deze kunnen niet worden overgeënt.

Het grootste nadeel van de chemische test is dat ze in het algemeen minder betrouwbaar zijn (zie tabel 2). Bovendien is een bacteriurie, veroorzaakt door *Ps. aeruginosa* of *Enterococcus faecalis*, niet aan te tonen met de nitrietest en zijn *Ps. aeruginosa*, Proteussoorten en Staphylococci niet door de TTC op te sporen. Verder zijn aan het uitvoeren van deze testen bepaalde voorwaarden verbonden. In het algemeen dient de urine voldoende lang in de blaas te zijn geweest om de bacteriën tijd te geven voor het omzetten van deze stoffen (opgegeven wordt 6-8 uur). Voor de glucosetest geldt bovendien dat de proefpersoon in die tijd niet mag eten. Uiteraard is deze proef bij patiënten met diabetes mellitus ook niet uitvoerbaar.

Aetiologie

In het algemeen ontstaan urineweginfecties langs de ascenderende weg, een enkele keer ook wel haematogeen of lymfogeen. Dit is ook een van de redenen waarom urineweginfecties bij vrouwen zoveel meer voorkomen dan bij mannen. Ongeveer 80% van de urineweginfecties, symptomatisch en asymptomatisch, wordt veroorzaakt door *E.coli*. Het is gebleken dat een klein aantal van de ruim 150 bekende serotypen verantwoordelijk is voor ongeveer de helft van de urineweginfecties veroorzaakt door *E.coli*, namelijk de typen 0-1, 2, 4, 6, 7 en 75. Waarschijnlijk komt dit doordat dit de typen zijn die het meest in de darm voorkomen en niet omdat deze typen een bepaalde affiniteit voor de urinewegen hebben (16). De overige verwekkers van urineweginfecties zijn o.m. *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *S. aureus*, *S. albus*, *Str. faecalis* en *Ps. aeruginosa*. Het is bekend dat er naast de aanwezigheid van bacteriën een aantal andere factoren is, die bijdragen aan het ontstaan van urineweginfecties, zoals:

- anatomische en functionele afwijkingen van de urinewegen, vooral wanneer deze afvloedbelemmering of residuvorming veroorzaken
- stenen
- instrumentatie via de urethra
- sexuele activiteit, vooral bij vrouwen, gezien hun kortere urethra
- hygiëne (mogelijk bevordert het dragen van luiers ook het ontstaan van urineweginfecties)
- de pH van de urine, die bij vrouwen hoger is dan bij mannen
- de bactericide werking van het blaaslijmvlies en de prostaatvloeistof.

Of het bestaan van antilichamen tegen bepaalde verwekkers van urineweginfecties een zekere bescherming geeft tegen recidieven, is niet bekend. Deze antilichamen worden gevonden bij mensen die een pyelonefritis doormaakten en meestal niet na een cystitis en kunnen daarom van nut zijn bij het lokaliseren van een infectie, maar in hoeverre zij het ontstaan van een infectie kunnen voorkómen, is nog niet bekend.

Een zeer belangrijke factor bij het ontstaan van een pyelonefritis is de aanwezigheid van vesico-ureterale reflux. Reflux komt meer voor bij kinderen dan bij volwassenen. Waarschijnlijk is het een congenitale

aandoening, die mits niet te ernstig, bij het ouder worden spontaan kan verdwijnen en anders tot op volwassen leeftijd blijft bestaan. Bij kinderen met urineweginfecties wordt het in 35% van de gevallen, die ter attentie van een kinderarts komen, gevonden (Smellie, 17). Volgens Hodson (18) wordt in 85-100% van de gevallen van chronische pyelonefritis een reflux gevonden. Volgens Rolleston (19) is voor het ontstaan van een pyelonefritis de aanwezigheid van een (intrarenale) reflux belangrijker dan de aanwezigheid van een bacteriurie. Intrarenale reflux zou voornamelijk voorkomen bij kinderen onder de vier jaar. Hiermee in overeenstemming is de uitspraak van Smallpiece dat een chronische pyelonefritis bij kinderen zijn oorsprong meestal in de vroege jeugd heeft, vóór het vierde levensjaar (20).

Vóórkomen van symptomatische en asymptomatische urineweginfecties

Symptomatische urineweginfecties komen jaarlijks bij 2,6-5,9% van de volwassen vrouwen en 0,18% van de volwassen mannen voor (21).

Uit bevolkingsonderzoeken is gebleken dat a.b. wordt gevonden bij 0-0,5% van de volwassen mannen, 3-7% van de niet-zwangere en 3,5-10% van de zwangere vrouwen (2, 22, 23, 24). Bij bejaarden worden voor mannen en vrouwen percentages tot 20% opgegeven.

In Nederland is in een aantal huisartspraktijken onderzoek gedaan naar het voorkomen van urineweginfecties bij vrouwen en meisjes door Luger, Van Trommel, Gaymans en Oh (24, 25, 26, 27). De door hen gevonden prevalentiegetallen zijn in bovenstaande percentages verwerkt.

Bij zuigelingen in de eerste levensmaanden wordt a.b. meer bij jongens dan bij meisjes gevonden, namelijk bij respectievelijk 2,3 en 0,3% (28). Ook symptomatische infecties komen op die leeftijd meer voor bij jongens (20). Enerzijds is dit verklaarbaar door het ontstaan van infecties bij congenitale afwijkingen van de urinewegen, die bij jongens vaak ernstiger obstructies geven dan bij meisjes, anderzijds door het feit dat pasgeboren jongens in het algemeen vatbaarder blijken voor infecties dan meisjes. Er wordt namelijk vooral bij pasgeboren jongens ook wel eens een voorbijgaande bacteriurie gevonden zonder verdere afwijkingen (29, 30). Na de zuigelingenleeftijd worden urineweginfecties bij

jongens zeer sporadisch gevonden (31, 32). Bij meisjes neemt de a.b. met de leeftijd toe van 0,3% bij 0 jarigen tot 0,8% bij 0-4 jarigen, 0,7-1,6% bij 5 jarigen, 1,0-2,2% bij 6 jarigen en 1,4-2,5% bij 7 jarigen. Daarna blijft het tot het 15e-18e jaar constant 1,0-2,5% waarna het mede onder invloed van sexuele activiteit en mogelijk de veranderde hormonale situatie weer toeneemt tot de percentages die bij volwassen vrouwen worden gevonden (33, 34, 35).

De jaarlijkse incidentie van a.b. bedraagt in de leeftijdsgroep 5-19 jaar 0,3-0,9% (3, 34, 35). Over de jaarlijkse incidentie op jongere leeftijd was bij de aanvang van dit onderzoek niets bekend. Symptomatische infecties komen jaarlijks bij ongeveer 0,6% van de kinderen voor (36). Smallpiece vond dat bij 72% van de kinderen die met urineweginfecties bij een kinderarts kwamen, deze infectie voor de eerste maal was opgetreden vóór de leeftijd van vier jaar (20).

Verband tussen asymptomatische bacteriurie en afwijkingen van de tractus uropoieticus

Uit diverse studies is gebleken dat bij nader onderzoek van personen met a.b. afwijkingen van de tr. uropoieticus aan het licht kunnen komen. Bij volwassen vrouwen werden radiologische afwijkingen bij 34% van de vrouwen met a.b. gevonden (23). Bij kinderen worden deze afwijkingen nog frekwenter gevonden. Oh, die in zijn huisartspraktijk alle vrouwen en meisjes van 4-60 jaar onderzocht, vond urologische afwijkingen bij vier van de negen meisjes met a.b. onder de 20 jaar, tegen vier van de 49 vrouwen met a.b. van 20-60 jaar (27).

Uit buitenlandse studies is bekend dat bij 10-23% van de kinderen met a.b. tekenen van pyelonefritis op het IVP worden gevonden, reflux wordt bij 20-35% van de kinderen met a.b. gevonden (3, 31, 33, 34, 35, 37). Verder worden dan nog aandoeningen gevonden, zoals aangeboren afwijkingen en urethrastenosen.

Het is de vraag of er wezenlijke verschillen bestaan tussen een a.b. en een symptomatische urineweginfectie. Bij goed navragen blijken mensen met een a.b. in ruim de helft van de gevallen toch wel klachten te hebben, zoals buikpijn, mictieklachten of onverklaarbare koortaanvallen of

enuresis bij kinderen. Bovendien blijken mensen met een a.b. in het verleden nogal eens een urineweginfectie te hebben gehad of in de toekomst te krijgen. Wel schijnt er binnen de groep patiënten met urineweginfecties een onderscheid te maken te zijn tussen enerzijds patiënten met cystitis en anderzijds patiënten met pyelonefritis. Zo vonden Manners et al. (38) dat er bij volwassen vrouwen een verband bestond tussen a.b. en een radiologisch aantoonbare pyelonefritis. Deze kwamen vaak afwisselend bij dezelfde vrouwen voor, terwijl een (recidiverende) cystitis bij een andere groep vrouwen werd gevonden, die zelden een a.b. of tekenen van pyelonefritis op het IVP kregen. Ook vonden zij bij de a.b.-pyelonefritis groep vaker anatomische afwijkingen dan bij de cystitis groep.

Gaymans (26) vond bij vrouwen een significante relatie tussen het voorkomen van a.b. en het doorgemaakt hebben van een pyelonefritis, terwijl er geen verband was tussen een a.b. en een doorgemaakte cystitis.

Beloop van a.b. in de tijd en invloed van medicamenteuze therapie

Het is bekend dat a.b. bij zwangeren in 20-40% van de gevallen tot een acute pyelonefritis later in die zwangerschap leidt en derhalve wordt behandeling van a.b. in de graviditeit algemeen aangeraden (2).

Bij niet-zwangere vrouwen is het nut van behandeling niet aangetoond. Uit een onderzoek van Asscher (23) bleek ongeveer even vaak als bij zwangeren een symptomatische infectie te ontstaan, maar deze verliep in het algemeen minder ernstig. Bovendien bleek het geven van een behandeling op de lange duur van weinig invloed te zijn, aangezien de bacteriurie zeer gemakkelijk recidiveert. Na een jaar bleek er geen verschil te zijn tussen twee groepen vrouwen waarvan de ene wel en de andere niet was behandeld; 36% van de vrouwen in beide groepen had in dat jaar een symptomatische infectie gehad en 36% was de a.b. kwijtgeraakt. Van Trommel vond in zijn onderzoek dat een week na het staken van de behandeling vrijwel iedere bacteriurie was verdwenen, maar dat naar mate de tijd tussen het beëindigen van de behandeling en de controle verstrijkt het aantal recidief- of herinfecties toeneemt.

Gaymans vond in zijn vervolgonderzoek dat zonder behandeling binnen één

jaar 19% van de vrouwen de a.b. spontaan kwijtraakte, 31% kreeg een symptomatische infectie, terwijl 42% de a.b. behield. Er waren duidelijke verschillen tussen de vrouwen die symptomatisch werden en zij die asymptomatisch bleven. In de eerste groep hadden veel vrouwen alleen een pyelonefritis of cystitis gehad en werden veel IVP afwijkingen gevonden. De tweede groep daarentegen had minder vaak een pyelonefritis of cystitis gehad, weinig IVP afwijkingen, maar wel vaak cystoscopische afwijkingen.

Over het beloop van a.b. op de kindertleeftijd waren bij de aanvang van ons onderzoek alleen gegevens bekend uit het onderzoek van Kunin, die alle kinderen waarbij een a.b. was gevonden behandelde. Deze behandeling bestond uit een 10-14 daagse kuur met antimicrobiële middelen. Daarna werden ze driemaandelijks vervolgd.

Er bleken veel recidieven voor te komen en in 80% van de gevallen met een andere bacteriesoort of coli-type. Werd een recidief vastgesteld dan werd opnieuw therapie gegeven. Het bleek dat na iedere kuur 20-25% van de meisjes in een langdurige remissie geraakte, onafhankelijk van het aantal voorafgaande kuren. Tweederde van de recidieven ging gepaard met klachten en 10% was klinisch een pyelonefritis.

Aangezien er tot dusver nog niets bekend was over het verloop van a.b. bij kinderen die niet werden behandeld, was dat de voornaamste reden tot het opzetten van dit onderzoek.

Doelstellingen van het hier beschreven onderzoek

Uitgaande van de vraag naar de betekenis van a.b. bij kinderen, met name in verband met het ontstaan van een chronische pyelonefritis, is dit onderzoek opgezet met de volgende doelstellingen:

1. Bepalen van de prevalentie van a.b. bij jongens van 0-1 jaar en meisjes van 0-10 jaar.
2. Bepalen van de jaarlijkse incidentie van a.b. bij dezelfde groep kinderen.
3. Nagaan of er bij de kinderen met a.b. urologische afwijkingen bestaan, die verband kunnen houden met deze a.b. en het zonder behandeling vervolgen van die kinderen waarbij een a.b. zonder deze

afwijkingen is gevonden.

4. Toetsen op hun betrouwbaarheid en bruikbaarheid van enkele eenvoudige screeningsmethoden.

Opzet van het onderzoek

De opzet van het onderzoek staat hierna schematisch weergegeven. In de jaren 1971-1975 zijn ruim 20.000 kinderen van 0-10 jaar onderzocht op het voorkomen van a.b. De samenstelling van de onderzoekspopulatie wordt behandeld in hoofdstuk 3, waar de epidemiologische aspecten van het onderzoek worden besproken. De wijze waarop de diagnose a.b. werd gesteld, alsmede de vergelijking van de resultaten van Uriglox en Uricult, twee eenvoudige screeningsmethoden, met die van de semikwantitatieve urinekweek komen in hoofdstuk 2, dat handelt over de bacteriologische aspecten van het onderzoek aan de orde.

De kinderen waarbij een a.b. werd vastgesteld, werden door de kinderartsen van de Werkgroep nagekeken volgens een vaststaand protocol. De resultaten van dit klinisch onderzoek staan vermeld in hoofdstuk 4. Op grond van de resultaten van dit onderzoek werden de kinderen verdeeld in twee groepen. De ene groep bestond uit kinderen waarbij afwijkingen waren gevonden. Zij werden hiervoor behandeld. De andere groep waren kinderen zonder afwijkingen die niet werden behandeld. Deze kinderen kwamen in een vervolgonderzoek om het natuurlijk beloop van de onbehandelde bacteriurie te kunnen bestuderen. Hun lotgevallen staan ook vermeld in hoofdstuk 3, dat gaat over de epidemiologie van a.b.

ABRO-werkgroep

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek is opgezet, uitgevoerd en begeleid door de ABRO-werkgroep (Asymptomatische Bacteriurie Rotterdam). Deze werkgroep heeft in de loop der jaren uit de volgende personen bestaan:

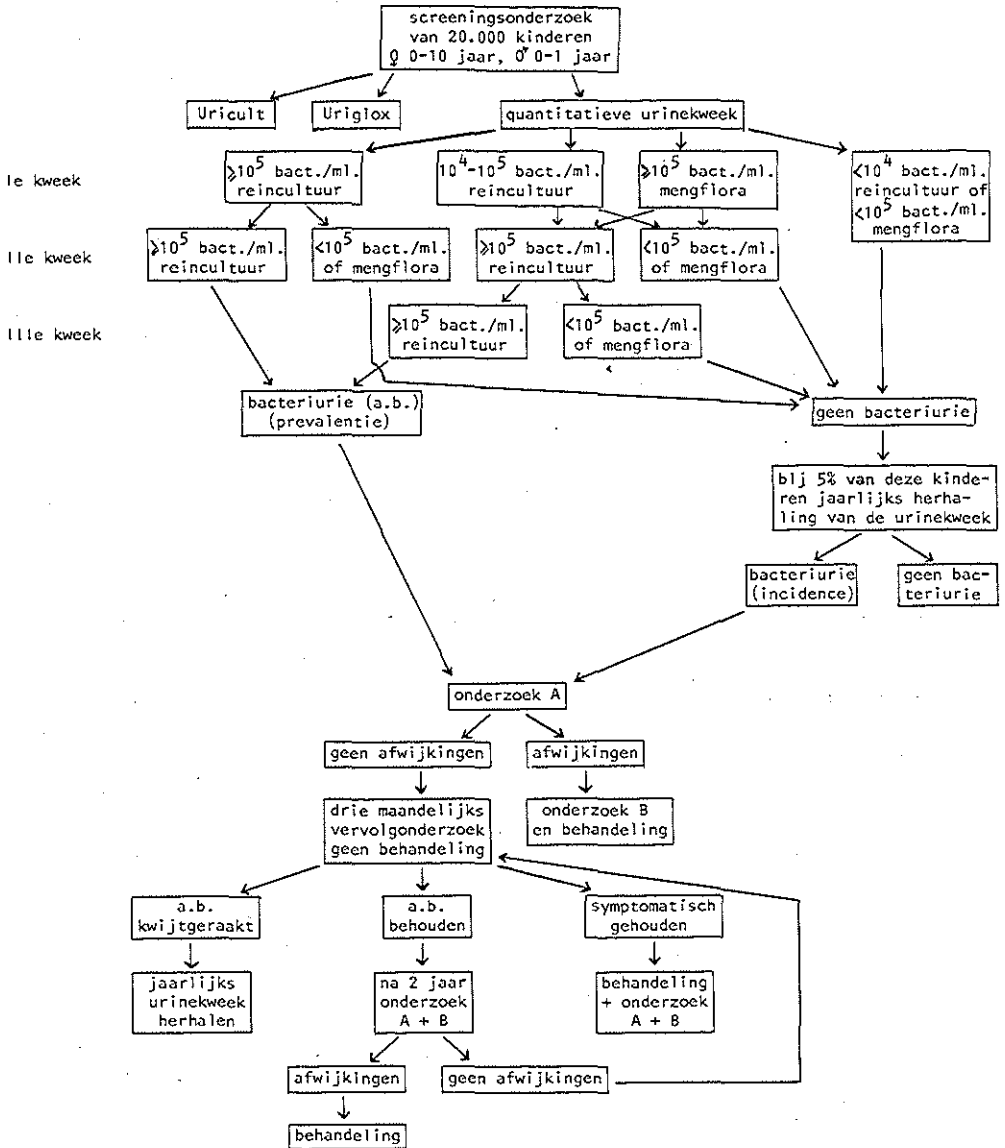
Prof. Dr. N.J. Bakker, uroloog

Prof. Dr. C.P.A. van Boven, bacterioloog

J.J.M. van Collenburg, kinderarts

Dr. C.J.G.C.A. Cornil, uroloog

OPZET VAN HET ONDERZOEK



L. Dröge-Datema, epidemiologisch medewerkster
Dr. P.A.M. Guinée, bacterioloog
H.J. Haag, huisarts
E.A. Hage-Middelkoop, epidemiologisch medewerkster
J.C. Lorrier, bacteriologe
H. van Geest-Mesters, epidemiologisch medewerkster
Prof. Dr. M.F. Michel, bacterioloog
C.A. Starink-Sliep, epidemiologisch medewerkster
A. Swartsenberg, epidemiologisch medewerkster
Dr. M.J. van Trommel, lector huisartsgeneeskunde
Prof. Dr. H.A. Valkenburg, epidemioloog
C.M.A. van der Veeke, analiste
Dr. H.E. Zoethout, kinderarts

Opzet van dit proefschrift

Behalve deze inleiding bestaat dit proefschrift uit een viertal artikelen, die ter publicatie worden aangeboden aan de Journal of Infectious Diseases en het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. De eerste drie doen verslag van de bacteriologische, epidemiologische en klinische aspecten van het onderzoek en het laatste hoofdstuk behandelt de vraag naar het nut van het screenen op ab bij kinderen.

Literatuur

1. KASS, E.H. (1956) Asymptomatic infections of the urinary tract. Trans. Ass. Amer. Phys. 69, 56.
2. NORDEN, C.W. en E.H. KASS (1968) Bacteriuria of pregnancy - a critical appraisal. Ann. Rev. Med. 19, 431.
3. KUNIN, C.M., R. DEUTSCHER en A.J. PAQUIN (1964) Urinary tract infection in schoolchildren: an epidemiologic, clinical and laboratory study. Medicine (Baltimore) 43, 91.
4. SAVAGE, D.C.L., M.I. WILSON, E.M. ROSS en W.M. FEE (1969) Asymptomatic bacteriuria in girl entrants to Dundee primary schools. B.M.J. 3, 75.
5. STURMANS, F., H.A. VALKENBURG en L. BUREMA (1976) Is screening op cervixcarcinoom wenselijk en zo ja, via algemeen bevolkingsonderzoek of onderzoek bij high-risk groepen. N.T.v.G. 120, 1197.
6. ARNEIL, G.C., T.A. McALLISTOR en P. KAY (1970) Detection of bacteriuria at room-temperature. Lancet 1, 119.
7. GILLENWATER, J.Y. (1975) Diagnosis of urinary tract infection: Appraisal of diagnostic procedures. Kidney Int. 8, S3.
8. WILLE, L. en J. WINTER (1969) Erfahrungen mit einer einfachen Methode zur quantitativen Keimbestimmung aus dem Urin. Dtsch. Med. Wochenschr. 94, 2223.
9. VAN DER ZWAARD, J.H., M. VOS en W.P. VAN DEN HOUT (1973) Het 'Uricult-project'. h. & w. 16, 332.
10. FRITZ, H., L. KÖHLER en B. SCHERSTÉN (1969) Assessment of subnormal urinary glucose as an indicator of bacteriuria in population studies. Acta Med. Scand. suppl. 504.
11. BRUNDTLAND, G.H. en B. HOVIG (1973) Screening for bacteriuria in schoolgirls. Am. J. Epidemiol. 97, 246.
12. CRAIG, W.A., C.M. KUNIN en J. DE GROOT (1973) Evaluation of new urinary tract infection screening devices. Appl. Microbiol. 26, 196.
13. HIRSCH, H.A. (1970) Screeningtests zur Erfassung von Bakteriurien. Dtsch. Med. Wochenschr. 95, 1532.

14. MOFFAT, C.M., M.R. BRITT en J.P. BURKE (1974) Evaluation of miniature test for bacteriuria using dehydrated media and nitrite pads. *Appl. Microbiol.* 28, 95.
15. ALWALL, N. en A. LOHI (1973) Factors affecting the reliability of screening tests for bacteriuria, I. *Acta Med. Scand.* 193, 499.
16. GRÜNEBERG, R.N., D.A. LEIGH en W. BRUMFITT. *Escherichia coli* serotypes in urinary tract infection: studies in domiciliary, antenatal and hospital practice. *In: Urinary tract infection. Proceedings of the first national symposium (1968)*, 68.
17. SMELLIE, J.M. (1967) Medical aspects of urinary infection in children. *J. Roy. Coll. Phys.* 1, 189.
18. HODSON, C.J., T.M.J. MALING, P.J. MC.MANAMON en M.G. LEWIS (1975) Reflux nephropathy. *Kidney Int.* 8, S50.
19. ROLLESTON, G.L., T.M.J. MALING en C.J. HODSON (1974) Intrarenal reflux and the scarred kidney. *Arch. Dis. Child.* 49, 531.
20. SMALLPIECE, V. Urinary tract infection in childhood and its relevance to disease in adult life (1968).
21. MOND, N.C. (1965) Presentation, diagnosis and treatment of urinary tract infection in general practice. *Lancet* I, 514.
22. KUNIN, C.M. (1966) Asymptomatic bacteriuria. *Ann. Rev. Med.* 17, 383.
23. SUSSMAN, M., A.W. ASSCHER, W.E. WATERS, J.A.S. EVANS, H. CAMPBELL, K.T. EVANS en J. EDMUND WILLIAMS (1969) Asymptomatic significant bacteriuria in the non-pregnant woman. *B.M.J.* 1, 799.
24. VAN TROMMEL, M.J. Huisarts en urineweginfectie. Academisch Proefschrift, Groningen (1968).
25. LUGER, G.W. Urineweginfecties in de algemene praktijk. Academisch Proefschrift, Amsterdam (1967).
26. GAYMANS, R. De klinische betekenis van bacteriurie. Academisch Proefschrift, Leiden (1972).
27. OH, I.T. en J. DE JONG (1975) Onderzoek naar asymptomatische bacteriurie in een huisartspraktijk. *h. & w.* 10, 400.
28. LITTLEWOOD, J.M., P. KITE en B.A. KITE (1969) Incidence of neonatal urinary tract infection. *Arch. Dis. Child.* 44, 617.

29. ABBOTT, G.D. (1970) Transient asymptomatic bacteriuria in children. *B.M.J.* 1, 207.
30. ABBOTT, G.D. (1972) Neonatal bacteriuria: a prospective study in 1460 infants. *B.M.J.* 1, 267.
31. DAVIES, J.M., J.M. LITTLEWOOD, G.L. GIBSON en S.R. MEADOW (1974) Prevalence of bacteriuria in infants and preschool children. *Lancet* 2, 7.
32. KUNIN, C.M., E. ZACHA en A.J. PAQUIN (1962) Urinary tract infections in schoolchildren: I. Prevalence of bacteriuria and associated urologic findings. *New Eng. J. Med.* 266, 1287.
33. ASSCHER, A.W. et al. (1973) Screening for asymptomatic urinary tract infection in schoolgirls. *Lancet* 2, 1.
34. SAVAGE, D.C.L., M.I. WILSON, H. MCHARDY, D.A.E. DEWAR en W.M. FEE (1973) Covert bacteriuria of childhood: a clinical and epidemiological study. *Arch. Dis. Child.* 48, 8.
35. DODGE, W.F., E.F. WEST en L.B. TRAVIS (1974) Bacteriuria in schoolchildren. *Am. J. Dis. Child.* 127, 364.
36. HODGKIN, K. Towards earlier diagnosis (1973).
37. NEWCASTLE ASYMPTOMATIC BACTERIURIA RESEARCH GROUP (NABRG) (1975) Asymptomatic bacteriuria in schoolchildren in Newcastle upon Tyne. *Arch. Dis. Child.* 50, 90.
38. MANNERS, B.T.B., P.R. GROB, C. DULAKE en N.W.T. GRIEVE. The interrelationships of asymptomatic bacteriuria, acute bacterial pyelonephritis and bacterial cystitis in women. *In: Urinary tract infection. Proceedings of the second national symposium (1973)*, 186.

HOOFDSTUK 2

A PROSPECTIVE STUDY OF ASYMPTOMATIC BACTERIURIA (AB) IN CHILDREN

I. Bacteriological aspects

H.J. Haag, for the ABRO workgroup *)

Introduction

In 1971 a prospective study of asymptomatic bacteriuria (ab) was started in the city of Rotterdam in children from 0 through 10 years of age.

The study was designed with the following aims:

1. To determine the prevalence and incidence of ab in Dutch children of 0-10 years old;
2. To define the rate of urological abnormalities among the bacteriuric children;
3. To study the natural history of untreated bacteriuria in those children found to have no urological abnormalities;
4. To compare some simple screening methods for the detection of bacteriuria on their usefulness for mass-screening purposes.

This paper discusses the bacteriological aspects of the study which comprised in total 20,129 children. Epidemiological and clinical aspects will be published in subsequent papers. †)

Materials and methods

Criteria for establishment of a case

Bacteriuria was defined as being present when two consecutive midstream urine cultures contained 10^5 or more bacteria per ml of the same species in pure growth.

The interval between collection of specimens was less than fourteen days. For screening cultures with 10^4 - 10^5 bacteria per ml in pure growth or cultures with more than 10^5 bacteria per ml in mixed culture two more urinespecimens were collected. Only when these latter two contained 10^5 or more bacteria per ml in pure growth of the same species, bacteriuria

*) voor de samenstelling van de ABRO-werkgroep zie blz. 18

†) zie hoofdstuk 3 en 4

was considered to be present.

In the initial phase of the study cleansing of the external genitals was not applied. In the third, fourth and fifth year of the study two more urine specimens were collected but now after cleansing, in those children fulfilling the above mentioned definition of bacteriuria. Cleansing was conducted with a 10% *sapo mollis* solution. The third and fourth urine specimens were sampled within fourteen days after the second positive urine culture.

Study area and population

Rotterdam is an industrial city with a large harbour in the western part of the Netherlands. It has about 670,000 inhabitants.

The population of this study comprises children from 0 through 10 years of age. During a period of five years (1971-1975) 20,129 children participated in the study. For boys the study was restricted to the 0-1 year of age group.

Urine collection and transportation

In the age group 0-1 year urine was collected by means of a pediatric urine collector (Coloplast Denmark). In most cases urine was sampled within one hour after application of the bag. As soon as urine was passed the bag was removed, one corner cut off and the urine poured into a sterile plastic cup. For older children up to five years the urinal, described by N.P. Huttunen et al. (1) was used. Schoolchildren above five years used a modification of this urinal adapted to a normal toilet-seat. The plastic cups were placed in a coolbox (temperature between 0-10° C) and transported within two hours after micturition to the laboratory. Within one hour after arrival at the laboratory the urines were examined and cultured.

Bacteriological procedures

Urine was cultured on a Mac Conkey agar by the semi-quantitative method as described by Lorrier and Valkenburg (2).

In this method the pattern of growth of one drop of urine is compared

with standard growth patterns. Simultaneously a dipslide method, Uricult (partly supplied by Orion OY, Helsinki) (3) and the Uriglox method (partly supplied by Kabi AB, Stockholm) (4) were applied and the results compared.

The Uricult consists of a glass carrier with two different culture media, a Mac Conkey agar and a nutrient agar, Cystine-Lactose-Electrolyte Deficient agar (CLED) each on a different side. The Uriglox method measures the glucose concentration of the urine which is in a non-bacteriuric-nondiabetic person 2-20 mg/100 ml and in nondiabetic bacteriurics reduced below 2 mg/100 ml as the glucose is consumed by most bacteria causing urinary tract infection (4). For the proper use of the Uriglox method an urine sample is needed which has been obtained in the fasting state, and where the urine must have remained in the bladder for at least six hours. Otherwise glucose consumption is hampered by a too short incubation time or alimentary glucose is passed in the urine after a meal. For practical reasons these conditions could not be fulfilled in our mass-screening survey. However in a selected group of initially positive children the Uriglox was applied under the required conditions.

The final decision whether a child was bacteriuric or not was based solely on the results of the semiquantitative urine culture. All strains of positive children were classified and an antibiotic sensitivity pattern was determined. Strains of *E.coli* were serotyped in the National Institute of Public Health (R.I.V.) by the method described by Guinée et al. (5). In the first three years of the study typing was done only by O antigen, in the last two years also by K antigen.

Serum antibody titers against the homologous *E.coli* strains were determined by the bacterial agglutination technique of Edwards and Ewing as described by Percival et al. (6).

Results

Bacterial counts in first and repeated urine cultures

In the younger age group a high proportion of children showed some growth or mixed growth on the semiquantitative urine culture. In part this can

Table 1. Results of first urine cultures according to age and sex

Sex	Year of life	n.	Results of first urine cultures (In percentages)							
			Not to be repeated				To be repeated			
			$<10^3$	10^3-10^4	10^4-10^5 mixed	sub- total	10^4-10^5 pure	$\geq 10^5$ mixed	$\geq 10^5$ pure	sub- total
♂	1st	2300	31.9	60.0	5.1	97.0	0.3	0.8	1.9	3.0
♀	1st	2529	24.8	67.2	4.9	96.9	0.3	0.9	1.9	3.1
♀	2nd-3rd	2307	48.2	45.7	3.0	96.9	0.5	0.9	1.7	3.1
♀	4th-6th	5149	70.7	26.6	0.7	98.0	0.1	0.3	1.6	2.0
♀	7th-10th	7844	72.7	23.8	0.9	97.4	0.3	0.2	2.1	2.6
Total		20129	58.7	36.6	2.1	97.4	0.3	0.5	1.9	2.6

be explained by the method of collection (Coloplast baby urine collector) and further more by the fact that cleansing of the external genitals was not applied and perineal hygiene in these age groups is low.

According to our screening procedure 2.6% of all first urine cultures had to be repeated: 0.3% had a first urine culture of 10^4 - 10^5 bacteria per ml in pure growth, 0.5% of more than 10^5 bacteria per ml in mixed culture and 1.9% of more than 10^5 bacteria per ml in pure growth. After one or two subsequent cultures bacteriuria was finally considered to be present in 1.0%. Five percent of the first urine cultures with 10^4 - 10^5 bacteria per ml in pure growth or more than 10^5 bacteria per ml in mixed culture finally showed more than 10^5 bacteria per ml and 50% of the initial cultures with more than 10^5 bacteria per ml in pure growth yielded 10^5 bacteria per ml again in pure growth on repeated culture (table 1 and 2). In girls there is a significant increase with age ($p < 0,0001$). In the first year of life bacteriuria is significantly more found in boys than in girls ($p < 0,01$).

Screening methods

A. Uricult.

In 15,392 children the first urine culture was compared with the Uricult method, 162 of them had an ab.

The Uricult method compared favourably with the semiquantitative urine culture, although sometimes bacterial counts were somewhat lower in the Uricult method. On the CLED-side of the Uricult more mixed cultures were observed especially in the range of 10^3 - 10^4 bacteria per ml. This could be expected as the CLED-agar is a less selective culture medium than the Mac Conkey-agar (table 3 and 4).

There was complete agreement between the semiquantitative urine culture and the Mac Conkey side of the Uricult in 81.6% and between the semiquantitative urine culture and the CLED-side of the Uricult in 87.8%. Based on the results of the Mac Conkey side of the Uricult, applying the same criteria for repeating an urine culture, 77 urine cultures would not have been repeated, when the decision had been made solely on the basis of the Mac Conkey side of the Uricult, but 27 urine cultures would

Table 2. Results of repeated urine cultures according to age and sex

			Results of first, second and third urine cultures in absolute numbers (percentages in brackets)							
			Bacteriuria absent				Bacteriuria present			
			10 ⁴ -10 ⁵ pure	≥ 10 ⁵ mixed	≥ 10 ⁵ pure	subtotal	10 ⁴ -10 ⁵ pure	≥ 10 ⁵ mixed	≥ 10 ⁵ pure	subtotal
			<10 ⁵ or mixed	<10 ⁵ or mixed	<10 ⁵ or mixed		≥ 10 ⁵ pure	≥ 10 ⁵ pure	≥ 10 ⁵ pure	
First culture			n.d. *)	n.d.	n.d.		≥ 10 ⁵ pure	≥ 10 ⁵ pure	n.d.	
Second culture										
Third culture										
Sex	Year of life	n.								
♂	1st	2300	4	18	27	49 (2.1%)	2		17	19 (0.8%)
♀	1st	2529	7	21	44	72 (2.8%)		1	6	7 (0.3%)
♀	2nd-3rd	2307	12	19	34	65 (2.8%)		1	5	6 (0.3%)
♀	4th-6th	5149	7	15	38	60 (1.2%)		1	45	46 (0.9%)
♀	7th-10th	7844	22	18	49	89 (1.1%)	1	1	116	118 (1.5%)
Total		20129	52 (0.3%)	91 (0.5%)	192 (0.8%)	335 (1.7%)	3 (0.01%)	4 (0.02%)	189 (0.9%)	196 (1.0%)

*) n.d. = not done

Table 3. Comparison between results of first urine cultures and Uricult (Mac Conkey side)

Uricult (Mac Conkey)	Semi-quantitative urine culture						
	$< 10^3$	10^3-10^4	10^4-10^5 mixed	10^4-10^5 pure	$\geq 10^5$ mixed	$\geq 10^5$ pure	total
$< 10^3$	9056	3433	51	3	9	5	12557
10^3-10^4	29	2130	116	14	17	13	2319
10^4-10^5 mixed		14	105		15	1	135
10^4-10^5 pure		12	8	26	3	33	82
$\geq 10^5$ mixed		2	3	1	34	5	45
$\geq 10^5$ pure			2	2	2	248	254
Total	9085	5591	285	46	80	305	15392

Table 4. Comparison between results of first urine cultures and Uricult (CLEd-side)

Uricult (CLEd-side)	Semi-quantitative urine culture						
	$< 10^3$	10^3-10^4	10^4-10^5 mixed	10^4-10^5 pure	$\geq 10^5$ mixed	$\geq 10^5$ pure	total
$< 10^3$	8701	1157	10		5	2	9875
10^3-10^4	379	4322	67	6	9	7	4790
10^4-10^5 mixed	4	89	157	4	29	2	285
10^4-10^5 pure		16	3	25	1	27	72
$\geq 10^5$ mixed	1	7	47	2	33	9	99
$\geq 10^5$ pure			1	9	3	258	271
Total	9085	5591	285	46	80	305	15392

have been repeated which now were not. For the CLED-side these figures were respectively 64 and 75. Of the 162 children who according to our definition qualified as having an ab, two would have been missed when the decision to repeat an urine culture had been based on the results of the Mac Conkey-side of the Uricult and one had been missed when this decision had been reached on the results of the CLED-side of the Uricult (table 5).

In 125 urine samples a comparison was made between the Uricult method incubated at room temperature for 24 and 48 hours and at 37° C for 24 hours. There was a good agreement and of the 37 urine specimens who yielded counts of 10^4 bacteria per ml or more at 37° C only two had counts below 10^4 bacteria per ml at roomtemperature. The Uricult method therefore proves to be a useful tool in screening for bacteriuria (table 6).

B. Uriglox.

In 2,565 children the first urine culture was compared with the Uriglox method. As mentioned under methods in this part of the study we did not fulfill the proper conditions for the use of the Uriglox method. These requirements are: collection of first morning urine, which has been at least for six hours in the bladder of a non-diabetic person. The results are given in table 7. They showed to be rather disappointing. Fiftyfive urines had a count of 10^5 or more bacteria per ml in pure growth semiquantitatively, but only 22 (40%) of these were positive with the Uriglox method. And of the 86 urines which were positive with the Uriglox method only 22 (26%) had an urine culture of 10^5 or more bacteria per ml in pure growth.

After this an attempt was made to apply the Uriglox method under the required conditions. For this second part of the study children between 5 and 11 years of age with an initial urine culture of 10^5 bacteria per ml or more in pure growth were selected, in order to exclude on one hand small children who might have difficulties to hold up their urine for six hours and on the other hand to include urine cultures likely to be significant in count. To the parents of these children a written

Table 5. Comparison between results of first urine cultures of 162 children with asymptomatic bacteriuria and Uricult (normal numbers Mac Conkey side, in brackets CLED-side) *)

Uricult	Semi-quantitative urine culture			
	10^4 - 10^5 pure	$\geq 10^5$ mixed	$\geq 10^5$ pure	total
10^3 - 10^4		1	1	2
10^4 - 10^5 mixed		(1)		(1)
10^4 - 10^5 pure	2 (2)		3 (3)	5 (5)
$\geq 10^5$ mixed		2 (2)	3 (4)	5 (6)
$\geq 10^5$ pure			147 (147)	147 (147)
unknown		1 (1)	2 (2)	3 (3)
Total	2	4	156	162

*) children were considered to have ab if their first urine culture contained $\geq 10^4$ in pure growth or $\geq 10^5$ in mixed culture and after that two cultures $\geq 10^5$ in pure growth were obtained.

Table 6. Comparison between incubation of Uricult at 37° C for 24 hours and at room temperature (18° C) for 24 and 48 hours (normal numbers Mac Conkey side, in brackets CLED-side)

Uricult 18° C	Uricult 37° C 24 hours		
	$< 10^4$	$\geq 10^4$	total
24 hours $< 10^4$	88 (86)	2 (2)	90 (88)
$\geq 10^4$		35 (37)	35 (37)
48 hours $< 10^4$	88 (86)	1 (2)	89 (88)
$\geq 10^4$		36 (37)	36 (37)
Total	88 (86)	37 (39)	125 (125)

instruction for the use of Uriglox was sent together with two sterile plastic containers. One bottle contained a conservative to inhibit the growth of bacteria and keep the glucose content at the original level, the other did not. The parents were asked to put both containers with first morning urine in the refrigerator until one of us would collect and transport them to the laboratory (in a coolbox). The urine in the container with the conservative was tested with the Uriglox method while the other sample was cultured. The results are presented in table 8. Again the Uriglox method showed a relative high percentage of false negative results. Of the 67 children who had an urine culture of 10^5 bacteria per ml or more in pure growth only 49 (73.1%) showed a positive result with the Uriglox method.

Prevalence of ab with and without cleansing of the external genitals

In the third, fourth and fifth year of the study of all children who were found to have ab according to our criteria for screening two more urine samples were collected after cleansing of the external genitals (table 9). Out of these 111 children with an ab in the screeningsphase a total number of 11 children (10%) had no bacteriuria after cleansing. Only six of these 11 have been seen by the pediatrician subsequently and two of them had micturitional complaints, and both had an urethral stenosis and a third child had a vesico-ureteral reflux with hydronephrosis. Therefore these three children cannot be considered to be false positive but are more likely children with intermittant bacteriuria. The remaining eight children eventually could be considered to be false positive which would then reduce the prevalence of ab from 1.0% without cleansing to 0.93% with cleansing, a reduction of 7%.

Micro-organisms isolated

The distribution of bacterial species and their antibiotic sensitivity pattern is shown in table 10. In 177 cases (90%) bacteriuria was caused by E.coli, in 13 cases (7%) by Klebsiella and in 3 cases (1.5%) by Str. faecalis. In three cases no determination was done. Per child two strains were available in 96 of the children, four strains in 100 of the

Table 7. Comparison between results of first urine cultures and Uriglox without prescribed conditions

Uriglox	Semi-quantitative urine culture		
	$\geq 10^5$ pure	$< 10^5$ pure or mixed	total
Positive	22	64	86
Negative	33	2446	2479
Total	55	2510	2565

Table 8. Comparison between results of a single urine culture and Uriglox (under prescribed conditions) in children over 4 years of age with a previous culture of more than 10^5 bacteria per ml in pure growth

Uriglox	Semi-quantitative urine culture		
	$\geq 10^5$ pure	$< 10^5$ pure or mixed	total
Positive	49	1	50
Negative	18	24	42
Total	67	25	92

Table 9. Results of urine cultures without and with cleansing of the external genitals

Year	Screening phase			Confirmation phase		No.
	Without cleansing			With cleansing		
	1st culture	2nd culture	3rd culture	1st culture	2nd culture	
1971 - 1972	10^4 - 10^5 pure	$\geq 10^5$ pure	$\geq 10^5$ pure	not done	not done	3 *)
	$\geq 10^5$ mixed	$\geq 10^5$ pure	$\geq 10^5$ pure	not done	not done	2
	$\geq 10^5$ pure	$\geq 10^5$ pure		not done	not done	80
1973 - 1975	10^4 - 10^5 pure	$\geq 10^5$ pure	$\geq 10^5$ pure	$\geq 10^5$ pure	$\geq 10^5$ pure	1
	$\geq 10^5$ mixed	$\geq 10^5$ pure	$\geq 10^5$ pure	$\geq 10^5$ pure	$\geq 10^5$ pure	1
	$\geq 10^5$ pure	$\geq 10^5$ pure		$\geq 10^5$ pure	$\geq 10^5$ pure	98
	$\geq 10^5$ pure	$\geq 10^5$ pure		$\geq 10^5$ pure	$< 10^4$	2
	$\geq 10^5$ mixed	$\geq 10^5$ pure	$\geq 10^5$ pure	$< 10^4$	$< 10^4$	1
	$\geq 10^5$ pure	$\geq 10^5$ pure		$< 10^4$	$< 10^4$	8
						196

*) Including one child in 1973

Table 10. Bacterial species found in 196 children with asymptomatic bacteriuria and their antibiotic sensitivity pattern *)

	Sensi- tive	Insensitive to														Changing ? sensitivity †)	Total		
		s	a	t	c	ch	s+t	f+t	a+t	a+p	s+c	t+c	a+p+t	s+t+ch	s+b+c+n		no.	%	
E.coli	142	7	8	2	1	7		3				1	1		4	176	89.8		
E.coli/Proteus	1 ‡)										1 ‡)					1 ‡)	0.5		
Klebsiella	3	3					1	1	5							13	6.6		
Str. faecalis										2					1	3	1.5		
Not determined																3	1.5		
Total	146 ‡)	7	3	8	2	1	7	1	4	5	2	1 ‡)	1	1	1	4	3	196 ‡)	99.9

*) The antimicrobial agents tested were: sulfonamides (s), nitrofurantoin (f), ampicillin (a), nalidixic acid (n), kanamycin (k), colistin (c), gentamycin (g), carbenicillin (p), chloramphenicol (ch), tetracyclin (t) and trimethoprim-sulfonamide (b). Of every child at least two strains were available.

†) Different sensitivity pattern in first and subsequent cultures.

‡) In one person a double infection was found of a sensitive E.coli strain and an insensitive Proteus strain.

children. In four cases, all strains of *E. coli*, there was a difference in sensitivity pattern between first and subsequent cultures although the serotypes were the same. Twentyfive percent of the children had bacteria which were insensitive to one or more antimicrobial agents. Bacteria insensitive to sulfonamides were found in 9%, to tetracyclin in 12%, to ampicillin in 7% and to nitrofurantoin in less than 1% of the children with ab. These percentages include 13 cases (6.6%) of bacteriuria caused by *Klebsiella* or *Str. faecalis*, which are known to have a primary insensitivity for some of the antimicrobial agents tested. Children who had insensitive strains did not more often report to have had urinary tract infections in the past. Nor were they found to have more urological abnormalities or cases of pyelonephritis.

Serological characterization of E. coli

The 177 strains of *E. coli* were characterized serologically by O and sometimes by K antigen. Of 93 children four strains were available and of 75 children two strains. In four children one of the two strains and in five children both strains got lost or did not survive on subcultures (table 11).

In 24 instances (14%) the strains showed autoagglutination (rough strains) and 19 times (11%) they were untypable, despite the availability of antisera against 181 O antigens and in the last two years of the study of antisera against 92 K antigens.

In 16 cases one of the strains was untypable or autoagglutinative, in six cases two different types were found and in 103 cases (58%) there were two or four typable strains of the same type. Of these 103 six were only typable with antisera against K-antigen and the remaining 97 with antisera against O-antigen. The distribution of O serotypes in these 97 strains in relation to the results of the urological examination of these children is represented in table 12.

Pyelonephritis was found in children with serotypes: 0-1, 0-2, 0-4, 0-7, 0-62, 0-126, 0-141 and 0-149. Children reporting to have had urinary tract infection in the past were found among the serotypes: 0-1, 0-2, 0-4, 0-6, 0-7, 0-8, 0-22, 0-44, 0-75, 0-141, 0-148 and 0-153.

Table 11. Results of serotyping of E.coli strains from 177 children with asymptomatic bacteriuria

	no.	%
Twice or four times typable (same type)	103	58.1
Twice or four times typable (different type)	6	3.4
Twice or four times untypable	19	10.7
Twice or four times autoagglutinative	24	13.6
Typable and untypable strains	11	6.2
Typable and autoagglutinative strains	4	2.3
Untypable and autoagglutinative strains	1	0.6
Only one strain available	4	2.3
Strains lost or dead	5	2.8
Total	177	100.0

Table 12. Characterization of E.coli strains, from 97 children found to have twice or more the same serotype, according to 0 antigenic groups, related with results of urological examination.

Serotype	Urological examination				
	No.	No abn. *)	Pyelone- phritis	Other abn. *)	Unknown
0-1	7	3	1	2	1
0-2	10	3	2	4	1
0-4	8	5	1	2	
0-6	6	4		2	
0-7	4	2	1	1	
0-8	3	2		1	
0-9	4	3		1	
0-17	3	3			
0-22	3	3			
0-25	5	2		3	
0-75	15	11		3	1
0-141	6	3	1	2	
0-148	2	2			
0-149	2		1		1
0-153	2			2	
misc. †)	17	10	2	5	
Total	97	56	9	28	4

*) abn. = abnormalities

†) miscellaneous group of serotypes found only in one child:

0-10, 0-11, 0-15, 0-44, 0-57, 0-62, 0-64, 0-73, 0-92, 0-95, 0-109,
0-112, 0-115, 0-118, 0-126, 0-154, 0-181.

Underlined cases with pyelonephritis.

Table 13. Serum antibody titers against the homologous E.coli strain in 168 children *) with an asymptomatic bacteriuria caused by E.coli.

Titer	Urological examination						Total
	No abnormalities		Pyelonephritis		Other abnormalities		
	no	%	no	%	no	%	
1:80 or less	57	57	14	14	29	29	100
1:160	4	57			3	43	7
1:320					1	100	1
1:640							
1:1280							
1:2560							
1:5120 or more			1	100			1
Autoagglutinative	17	45	8	21	13	34	38
Unknown	10	48	1	5	10	48	21
Total	88	52	24	14	56	33	168

*) in 9 cases no urological examination was done, nor was a titer available.

Antibodies

A study of the distribution of antibody titers against the homologous *E. coli* strain could be conducted in 109 of the 177 cases of *E. coli* bacteriuria. In 68 instances this was not done for various reasons. Only once a titer of over 1:320 was found. This was a child with pyelonephritis. But 14 other children with pyelonephritis had a titer of 1:80 or less (table 13).

Discussion

This article reports the bacteriological aspects of a study of ab in Dutch children of 0-10 years of age. As in other studies an overall prevalence of about 1% was observed (7, 8, 9, 10, 11). In the first phase of this study cleansing was not applied prior to urine collection, but only a midstream urine portion was collected. Of the initial cultures 1.9% showed 10^5 or more bacteria per ml in pure growth but after the second culture this number was reduced with 0.9%, a reduction of 50%. This is comparable with the findings of Kunin (7) who did clean the girls external genitals and Savage (12) who did not. Nevertheless it is likely that among the 1.0% cases some bacteriurics would have to be discarded if a third urine culture had been performed (Norden and Kass, 13). It is conceivable that these false positive cases will occur among those children without urological abnormalities and this could mean that the conclusion with regard to the natural history of bacteriuria in our study is at variance. Therefore in the third and fourth year of the study the screening procedure was extended by determining two more urine specimens of those children who yielded more than 10^5 bacteria in the screening phase but now after cleansing of the external genitals with 10% *sapo mollis*. This rendered two advantages. Firstly we did not have to clean all the children in the study, a practical and psychological advantage, but only the 1% who showed two consecutively positive cultures. Secondly we got an estimate of the percentage of possible false positive cases so far included in our follow-up study. Of the 111 children who had two unclean voided and two clean voided cultures 11 had cultures with less than 10^5 bacteria per ml after

cleansing. As among these 11 children there were at least three with micturitional complaints and urological abnormalities it is likely that in some people bacteriuria is intermittantly present even when they have urological pathology. This stresses the fact that screening for asymptomatic bacteriuria only shows a snapshot of the situation at one moment in time which does not necessarily mean that in a given population all children with existing urological abnormalities are detected.

Screening methods

Analysis of the dipslide method showed that at a screening level of 10^4 bacteria per ml in 4.7% of both the dipslide and the semiquantitative urine culture the urine culture had to be repeated. Only two cases which by culture method proved to have bacteriuria would not have been detected by the dipslide method when the Mac Conkey side of the dipslide would have been used for the final decision. So with others we can conclude that the dipslide is a very easy and reliable tool in screening for bacteriuria (14, 15, 16). Even with incubation at room temperature it yields good results (17, 18). The use of the Uriglox method in screening for ab is controversial. In this study even under the required conditions the number of 'false negative' results with the Uriglox was too high (27%). Scherstén in his study (4) observed only 4% 'false negative' cases and Köhler (19) found no 'false negative' cases among 6 children with bacteriuria and less than 1% 'false positives' in 1,450 negatives. Others confirm our disappointing figures (14, 16). Whether this is due to patients failure or to method failure is difficult to say. When asked for, all parents reported to have followed the instructions. Nevertheless the fact that the Uriglox method is bound to rather strict conditions for which we have to rely on the cooperation of both the parents and the children could be one of the reasons for the varying results in the different studies.

Organisms isolated and their antibiotic sensitivity pattern

Comparing the two cultures on which the decision ab was made in four cases the two strains did not have the same sensitivity pattern and in

six cases the two strains showed to be a different serotype of *E.coli*. It could be argued whether these cases are proper cases of ab according to the criteria of Kass. As in the literature systematic serotyping of all collected strains has not been published, a comparison cannot be made. It is likely, however, that in 5% of the cases with ab the criteria of Kass are not fulfilled when serotyping of *E.coli* is systematically applied. An explanation for these differences could be either that a double infection was present or a reinfection between the cultures or in the cases with a changing sensitivity pattern the loss of R-factor. Nine percent of the strains was found to be insensitive to sulfonamides, 12% to tetracyclin, 7% to ampicillin and less than 1% to nitrofurantoin. In a hospital study of *E.coli* causing nonenteric infections in children Riley (20) found 8.4% to be insensitive to tetracyclin and 17.2% to ampicillin.

Robertson (21) observed among micro-organisms causing urinary tract infection in a general practice in 1971 30% of the strains to be insensitive to sulfonamides, 23% to tetracyclin, 11% to ampicillin and 5% to nitrofurantoin, and Gaymans (22) in a study of ab in women in a Dutch general practice for sulfonamides, ampicillin and nitrofurantoin respectively 10%, 2.5% and 0% insensitive strains.

Analysis of the five year study period did not reveal any change in the sensitivity pattern of the isolated bacteria in relation to the various antimicrobial agents tested.

In the present study no relation was observed between the sensitivity pattern and serotypability of the *E.coli* strains. Neither was there any relation with a previous history of urinary tract infection or abnormalities on urological examination. It is therefore probable that the insensitive strains are merely a reflexion of the wide distribution of antibiotics in our Dutch society and that the sensitivity pattern does not give any additional information on the background of the bacteriuria.

E.coli serotypes

In 61.5% of the children with a bacteriuria caused by *E.coli* at least

two screening strains were typable and in 8.5% only one strain was typable. This is comparable with the study of Kunin where 67.4% of the strains were typable. The serotypes most frequently observed were 0-1, 0-2, 0-4, 0-6, 0-25, 0-75 and 0-141. Apart from 0-25 and 0-141 these are the same types found by Kunin to be most prevalent. The serotypes 0-1, 0-2, 0-4, 0-6, 0-7 and 0-75 are reported to cause a relatively high percentage of urinary tract infections (23, 24, 25, 26). In our study they represented 52% of all typable strains. Five of the nine cases with pyelonephritis belonged to these serotypes and 14 of the 28 cases with other urological abnormalities. Again about half of those cases who reported to have had a history of urinary tract infections harboured one of these serotypes.

Some authors (23, 24) found more pyelonephritis among the serotypes 0-2, 0-4 and 0-6. In our study this relation is not clear. The serotypes 0-2, 0-4 and 0-6 are found in three of the nine cases with pyelonephritis and in 21 of the 88 others. Even in one child a pyelonephritis was detected caused by 0-126, a serotype commonly associated with infantile diarrhea. The fact that these six serotypes are observed in about half the number of the typable strains can be explained in two ways. Or they have a special 'uropathogenicity' or they are more prevalent in the human gut. Recent studies seem to support this last point of view (25).

Antibodies

No relation was found between antibodytiters and a past history of urinary tract infection. As only one high titered serum sample associated with pyelonephritis was found, and in 14 cases with radiological signs of pyelonephritis the titer did not exceed 1:80, low antibodytiters do apparently not exclude upper urinary tract infection (27). Kunin, who determined antibodytiters in children with ab by the haemagglutinationtest of Neter reports that in most of the children over two years old antibodies were present but that high titers or a strong raise in titer was seldom seen. In clinic cases high titers are more prevalent even in children (28, 29). Smellie, using the same technique as we, found in children who came to a hospital for their urinary tract infection

a raised titer (1:640 or more) in 38% of the cases. In general the titers were lower in younger children, in children without symptoms or radiological abnormalities and in children under treatment. So probably the fact that we observed so few high titers could be due to selection of the more severe cases seen at the clinical level as opposed to the general population.

References

1. Huttunen, N.P., Mella, E., Mäkelä, P. Simple method for increasing reliability in diagnosis of urinary infection. *Lancet* 1:22, 1970.
2. Lorrier, J.C., Valkenburg, H.A. Quantitative urine culture by surface drop method. *Appl. Microbiol.* 18:57-63, 1969.
3. Guttman, D., Naylor, G.R.E. Dipslide: an aid to quantitative urine culture in general practice. *Br. Med. J.* 3:343-345, 1967.
4. Scherstén, B. Screening for bacteriuria with a testpaper for glucose. *JAMA* 204:205, 1968.
5. Guinée, P.A.M., Agterberg, C.M., Jansen, W.H. *Escherichia coli* O antigen typing by means of a mechanized microtechnique. *Appl. Microbiol.* 24, no. 1:127-131, 1972.
6. Percival, A., Brumfitt, W., de Louvois, J. Serum antibody levels as an indication of clinically inapparent pyelonephritis. *Lancet* 2:1027-1033, 1964.
7. Kunin, C.M., Deutscher, R., Paquin, A.J. Urinary tract infection in schoolchildren: an epidemiologic, clinical and laboratory study. *Medicine (Baltimore)* 43:91-130, 1964.
8. Abbott, G.D. Neonatal bacteriuria: a prospective study in 1460 infants. *Br. Med. J.* 1:267-269, 1972.
9. Littlewood, J.M., Kite, P., Kite, B.A. Incidence of neonatal urinary tract infection. *Arch. Dis. Child.* 44:617-620, 1969.
10. Randolph, M.F., Greenfield, M. The incidence of asymptomatic bacteriuria and pyuria in infancy. *J. Pediatr. (St. Louis)* 65:57-66, 1964.
11. Savage, D.C.L., Wilson, M.I., Mc. Hardy, H., Dewar, D.A.E., Fee, W.M. Covert bacteriuria of childhood: a clinical and epidemiological study. *Arch. Dis. Child.* 48:8-20, 1973.
12. Savage, D.C.L., Wilson, M.I., Ross, E.M., Fee, W.M. Asymptomatic bacteriuria in girl entrants to Dundee primary school. *Br. Med. J.* 3:75-80, 1969.

13. Norden, C.W., Kass, E.H. Bacteriuria of pregnancy - a critical appraisal. *Ann. Rev. Med.* 19:431-470, 1968.
14. Brundtland, G.H., Hovig, B. Screening for bacteriuria in school-girls. *Am. J. Epidemiol.* 97:246-254, 1973.
15. Wille, L., Winter, J. Erfahrungen mit einer einfachen Methode zur quantitativen Keimbestimmung aus dem Urin. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 94:2223-2226, 1969.
16. Craig, W.A., Kunin, C.M., de Groot, J. Evaluation of new urinary tract infection screening devices. *Appl. Microbiol.* 26:196-201, 1973.
17. Arneil, G.C., McAllistor, T.A., Kay, P. Detection of bacteriuria at room-temperature. *Lancet* 1:119-121, 1970.
18. Welton, J.B.V., Bruining, M., Wijnen, J.Th.M., Beekhuizen, C.C.M. Dipslide en screening op bacteriurie. *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* 116:1732-1735, 1972.
19. Köhler, L. Health control of four-year-old children. *Acta Paediatr. Scand.* (suppl.) 235, 1973.
20. Riley, P.D., Riley, H.D. Serotypes and antibiotic susceptibility of *E.coli* in non-enteric infections of children. *Scan. J. Infect. Dis.* 5:187-191, 1973.
21. Robertson, M.H. A study of resistance patterns of urinary pathogens in general practice. W. Brumfitt and A.W. Asscher (ed.). *In Urinary Tract Infection. Proceedings of the second national symposium.* Oxford University Press, London, 1973, p. 119-130.
22. Gaymans, R., Valkenburg, H.A., Haverkorn, M.J., Goslings, W.R.O. A prospective study of urinary-tract infections in a Dutch general practice. *Lancet* 2:674-677, 1976.
23. Mabeck, C.E., Ørskov, F., Ørskov, I. *Escherichia Coli* serotypes and renal involvement in urinary tract infection. *Lancet* 1: 1312-1314, 1971.
24. Rantz, I.A. Serological grouping of *Escherichia Coli*. *Arch. Intern. Med.* 109:91-96, 1962.

25. Grüneberg, R.N., Leigh, D.A., Brumfitt, W. Escherichia Coli serotypes in urinary tract infections: studies in domiciliary, antenatal and hospital practice. F. O'Grady and W. Brumfitt (ed.). *In Urinary Tract Infection. Proceedings of the first national symposion.* Oxford University Press, London, 1968, p. 68-79.
26. Guinée, P.A.M., Michel, M.F., Agterberg, C.M., Ugueto, N., van Vonnno, Jeanette. Resident, transient and uropathogenic E.coli strains in the intestinal tract of healthy and hospitalized adults. *Antonie van Leeuwenhoek* 38:557-566, 1972.
27. Clark, H., Ronald, A.R., Turck, M. Serum antibody response in renal versus bladder bacteriuria. *J. Infect. Dis.* 123:539-543, 1971.
28. Brumfitt, W., Percival, A. Serum antibody response as an indication of renal involvement in patients with significant bacteriuria. E.H. Kass (ed.). *In Progress in pyelonephritis.* F.A. Davies Co., Philadelphia, 1965, p. 118-128.
29. Smellie, J.M., Purcell, R., Prescod, N., Brumfitt, W. Relationship between serum antibody titer and radiological findings in children with urinary tract infection. W. Brumfitt and A.W. Asscher (ed.). *In Urinary Tract Infection. Proceedings of the second national symposion.* Oxford University Press, London, 1973, p. 31-38.

HOOFDSTUK 3

A PROSPECTIVE STUDIE OF ASYMPTOMATIC BACTERIURIA (AB) IN CHILDREN

II. Epidemiological aspects

H.J. Haag and H.A. Valkenburg, for the ABRO workgroup *)

Introduction

The study reported here was designed primarily as a prospective study on the natural history of asymptomatic bacteriuria (ab) in childhood. For this reason 20,000 children from 0 through 10 years of age were screened for the presence of ab. In a previous paper †) the bacteriological aspects of this screening program have been described. In this paper, the prevalence, incidence and the natural history of untreated bacteriuria is presented. The clinical aspects will be the subject of a subsequent paper. ‡)

Materials and methods

Study area

Rotterdam is an industrial city with a large harbour in the western part of the Netherlands. It has about 670,000 inhabitants.

Study population

The study population comprised 20,129 children of 0 through 10 years of age, who participated in the study. Data were collected in a period of five years between May 1971 and December 1975. Equal numbers of girls and boys were studied in the age group 0-1 year. After the age of one year the study was restricted to girls. The reason for this restriction is, that after the age of one year the likelihood of the presence of bacteriuria in boys is small.

*) voor de samenstelling van de ABRO-werkgroep zie blz. 18

†) zie hoofdstuk 2

‡) zie hoofdstuk 4

Of children under six years of age urine was collected in infant welfare clinics as well as in kindergarten. From six through ten years of age urine was collected in public and private elementary schools. During the first three and a half years all available public elementary schools were visited, while in the latter part of the study a random number of private elementary schools was selected to provide a sample size of approximately 20,000 children. The infant welfare clinics are organized by private foundations. Attendance is voluntary and more than 90% of the infants between 0 and 1 year are seen, but this percentage is considerably smaller for the age group one to five years. No attempt was made to select children on the basis of socio-economic differences. By including all public elementary schools and a random selection of private schools it was assumed that at least in the age group six through ten years a representative part of the total Rotterdam child population was examined.

Furthermore per year of age at least 1,000 children were studied to provide reliable estimates. As the municipal authorities divide the city of Rotterdam in polling districts and collect data on the socio-economic composition of these districts, the population can be classified broadly into four socio-economic strata. In total 36% of the age-specific female population has been screened.

Presentation of the program

Before the study started physicians, school officials and those involved in the organization of infant welfare clinics were informed about the health and research aspects of the projects. All the parents of the children in the target population received a letter and children were excluded only when requested by their parents. General practitioners were asked to refer children with ab to one pediatric clinic.

Urine collection and transportation

In the age group 0-1 year urine was collected by means of a pediatric urine collector (Coloplast Denmark). In most cases urine was sampled within one hour after application of the bag. As soon as urine was

passed the bag was removed, one corner cut off and the urine poured into a sterile plastic cup.

For older children the urinal, described by N.P. Huttonen et al. was used, which is supposed to collect a midstream portion (1). School-children above five years used a modification of this urinal adapted to a normal toiletseat.

In the initial one and a half year of the study cleansing of the external genitals was not applied. Since 1973 however confirmation of the presence of ab was obtained after cleansing with 10% sapo mollis. The plastic cups were placed in a cool-box (temperature between 0° and 10° C) and transported within two hours after micturition to the laboratory. Within one hour after arrival at the laboratory the urine specimens were examined.

Bacteriological procedures

Urine was cultured on a Mac Conkey agar and quantified by the semi-quantitative method described by Lorrier and Valkenburg (2). In this method the pattern of growth in one drop of urine is compared with standard growth-patterns. Strains were classified and an antibiotic sensitivity pattern was determined. All E.coli strains were typed and serum antibodytiters against the homologous E.coli strain were determined (3, 4).

Prevalence and incidence

Ab was defined to be present when at least two consecutive urine specimens contained 10^5 or more micro-organisms per ml in pure culture of the same species in each specimen in a person without complaints of the urinary tract sufficiently serious to seek medical advice at the moment of screening. The children fulfilling this definition constitute the prevalence group.

Each year a random sample of 5% of the group of children with negative urine cultures was re-examined for the presence of an ab. This group constitutes the incidence group.

Children with ab at screening or in the annual 5% random sample of

negative children were sent through the general practitioner to the out-patients clinic of the Sophia Children Hospital for further examination. This examination consisted of a history on signs and symptoms related to the urinary tract, a general physical examination, blood and urine-analysis - including one urine culture after cleansing of the external genitals - renal function tests and intravenous urography according to a standard protocol.

If this clinical examination revealed certain abnormalities with respect to the urinary tract, requiring treatment, these children were excluded from the study on the natural history of ab. Therefore children in the follow-up group did not have such abnormalities and were not treated for their bacteriuria.

The follow-up study consisted of urine collection and culturing at threemonthly intervals. Every six months the child was seen by the pediatrician in the out-patients clinic. The same standard protocol was used with exception of the urography. A second urography, cystography and eventually cystoscopy, was performed after the child had been in the follow-up study for two years and had been persistently bacteriuric.

For the latter procedures the child received a course of antimicrobial treatment and hence was excluded from further follow-up. If in four consecutive follow-up periods urine cultures were negative, thereafter urine cultures were repeated yearly and no more visits to the pediatrician were made until the child became positive again.

Results

Participation

Although all infant welfare clinics in the city of Rotterdam were included in the study the population of children visiting these centers is self-selected as attendance is on a voluntary basis. Furthermore depending upon the age group some 20-50% of the children were unable to void during office hours and therefore the response rate in this group could not be calculated. For children over five years of age, who are compulsory school attending, the response rates are presented in table 1.

The response rate in this group is remarkably high (92.9%). Of the children of whom no urine could be obtained, the largest number occurs in the group of children unable to void despite repeated efforts. The refusal rate was low (1.4%) and the remaining non-responding children were either ill or absent.

Prevalence and incidence rates

The overall prevalence rate of ab was 8.3 per 1,000 boys in their first year of life and 9.9 per 1,000 girls of 0 through 10 years of age (table 2).

The prevalence in girls increases significantly with age ($P < 0.0001$) and a fivefold difference exists between the youngest and oldest age groups. In their first year of life, boys show a prevalence about twice as high as girls and this difference is significant ($0.005 < P < 0.01$). Dividing the children into contrasting socio-economic classes yielded a twofold difference between districts of high social class versus low social class, the low social class districts having the higher rates. However, these differences were not significant when adjusted for the differences in distribution of the numbers of children in the different socio-economic groups. The prevalence rates were similar for the various years of the survey.

The incidence rates suggest a decrease with age, although the small numbers do not allow for statistically significant differences ($0.05 < P < 0.10$). The decrease in incidence concomitant with the increase in prevalence suggests an increase in duration of disease. This would then mean that the acquisition of ab occurs early in childhood to stay asymptomatic for a considerable number of years.

The follow-up study

Of the 196 children with ab 101 or 51.5% were found not to have urological abnormalities on clinical examination. Eighty-two or 41.8% did have urological pathology and were treated accordingly. The parents of seven children refused to visit the pediatric clinic with their bacteriuric child. Two boys had a phimosis and were excluded from the

Table 1. Response rates in girls of six years and older.

Year of life	Number in sample	Refusals		Ill		Absent from school		Unable to void		Participants	
		no	%	no	%	no	%	no	%	no	%
6	2065	21	1.0	62	3.0	14	0.7	73	3.5	1895	91.8
7	2112	29	1.4	45	2.1	10	0.5	58	2.7	1970	93.3
8	2078	24	1.2	45	2.2	15	0.7	51	2.5	1943	93.5
9	2073	34	1.6	41	2.0	6	0.3	59	2.8	1933	93.2
10	2156	34	1.6	41	1.9	17	0.8	66	3.1	1998	92.7
Total	10484	142	1.4	234	2.2	62	0.6	307	2.9	9739	92.9

follow-up study. Of four children clinical information is not yet available.

Of the 101 children without urological abnormalities 83 have been in the follow-up study for at least one year and 56 for two years or more.

Definition of various groups of ab

As in the study of Gaymans et al. (5) three groups of ab were distinguished. Transitory ab was considered to be present when during the first year of follow-up the subject became negative during at least one period of three months without treatment. However, different from the study of Gaymans et al., in this study children could be followed for a longer period of time and therefore another definition for the period of two years of follow-up was applied. In the latter case transitory ab was defined as a subject who became negative in a period of maximally one year and stayed negative during a period of at least one year thereafter.

Persistent ab was defined as the continuous presence of $\geq 10^5$ micro-organisms per ml during the one-year follow-up. As typing of E.coli strains was performed, this group could be divided in those subjects not changing their urinary strain, those possibly changing and those who definitely did so, the difference in qualification between the latter two groups being determined by strains which were untypable or exhibited autoagglutination.

For the two-year follow-up study, subjects were considered to have persistent ab even when occasionally they were negative during one follow-up period, but became positive again at later follow-up periods. Treated ab occurred when a subject with ab was treated during the follow-up period. This group comprised patients who became symptomatic (ST), subjects with protracted enuresis (ET), patients treated with antibiotics but for reasons not related to the urinary tract (t) and an occasional patient who was treated for ab elsewhere by a doctor not familiar with the design of the survey (XT).

A comparison of the children followed for one year and those seen during two or more years is presented in table 3. Judged from one year

Table 2. Prevalence and annual incidence rates in absolute numbers and per 1,000 children according to age and sex.

Sex	Year of life	Participants	Prevalence of bacteriuria		Sex	Year of life	Participants	Incidence of bacteriuria		Duration of disease years
			no	o/oo				no	o/oo	
♂	1st	2300	19	8.3	♀	2nd	115	1	8.7	0.23
♀	1st	2529	7	2.8	♀	2nd	122	2	16.4	
♀	2nd	1019	3	2.9	♀	3rd	55	0	0.0	
♀	3rd	1288	3	2.3	♀	4th	79	1	12.7	
♀	4th	1557	14	9.0	♀	5th	92	1	10.9	
♀	5th	1697	15	8.8	♀	6th	84	1	11.9	
♀	6th	1895	17	9.0	♀	7th	44	0	0.0	
♀	7th	1970	31	15.7	♀	8th	93	0	0.0	
♀	8th	1943	31	16.0	♀	9th	112	0	0.0	
♀	9th	1933	28	14.5	♀	10th	112	1	8.9	
♀	10th	1998	28	14.0	♀	11th	166	0	0.0	7.89
Total		20129	196	9.7	Total		1074	7	6.5	

follow-up 32% of the children belonged to the persistent group, 56% to the transitory group and 12% to the treated group. Twelve percent of the children possibly acquired a new strain and therefore a new infection and in 32% acquisition of a new strain occurred definitely. Of the 26 subjects with definitely changing bacterial strains eight expressed this feature for the first time in the second or third year of follow-up. Based on the results of two or more years of follow-up 34% of the children showed persistent ab, 35% transitory ab and 31% were treated. Symptomatic cases occurred only in 10% of the whole group, of which half in the first year and the other half in the second year. If treatment for protracted enuresis is included less than 20% of the children became symptomatic.

The average duration of ab in the group with transitory ab was 14 weeks. Sixty-five percent of the subjects had ab for less than six weeks and over 80% for less than six months, regardless the definition used for this group and therefore regardless the different numbers (46 in the one-year follow-up and 27 in the two or more years follow-up).

Four children who developed symptomatic urinary tract infection (ST) in the first year of follow-up did so after an average duration of 16 weeks. The other four children developed symptomatic bacteriuria after an average duration of 77 weeks.

Treatment for protracted enuresis was installed after an average period of 69 weeks, mostly because the child entered an older age group and was then considered to fulfil a criterion for further urological examination.

Up to now 28 children in the follow-up group have been urologically examined, including cystography and cystoscopy; eighteen of them because they belonged for a period of two years to the persistent ab group, five because they became symptomatic and five because of a protracted enuresis. Nineteen of these children or 68% showed abnormalities (table 4). Two children developed pyelonephritis, both in the persistent group with definitely changing bacterial strains. Of these two cases it is certain that they did not show abnormalities on urography at the time of the first examination. Of the remaining 17 cases

Table 3. Distribution of transitory, persistent and treated ab in relation to changes of bacterial species and for one and two or more years of follow-up.

Groups of ab (1 yr follow-up)		Groups of ab (two or more years of follow-up)							Incomplete follow-up	Total no	% of 83 children with one year follow-up		
Group	Change of bacterial type	Persistent ab			Transitory ab	Treated ab							
		Change of bacterial type				ST	ET	XT					t
		none	possible	definite									
Persistent	none	6				1	1		1		3	12	14%
	possible		5									5	6%
	definite			7				1	1		1	10	12%
Transitory	none				23	2			1		4	30	36%
	possible		2		1							3	4%
	definite			6	3		2		1		1	13	16%
Treated	none					4						5	6%
	possible							1	1			2	2%
	definite								1	1	1	3	4%
Incomplete follow-up						1	2				15	18	
Total number		6	7	13	27	8	7	1	6	2	24	101	
% of 77 children with two or more years of follow-up		8%	9%	17%	35%	10%	9%	1%	8%	3%			
		34%				31%							

ST: symptomatic XT: end follow-up
 ET: enuresis t: other reasons

it is not known whether their abnormalities were not already present earlier. The percentage of children with urological abnormalities is similar for both the groups with and without changing bacterial strains.

Discussion

Participation

The participation rate of over 92% in schoolage children reflects the feasibility of including such children in screening programs for ab. The same is true for children in their first year of life who in the Netherlands attend near to 100% infant welfare clinics.

Between one and six years of age children visit in variable rates welfare clinics and go to kindergarten and therefore constitute a group which is not easily accessible. Another complication of the survey was the fact that not all young children were voiding urine during the presence of our team. Therefore figures on the completion rate are lacking up to the age of six years.

The follow-up collection of urine was done in young children at home and did not constitute particular problems. Neither did the sampling of consecutive specimens in the elementary schools.

Prevalence and incidence

A comparison of studies on ab in children is presented in table 5 (6-16). As in our study the prevalence in infant boys is higher than in infant girls (9, 14, 17). In elementary school-girls it varies in the literature from 0.8% to 3.4%, but in schoolboys ab is very rare (0.2-0.03%). In the age group six to ten years some authors observed a decrease in prevalence with age (7, 12, 15), others an increase (11) or no relation at all (13). In our study a stepwise increase with age was seen in three age groups, first through third year of life, fourth through sixth year and seventh through tenth year. This increase is significant, as is the difference in prevalence between boys and girls at the age of one year.

The higher prevalence in the lower social classes as reported by some

Table 4. Urological abnormalities in children in follow-up study of ab.

Bacteriuria pattern	Total number examined	Number with urological abnormalities
Transitory ab		
- No change in strain	3	1
Persistent ab		
- No change in strain	7	6
Total	10	7 (70%)
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>		
Persistent ab		
- Possible change in strain	4	3
- Definite change in strain	14	9 *)
Total	18	12 (67%)

*) Among whom two cases with pyelonephritis.

authors (10, 17) could not be confirmed by others (8, 15) and neither by us, although in our study a twofold not significant difference in prevalence was observed between the highest and lowest socio-economic groups.

Annual incidence rates vary between 0.3% and 0.9%. The high incidence rate (8.7 per 1,000) in boys in the second year of life raises the question whether screening for ab in boys should not be continued until at least the age of five years as in the age groups over five years ab is very rare in boys (6). The contrasting decrease in incidence rates and increase in prevalence rates with age suggest that ab in girls either or not superimposed upon congenital abnormalities is acquired between birth and the sixth year of life, but that acquisition between six and ten years of age in this study is a rare phenomenon.

The stepwise increase in prevalence at ages four and seven and the concomitant high incidence rate throughout the sixth year of life can be explained by the fact that children at the age of four and six enter a new microbial environment by going to kindergarten and primary school. Particularly in kindergarten hygienic conditions are relatively poor while children play regularly on the floor or in a sandbin, quite often wet their pants and hence soil their environment. The presence of a vesico-ureteral reflux in a given child will complete the conditions for an enhanced acquisition of ab.

After the sixth year of life individual and general hygienic conditions improve and in some instances an existing vesico-ureteral reflux disappears spontaneously through puberty. This reduction in acquisition and hence incidence rate together with the fact that roughly one third of the girls with ab belong to the transitory group explains the decrease in prevalence rate to an estimated 10 per 1,000 at the age of 15 years. This figure could be the starting point of the prevalence rates of ab observed in (adult) women over 15 years of age.

On the other hand it is likely that those children who continue to stay bacteriuric and subsequently develop high urinary tract impairment will have expressed clinical manifestations of renal damage before the age of 15. Ab as it is observed in studies on adult women would then constitute

Table 5. Comparison of various surveys for asymptomatic bacteriuria.

Author	Year	Males no	Fe-males no	Age years	Comple-tion rate %	Defini-tion of ab	Cleansing of the external genitals	Mid-stream	Prevalence		Inci-dence % per year	Age trend	Social class relation
									Males %	Fe-males %			
Kunin et al.	1962-1970	7731	5132	5-19	89.9	$3x \geq 10^5$	+	-	0.03	1.1	0.3	neg.	none
Littlewood et al.	1969	309	291	0-1	?	$7x \geq 10^5$	+	\pm	2.3	0.3			?
Savage et al.	1973		5217	5	77-96	$3x \geq 10^5$	-	+		1.6	0.9		neg.
Asscher et al.	1973		9641	5-11	90	$2x \geq 10^5$	-	+		1.7		pos.	?
Brundtland et al.	1973		1035	8-12	94	$3x \geq 10^5$	-	-		3.4		?	?
Silverberg et al.	1973		23427	5-14	?	$2x \geq 10^5$	+	?		1.9		none	?
Davies et al.	1974	507	528	0-5	> 90	$3x \geq 10^5$	-	\pm	0.2	0.8		?	?
Dodge et al.	1974		12252	6-12	?	$3x \geq 10^5$?	?	0.2	0.7-	0.4	neg.	none
										2.2			
NABRG *)	1975	1595	13464	4-18	97.9	$2x \geq 10^5$	>11 years +	+	0.2	1.9		pos. and neg.	none
ABRO †)	1976	2300	17829	♀ 0-10 ♂ 0-1	92.9	$2x \geq 10^5$	\pm ‡)	+	0.8	1.0	0.7	pos.	none

*) Newcastle Asymptomatic Bacteriuria Research Group. ? Not reported or not analysed.

†) Asymptomatic Bacteriuria Rotterdam. + Done.

‡) See materials and methods. - Not done.

an entity of different origin, presumably triggered and determined i.a. by sexual intercourse, pregnancy and changes in voiding pattern with age with most likely low urinary tract ab. A longitudinal study of girls through puberty and into marriage and pregnancy could possibly clarify this problem.

Subjects with ab generally exhibit more complaints attributable to the urinary tract than persons without ab. The sensitivity of these complaints is low and some children, who did not have any complaints, were discovered to suffer from serious abnormalities on clinical examination. As a history of complaints or symptoms of the urinary tract does not select the group of children at risk with either ab or with urological pathology (13, 18, 19, 20) this parameter was not included in our study at the screening stage.

More than 40% of the children with ab showed urological abnormalities. These figures are comparable with those in the literature (6, 10, 13, 17, 21). The clinical aspects of this group will be discussed in a subsequent paper.

Natural history of ab

Serotyping of recovered urinary strains has generally only be performed at the screening phase, but not in those persons who have been followed either or not after institution of treatment for their ab. As Gaymans et al. (5) have furthermore pointed out, studies on the natural history of ab have often not allowed for a period of observation of sufficient length to determine whether transitory ab existed in a given person or not.

Kunin (22) described that after a treatment of short duration about 80% of the children had frequent recurrences, often symptomatic. Each course of antibiotic treatment, regardless the number of preceding treatments transferred 20-25% of white girls into a longterm remission. Others confirm this high rate of reinfection after treatment (23). Without therapy ab sometimes disappears spontaneously (24), also in infants and specially in males the occurrence of transitory ab has been observed (9,

17, 25). Dodge (15) observed no difference in the percentage persistent ab and the risk of acquiring ab within one year, when girls for whom no antimicrobial therapy was prescribed were compared with girls receiving a most structured treatment regime. In both groups 40% were in a remission.

Savage (23) observed that in a group of children with ab and normal radiology 61% of the children who were treated and 75% of the children who were not treated had a recurrent or persistent infection at the end of one-year follow-up.

In the present study 56% of the children in the follow-up study had transitory ab in the first year of follow-up. When transitory ab was defined as the condition in which a subject had to remain negative on urine culture for at least one year this percentage was 35%. Transitory ab in children without urological abnormalities can therefore be considered to be a regular phenomenon. Of the total group of nearly 200 children with ab it constitutes minimally 17%. Due to the fact that the E.coli strains were serotyped the acquisition of new infections could be estimated to be at least 32% and maximally 44%. For the total group with ab these figures are 16% and 22% respectively. As children who received antimicrobial treatment were not systematically followed by us we only have restricted information on the acquisition of ab after therapy. In about one third of such children a new strain was isolated at the first or second follow-up period. This suggests that about one third of the subjects with ab acquires a new strain and therefore a new infection at regular intervals, regardless the removal of the strain responsible for the antecedent ab.

In the group of children with ab but without urological abnormalities, only 10% became symptomatic and had to be treated. This figure is considerably lower than found by Gaymans et al. (5) for an adult female population. This can be explained by the fact that due to the design of the present study children who might have become symptomatic were removed from the follow-up study because they were found to have sufficient pathology to receive treatment for it. This would then also explain the higher rates for transitory and persistent ab in our study.

The availability of E.coli serotypes rendered a preliminary analysis of 28 children who were removed from the follow-up study for further urological examination. Ten of them (35%) had either become symptomatic or exhibited protracted enuresis. According to their bacteriuria pattern they could be divided in children with and without (possible) change of urinary strains. No differences in incidence of urological abnormalities were observed between these two natural history groups, but two children belonging to the 14 children with a definite change in strain developed asymptomatic pyelonephritis in the mean time. The question remains whether persistingly changing carriers of ab constitute a different immunological group as compared to those children with transitory ab and children who have persistent ab but continue to harbour the same strain.

Epidemiologically speaking long-term information on the natural history of persistent and transitory ab is still lacking. It is likely that at least one third and according to some authors (23) as much as 60% of those children being treated for their ab acquire a new strain and therefore a new infection. On the other hand at least one third of the persons with ab are of the transitory type, but it is still unknown whether such persons harbour less urological abnormalities than those with persistent ab. While in the former group intermittent or continuous treatment is of limited value, in the latter group treatment would be unnecessary.

A comparison of symptomatic bacteriuria with ab at the population level in relation to upper and lower urinary tract infections suggests that in adulthood persons with symptomatic infections constitute a group of increased risk (5). Careful follow-up study of a sufficiently large group of people with ab is required to determine whether the development and subsequent treatment of symptomatic infections reduces the development of renal parenchymal damage.

The natural history of patients surgically treated for their (obstructive) abnormality with regard to the future development of renal damage has been insufficiently studied.

As in our study a substantial number of these treated children acquired

ab in their follow-up period of observation, it is likely that - more biologically determined than otherwise - certain people tend to become repeatedly bacteriuric.

Finally some authors (26, 27) still question the relevance of an existing bacteriuria in relation to the development of parenchymal damage and in a number of cases pyelonephritis progresses regardless negative urine culture and surgical treatment of e.g. vesico-ureteral reflux. In the subsequent paper and i.a. based upon the clinical aspects of children with ab, the value of systematic screening for this phenomenon will be discussed.

References

1. Huttunen, N.P., Mella, E., Mäkelä, P. Simple method for increasing reliability in diagnosis of urinary infection. *Lancet* 1:22, 1970.
2. Lorrier, J.C., Valkenburg, H.A. Quantitative urine culture by surface drop method. *Appl. Microbiol.* no. 1:18:57-63, 1969.
3. Guinée, P.A.M., Agterberg, C.M., Jansen, W.H. Escherichia coli O antigen typing by means of a mechanized microtechnique. *Appl. Microbiol.* 24, no. 1:127-131, 1972.
4. Percival, A., Brumfitt, W., de Louvois, J. Serum antibody levels as an indication of clinically inapparent pyelonephritis. *Lancet* 2:1027-1033, 1964.
5. Gaymans, R., Valkenburg, H.A., Haverkorn, M.J., Goslings, W.R.O. A prospective study of urinary-tract infections in a Dutch general practice. *Lancet* 2:674-677, 1976.
6. Kunin, C.M., Zacha, E., Paquin, A.J. Urinary tract infections in schoolchildren: I. Prevalence of bacteriuria and associated urologic findings. *N. Engl. J. Med.* 266:1287-1296, 1962.
7. Kunin, C.M., Deutscher, R., Paquin, A.J. Urinary tract infection in schoolchildren: an epidemiologic, clinical and laboratory study. *Medicine (Baltimore)* 43:91-130, 1964.
8. Kunin, C.M. Epidemiology of bacteriuria and its relation to pyelonephritis. *J. infect. Dis.* 120:1-12, 1969.
9. Littlewood, J.M., Kite, P., Kite, B.A. Incidence of neonatal urinary tract infection. *Arch. Dis. Child.* 44:617-620, 1969.
10. Savage, D.C.L., Wilson, M.I., Mc. Hardy, H., Dewar, D.A.E., Fee, W.M. Covert bacteriuria of childhood: a clinical and epidemiological study. *Arch. Dis. Child.* 48:8-20, 1973.
11. Asscher, A.W., Mc. Lachlan, M.S.F., Jones, R.V., Meller, S., Sussman, M., Harrison, S., Johnston, H.H., Sleight, G., Fletcher, E.W. Screening for asymptomatic urinary tract infection in schoolgirls. *Lancet* 2:1-4, 1973.
12. Brundtland, G.H., Hovig, B. Screening for bacteriuria in schoolgirls. *Am. J. Epidemiol.* 97:246-254, 1973.

13. Silverberg, D.S., Allard, M.J., Ulan, R.A., Beamish, W.E., Lentle, B.C., Mc Phee, M.S., Grace, M.G. City-wide screening for urinary abnormalities in schoolgirls. *Can. Med. Assoc. J.* 109:981-985, 1973.
14. Davies, J.M., Littlewood, J.M., Gibson, G.L., Meadow, S.R. Prevalence of bacteriuria in infants and preschool children. *Lancet* 2:7-10, 1974.
15. Dodge, W.F., West, E.F., Travis, L.B. Bacteriuria in schoolchildren. *Am. J. Dis. Child.* 127:364-370, 1974.
16. Newcastle Asymptomatic Bacteriuria Research Group. Asymptomatic bacteriuria in schoolchildren in Newcastle upon Tyne. *Arch. Dis. Child.* 50:90-102, 1975.
17. Abbott, G.D. Neonatal bacteriuria: a prospective study in 1460 infants. *Br. Med. J.* 1:267-269, 1972.
18. Huttunen, N.P., Renkonen, O.V. Screening schoolgirls for asymptomatic bacteriuria. *Duodecim* 86:285-290, 1970.
19. Köhler, L., Fritz, H., Scherstén, B. Health control of four-year-old children. A study of bacteriuria. *Acta Paediatr. Scand.* 61:289-295, 1972.
20. Parsons, V., Patel, H.R., Stodell, A., Armstrong, P., Epsom, J.E., Thrower, A.L. Symptoms by questionnaire and signs by dipstream culture of urinary tract infection in schoolgirls of south-east London. *Clin. nephrol.* 2:179-185, 1974.
21. Savage, D.C.L., Wilson, M.I., Ross, E.M., Fee, W.M. Asymptomatic bacteriuria in girl entrants to Dundee primary schools. *Br. Med. J.* 3:75-80, 1969.
22. Kunin, C.M. The natural history of recurrent bacteriuria in schoolgirls. *N. Engl. J. Med.* 282:1443-1448, 1970.
23. Savage, D.C.L., Howie, G., Adler, K., Wilson, M.I. Controlled trial of therapy in covert bacteriuria of childhood. *Lancet* 1:358-361, 1975.
24. Savage, D.C.L., Wilson, M.E., Mc Hardy, M., Fee, W.M. Experience with treatment of covert bacteriuria in five-year-old Dundee schoolgirls. *Arch. Dis. Child.* 46:738, 1971.

25. Abbott, G.D. Transient asymptomatic bacteriuria in children. *Br. Med. J.* 1:207, 1970.
26. Hodson, J., Maling, T.M.J., Mc Manamon, P.J., Lewis, M.G. Reflux nephropathy. *Kidney Int.* 8: Suppl. 50-58, 1975.
27. Rolleston, G.L., Shannon, F.T., Utley, W.L.F. Follow-up of vesico-ureteric reflux in the newborn. *Kidney Int.* 8: Suppl. 59-64, 1975.

HOOFDSTUK 4

A PROSPECTIVE STUDY OF ASYMPTOMATIC BACTERIURIA (AB) IN CHILDREN

III. Clinical aspects

H.J. Haag and H.A. Valkenburg for the ABRO workgroup *)

Introduction

In a previous paper the epidemiological aspects of a prospective study of asymptomatic bacteriuria (ab) in more than 20,000 children has been described †). In this paper the clinical aspects of 183 children, found to be bacteriuric are discussed. These children can be divided in two groups. Those who appeared to have urological abnormalities were treated. The remainders participated in a follow-up study on the natural history of ab in children.

In the first paper of this series the bacteriological aspects of the study have been presented ‡).

Materials and methods

The study population has been extensively described in the previous paper as well as the methods for urine collection, transportation, culturing, E. coli typing and antibody determination. Each child who fulfilled the criteria for ab was sent to the general practitioner, who was requested not to treat the child but to refer it to the outpatient's clinic of the Sophia Children Hospital in Rotterdam. Clinic examination was performed essentially by one of the two ABRO pediatricians and consisted of a standard protocol on medical history, physical examination, bloodchemistry, urinalysis and intravenous urography (examination A). If besides the ab one of the underlined items in tables 2, 3 or 4 or an abnormal urogram was found, the examination was extended with cystography and eventually cystoscopy (examination B). For these latter examinations the child received antimicrobial therapy and was

*) voor de samenstelling van de ABRO-werkgroep zie blz. 18

†) zie hoofdstuk 3

‡) zie hoofdstuk 2

therefore excluded from the follow-up study of untreated ab. Children with a normal examination A did not receive treatment and their natural history has been presented in the previous paper.

Follow-up examination of the untreated children consisted of a three-monthly urine culture and a six-monthly visit to the pediatrician. The repeated clinic examinations were similar to examination A with the exception of intravenous urography. When the child had been consecutively bacteriuric for a period of two years, urography was repeated and cystography and cystoscopy were done.

In the evaluation of clinical abnormalities ureteropelvic stenosis, duplications and congenital kidney malformations were considered to be congenital abnormalities. Pyelonephritis, cystitis and bladder trabeculation were believed to be of acquired origin, while vesico-ureteral reflux, urethral stenosis and diverticula were thought to be of uncertain origin. Diagnosis of pyelonephritis was made if the intravenous urogram showed signs of pyelonephritis according to the criteria of Hodson and of Gwinn and Barnes (1, 2).

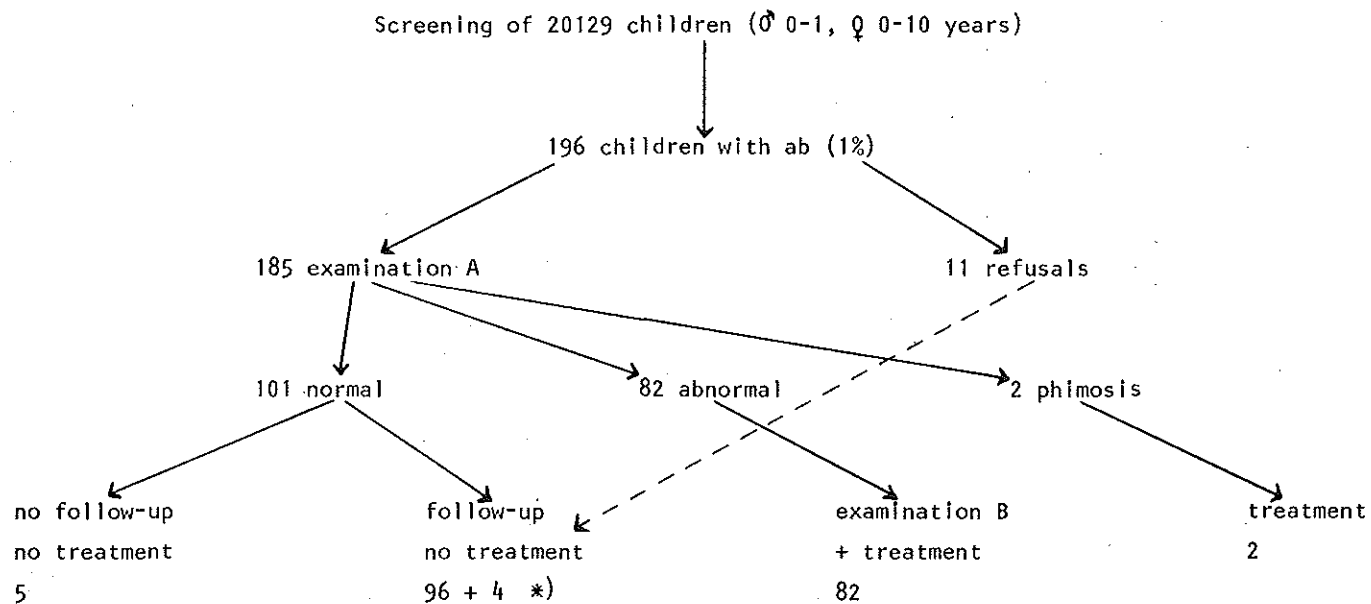
Results

Prevalence of ab and attendance to the pediatric outpatient's department

Prevalence of ab was 9.7 per 1,000 children of all ages, 8.3 per 1,000 infant boys and 9.9 per 1,000 girls in the age group 0 through 10 years of age. Of the 196 children with ab, 185 were examined by a pediatrician. The parents of 11 children refused further examination. Four of these 11 children have been followed at home. Two of the 185 children had a phimosis without other abnormalities. As their bacteriuria was probably due to a balanitis these boys were excluded from the analysis and therefore the results of 183 children are presented. Of these, 174 were seen by one of the two pediatricians of the ABRO workgroup at the Sophia Children Hospital and nine children by other pediatricians who were asked to apply the same protocols A and B (table 1.)

Waiting time between the end of the screening period and the first visit to the outpatient's clinic varied from a few days to over a year. Half

Table 1. Scheme of follow-up.



*) 4 of the 11 children, whose parents refused the clinic examination, came in the follow-up group.

of the children were seen within a month. Mean waiting time was two months. Despite the fact that the parents were repeatedly contacted by letter and personal visits, six children were not clinically examined within half a year after the conclusion of the screening period.

Results of the clinical examination

Medical history.

Symptoms in the medical history possibly related with urinary tract infection are presented in table 2. Underlined items were considered to be of sufficient importance for further examination (8) and were observed in 25.1% of the children with ab. Enuresis, defined as not being completely toilettrained during daytime at the age of 4 years and older or at night at the age of 8 years and older was the most frequent single indication for cystography or cystoscopy. Diurnal enuresis was found in 16% of the bacteriuric girls aged 4 through 8 years and nocturnal enuresis in 38% of the girls 8 years and older.

Forty children or 22% had a history of past urinary tract infection. None of the symptoms in table 2 was significantly more frequently found in children with pyelonephritis than in the remaining children with ab.

Physical examination.

The prevalence of abnormal findings on physical examination are presented in table 3. The children with ab were normally distributed for height and weight according to a standard growth chart for Dutch children from 1965.

Children with radiological signs of pyelonephritis over 4 years of age had higher mean systolic and diastolic blood pressures than children without pyelonephritis, but not significantly so.

An abnormal voiding pattern was found in two children, palpable kidneys in none, a palpable urinary bladder after micturition in one child and the same child had an abnormal urethral meatus.

Laboratory findings.

These are given in table 4. Haemoglobin levels less than 7.0 mmol per

Table 2. Prevalence of symptoms and relation to pyelonephritis.

Symptom	Total n = 183		Pyelonephritis n = 26	
	no	%	no	%
Abdominal pain	53	29.0	4	15.4
Loin pain	11	6.0	0	0
Dysuria	31	16.9	1	3.8
ibid. <u>frequent</u> *)	4	2.2	0	0
Abnormal voiding pattern	1	0.5	0	0
Past history of urinary tract infection	40	21.9	5	19.2
ibid. <u>more than once</u> *)	10	5.5	3	11.5
Enuresis (<u>diurnal over four years old or</u> *) <u>nocturnal over eight years old</u>)	37	20.2	7	26.9
No symptoms	77	42.6	14	53.8
Children with (one or more) underlined items	46	25.1	8	30.8

*) Underlined items are an indication for further examination (B) and treatment

Table 3. Results of physical examination and relation to pyelonephritis.

Symptom	Total n = 183		Pyelonephritis n = 26	
	no	%	no	%
Height \leq 10th centile *)	20	10.9	4	15.4
Weight \leq 10th centile *)	24	13.1	4	15.4
Bloodpressure > 120 mmHg systolic †)	29	15.8	6	23.1
Bloodpressure > 80 mmHg diastolic †)	27	14.8	5	19.2
<u>Abnormal voiding pattern</u> ‡)	2	1.1	0	0
<u>Palpable bladder after micturition</u> ‡)	1	0.5	0	0
<u>Palpable kidney(s)</u> ‡)	0	0	0	0
<u>Abnormal meatus urethrae</u> ‡)	1	0.5	0	0
Vulva, preputium abnormalities	0	0	0	0
Children without signs	90	49.2	12	46.2
Children with (one or more) underlined items	3	1.6	0	0

*) Standard growth chart for Dutch children (1965).

†) Auscultatory method, mercury type manometer.

‡) Underlined items are an indication for further examination (B) and treatment.

liter were observed in seven children, two of whom had pyelonephritis. Erythrocyte sedimentation rates (ESR) greater than 10 mm in the first hour were observed in 42 children and significantly more often in children with pyelonephritis ($P < 0.0005$). Plasma creatinin was never raised over 90 mmol per liter. Urine osmolality after 12 hours fluid deprivation was lower than 700 mosmol per liter in 39 children and significantly more often in children with pyelonephritis ($P < 0.0005$).

Pyuria defined as more than five leucocytes per high-power field (magnification 400x), was significantly more observed in cases with pyelonephritis ($P < 0.0005$), 62% versus 27% in the total group of children with ab. Leucocyte casts were not encountered. Roughly one third of the children with either a raised ESR, decreased osmolality of the urine or leucocyturia showed to have pyelonephritis, and 85% of the children with pyelonephritis had one or more of these laboratory findings.

In 43 children, among whom two children with pyelonephritis, urine cultures of less than 10^4 micro-organisms per ml were obtained during the visit to the outpatient's clinic. This was not seen more often in children without urological abnormalities as compared to those with such abnormalities. Nor was there any relation with the interval between the end of the screening period and the moment of the visit to the hospital. Bacteriological methods were the same as in the screening procedure, but the results were read by a different technician, possibly being an explanation for the difference. On the other hand ab can be of the transitory type or intermittantly present (see previous paper). Antibody titers against the homologous strain were rare. They were observed in titers of one in 320 or more in only two children, one of whom had pyelonephritis.

Intravenous urography.

In 71.6% of the children urography did not reveal abnormalities, as duplications without other abnormalities (found in five children) were considered to be normal. In 26 children or 14% radiological signs of pyelonephritis were found, among whom two children with a shrunken kidney which had to be removed. Congenital kidney malformation was

Table 4. Results of laboratory examination and relation to pyelonephritis.

Laboratory examination	Total n = 183		Pyelonephritis n = 26	
	no	%	no	%
Hb < 7.0 mmol/l (spectrophotometrical)	7	3.8	2	7.7
ESR > 10 mm/hr (micromethod)	42	22.9	15	57.7
Creatinin > 90 μ mol/l	0	0	0	0
pH (Astrup) < 7.35	16	8.7	4	15.4
Urine osmolality after 12 hours thirsting < 700 mosmol/l *)	39	30 *)	14	70 *)
Urinary sediment > 5 leucocytes/high power field	49	26.8	16	61.5
<u>ibid. leucocyte casts</u> †)	0	0	0	0
Urine culture $\geq 10^4$ bact./ml	136	74.3	24	92.3
Antibody titer against E. coli $\geq 1 : 320$ ‡)	2	1.8 ‡)	1	6.7 ‡)
Children with normal laboratory examination (except ab)	77	42.1	2	7.7
Children with (one or more) underlined items	0	0	0	0

*) Only performed in children over four years (n = 130, resp. n = 20).

†) Underlined items are an indication for further examination and treatment.

‡) Only performed in 109 children (n = 109, resp. n = 15) by bacterial agglutination according to Edwards and Ewing as described by Percival et al. (14).

seen in two children; one had malrotation and the other had a horse-shoe kidney. Eight children had a duplication of the collecting system combined with other abnormalities. Ureteropelvic stenosis was seen in five children, a calyceal diverticulum in one and in 14 cases dilatation of pyelum or ureter was observed (table 5).

Cystography and cystoscopy.

Children with underlined items in tables 2, 3 and 4 or an abnormal urogram were subsequently examined by cystography and eventually cystoscopy. This group consisted of 82 or 45% of the children, 46 of whom had symptoms, three abnormalities on physical examination and 52 abnormal urography. The most frequent reason for further examination were an abnormal urogram in 52 cases and/or enuresis in 37 patients. One or both did account for 90% of the examinations B or 74 of the 82 children. The distribution of children with and without pyelonephritis or other abnormalities in examination A over the various age and sex groups, is given in table 6.

In 79 children cystography and in 65 children cystoscopy was performed (table 7, 8). Abnormalities on cystography were found in 44 or 56% of the examined children, and 32 or 41% had vesico-ureteral reflux. Vesico-ureteral reflux was found significantly more often in children with pyelonephritis than in the children with other abnormalities ($0.001 < P < 0.005$), but none of the underlined items of examination A was more related to the presence of a vesico-ureteral reflux as compared to the group with other abnormalities.

Abnormalities on cystoscopy were seen in 50 or 77% of the children on whom this examination was done. Urethral stenosis (bladder neck obstruction, distal urethral or meatal stenosis) was found in 36 or 55% of these children. Seven children with abnormal findings in examination A (enuresis or repeated urinary tract infections) did not show radiological or cystoscopical abnormalities.

Congenital versus acquired origin of the abnormalities.

Combinations of abnormalities were prevalent (table 9). An attempt was

Table 5. Abnormal results of intravenous urography in 52 of 183 children with ab. *)

n = 183

	no	%
Pyelonephritis	26	14.2
Dilatation of pyelum and/or ureter(s)	14	7.7
Duplication(s) with other abnormalities †)	8	4.4
Ureteropelvic stenosis	5	2.7
Congenital kidney malformations ‡)	2	1.1
Calyceal diverticulum	1	0.5
Children with abnormal urography	52	28.4

*) All abnormalities on urography are an indication for further examination and treatment.

†) Duplications without other abnormalities (found in five children) are not considered to be abnormal.

‡) One child had a malrotation and one a renal fusion (horse-shoe kidney)

Table 6. Results of examination A according to age and sex.

			Prevalence of bacteriuria		Examined		In relative percentage of those examined		
Sex	Year of life	n.	no	per 1000	no	%	normal	pyelonephritis	other abnormalities
♂	1st	2300	19	8.3	15	79	40	27	33
♀	1st	2529	7	2.8	7	100	86	0	14
♀	2nd-3rd	2307	6	2.6	5	83	100	0	0
♀	4th-6th	5149	46	8.9	43	93	53	19	28
♀	7th-10th	7844	118	15.0	113	96	54	12	34
Total		20129	196	9.7	183	93	55	14	31

Table 7. Results of cystography in 82 children with abnormal findings in examination A.

	Total number of children		Children with pyelonephritis		Children with other abnormalities	
	n	% of those examined (79)	n	% of those examined (25)	n	% of those examined (54)
Normal	35	44	8	32	27	50
Vesico-ureteral reflux	32	41	17	68	15	28
Suspected urethral stenosis	8	10	0	0	8	15
Irregular bladder contour	3	4	0	0	3	5
Large bladder	1	1	0	0	1	2
Not done	3	-	1	-	2	-
Total number of children	82	100	26	31.7	56	68.3

Table 8. Results of cystoscopy in 82 children with abnormal findings in examination A.

	Total number of children		Children with pyelonephritis		Children with other abnormalities	
	n	% of those examined (65)	n	% of those examined (22)	n	% of those examined (43)
Normal *)	15	23	6	27	9	21
Distal stenosis of the urethra	24	37	11	50	13	30
Meatal stenosis	11	17	2	9	9	21
Cystitis	8	12	1	5	7	16
Trabeculation (without other abnormalities) †)	2	3	0	0	2	5
Abnormal ureteral orifices	2	3	1	5	1	2
Bladder neck obstruction	1	2	0	0	1	2
Bladder diverticula	1	2	0	0	1	2
Bladder crystals	1	2	1	5	0	0
Not done	17	-	4	-	13	-
Total number of children	82	100	26	31.7	56	68.3

*) Including two children with double ureteral orifices

†) In combination with urethral stenosis, cystitis or diverticula, it was found in ten other children

made to divide them into those of congenital, of acquired, of mixed and of uncertain origin (see methods). Purely congenital malformations were only found in eight children, one with ureteropelvic stenosis, one with a horse-shoe kidney and six with duplications. Congenital abnormalities in combination with other abnormalities were seen in 11 children. Below the age of 4 years eight of the 11 children with radiological abnormalities showed abnormalities with a congenital component, as compared to 11 of the 69 children over 4 years of age ($P < 0.0001$). Purely acquired abnormalities were seen in seven children, acquired and other abnormalities in 31 children of whom six had also congenital abnormalities. Twenty-seven children had abnormalities of unknown origin and two children have not yet been completely examined. In total 82 or 45% of the children were considered to have urological abnormalities.

Urological therapy.

In all 36 children with urethral stenosis an urethral dilatation or urethrotomy respectively meatotomy was done. In two children a shrunken kidney was removed. In seven children vesico-ureteroplasty was performed and in four children pyeloplasty.

Discussion

The prevalence of 8.3 per 1,000 infant boys and 9.9 per 1,000 girls in the age group 0 through 10 years as well as the increase with age have been discussed in the previous paper. Our results are generally in agreement with those of the literature and differences between the studies can be largely explained by differences in definition of bacteriuria, bacteriological procedures and selection of the population studied.

Medical history.

Symptoms possibly related to urinary tract infections were found in 106 of the 183 or 58% of the children in whom a medical history was obtained. The symptoms asked for were abdominal pain, loin pain, micturitional complaints, a past history of urinary tract infections and enuresis. In 50 of the 101 or 50% of the children without urological abnormalities such symptoms were found as compared to 56 of the 82 or 68% of the

Table 9. Results of clinical examination of 183 children with ab according

a	Pyelonephritis	2
b	Pyelonephritis + vesico-ureteral reflux	3
c	Pyelonephritis + vesico-ureteral reflux + cystitis	1
d	Pyelonephritis + vesico-ureteral reflux + duplication(s)	3
e	Pyelonephritis + vesico-ureteral reflux + urethral stenosis	10
f	Pyelonephritis + urethral stenosis	3
g	Pyelonephritis + duplication	1
h	Pyelonephritis + uretero pelvic stenosis + hydronephrosis	1
i	Pyelonephritis + malrotation	1
j	Pyelonephritis + ? (refused further examination)	1
k	Uretero pelvic stenosis	1
l	Uretero pelvic stenosis + hydronephrosis	1
m	Uretero pelvic stenosis + hydronephrosis + vesico-ureteral reflux	1
n	Uretero pelvic stenosis + hydronephrosis + urethral stenosis	1
o	Horse-shoe kidney	1
p	Vesico-ureteral reflux	4
q	Vesico-ureteral reflux + calyceal diverticulum	1
r	Vesico-ureteral reflux + trabeculation	2
s	Vesico-ureteral reflux + cystitis	2
t	Urethral stenosis	9
u	Urethral stenosis + duplication(s)	1
v	Urethral stenosis + vesico-ureteral reflux	5
w	Urethral stenosis + dilatation of pyelum and/or ureter(s)	4
x	Urethral stenosis + trabeculation	3
ij	Dilatation pyelum and/or ureter(s)	4
z	Cystitis + trabeculation	5
aa	Large bladder + duplication(s)	1
bb	Trabeculation + diverticula	1
cc	Duplication in a child with enuresis	1
dd	Duplication in a child with recurrent u.t.i. *) (further examination unknown)	1
ee	Enuresis or recurrent u.t.i. *) with normal radiology and cystoscopy	7
	<i>Subtotal of children with abnormalities in examination A</i>	<i>82</i>
ff	Duplication(s) without other abnormalities	5
gg	No abnormalities	96
	<i>Subtotal of children with normal examination A</i>	<i>101</i>
	<i>Grand total of children</i>	<i>183</i>

- | | |
|---------------------------------------|--|
| *) urinary tract infection | 4) acquired and other abnormalities |
| 1) congenital abnormalities | 5) abnormalities of uncertain origin |
| 2) congenital and other abnormalities | 6) examination not completed |
| 3) acquired abnormalities | 7) no radiological or cystoscopical abnor- |

to the possible origin of their abnormalities.

	cong. abn. 1)	cong. + other abn. 2)	acq. abn. 3)	acq. + other abn. 4)	abn. of uncert. orig. 5)	examin. not compl. 6)	age in years		
							< 4	≥ 4	
a			2					2	
b				3			1	2	
c				1				1	
d		(3)		(3)			2	1	
e				10				10	
f				3				3	
g		(1)		(1)				1	
h		(1)		(1)			1		
i		(1)		(1)				1	
j						1		1	
k	1						1		
l		1					1		
m		1					1		
n		1						1	
o	1							1	
p					4		1	3	
q					1			1	
r				2				2	
s				2				2	
t					9			9	
u		1					1		
v					5			5	
w					4			4	
x				3				3	
ij					4		1	3	
z			5					5	
aa		1						1	
bb				1				1	
cc	1							1	
dd						1		1	
ee							7	7	
ff	5						1	4	
gg							96	80	
8		11 †)	?	31 †)	27	2	103	27	156

†) Six double-countings are present since the pathology in one child may have more than one cause.

malities

children with urological abnormalities. Of the 26 children with pyelonephritis 12 showed symptoms, a figure even lower than in the total group with urological abnormalities.

As the criteria for urological abnormality are different in the various studies, our results are difficult to compare with others. Savage et al. (3, 4), Kunin et al. (5, 6) and the Newcastle Asymptomatic Bacteriuria Research Group (NABRG) (7) observed symptoms of urinary tract infection in 66 to 76%.

Some individual symptoms are better available for comparison. In the present study a past history of urinary tract infection was found in 22.1% of the children comparable with Savage et al. (4) with 20%, Kunin et al. (5) with 23%, Lindberg et al. (8) with 30% and NABRG (7) with 13.4%. In a presently on going study (Valkenburg, personal communication) in the Netherlands and applying the same methodology, in girls from 5 through 9 years of age without bacteriuria a past history of urinary tract infections is observed in 12%.

Diurnal enuresis was found in 16% of the girls 4 through 8 years of age and nocturnal enuresis in 38% of the girls above 8 years. Savage et al. observed enuresis in 51% of the girls aged 5 years, NABRG in 30% in girls aged 4 through 18 years of age. In children without bacteriuria diurnal enuresis varies from 2% to 5% of the children between 4 and 8 years of age and nocturnal enuresis from 4% to 10% of the children aged 8 through 10 years of age (9, 10). This variation can be largely explained by differences in definition, methods used to evaluate the presence of enuresis and the origin of the group of children without ab. In our study in 32 of the 37 girls with enuresis urological abnormalities were observed. And although the yield of urological abnormalities among children with ab might have been higher when the age limits of 4 years for diurnal and 8 years for nocturnal enuresis had been widened, contrariwise it does not mean that enuresis as a single symptom delimitates the high-risk group in a case-finding study on ab and urological abnormalities.

Physical examination.

Unlike their history physical examination did not reveal many

abnormalities in the children with ab. Only in three children abnormal findings probably related to urinary tract infections were found. Height and weight distribution were not significantly different from normal, unlike Savage et al. (4) who found significantly lower height and weight values in children with ab.

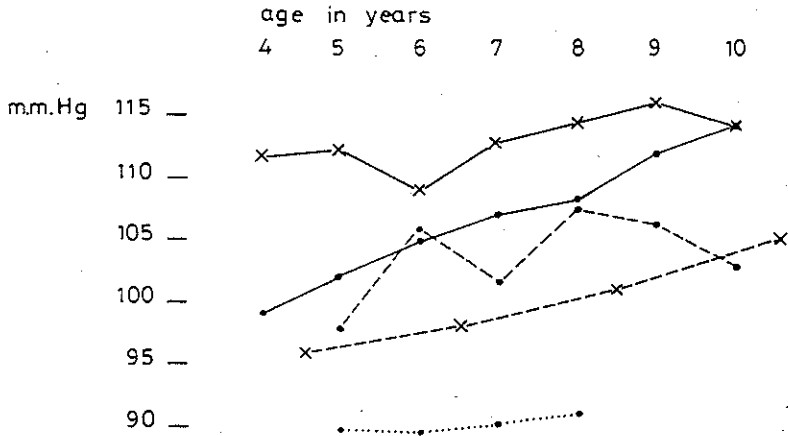
Blood pressures in this study were in general rather high when compared with those observed in normal children. Some of the literature results have been presented in figure 1 (11, 12, 13). Apart from the presence of ab other reasons for the higher values could be the measuring instrument and the hospital setting in which blood pressures were determined. In studies on ab blood pressure measurements generally are lacking. In the NABRG (7) diastolic pressure of 90 mm Hg or higher were found in 2.4% of the children. In our study this figure was 12.6% in children 5 years and older. Children with pyelonephritis had blood pressures higher, but not significantly than children without this condition.

Laboratory findings.

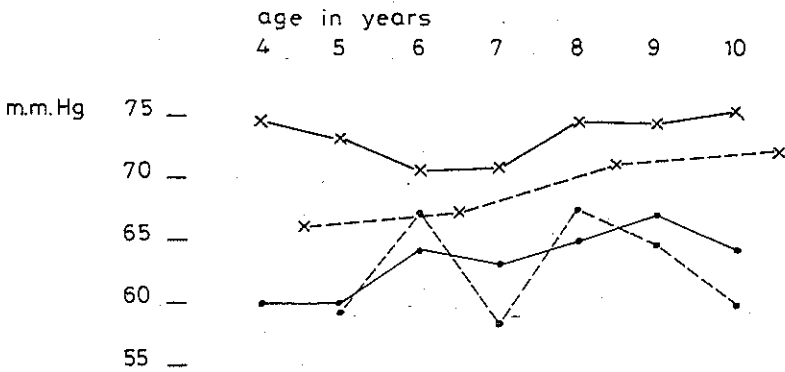
Pyuria, defined as five or more leucocytes per high power field, was present in 27% of the children. Kunin et al. (5) applying the same definition found 35%. Savage et al. (4) defining pyuria as the presence of 25 cells per cmm observed it in 65% of the children and the NABRG (7) with a definition of more than 20 cells per cmm in 49.6%. The differences between the studies can be largely explained by varying definitions. Pyuria in our study was significantly more often present in children with pyelonephritis, comparable with the findings of the NABRG (7) and Lindberg et al. (8), but not with Savage et al. (4). Of the children with pyelonephritis 61% had pyuria, while in the NABRG study (7) and in the study of Lindberg et al. (8) these figures were 56% and 50% respectively. Furthermore children with pyelonephritis had significantly higher ESR values, as in the study of Savage et al. (4), but normal haemoglobin values, different from the study of Savage. Plasma creatinin was never elevated; in the study of Savage only once. Renal impairment in this age group apparently is not yet of significant importance although urine osmolality was significantly lower in children with pyelonephritis,

figure 1— bloodpressures in 5 groups of girls

mean systolic bloodpressure girls



mean diastolic bloodpressure girls



- S. Londe
- x---x S.H. Zinner
-● S.A.A. Beresford
- .-.-● EPOZ
- x——x ABRO

similar to the studies of Savage et al. (4) and Lindberg et al. (8). High serum antibody titers against the homologous strains were only found in two children, one with pyelonephritis and one without. The relevance of this finding is discussed in a previous paper.

Intravenous urography.

Abnormal urography was found in 52 or 28% of the children with ab. In half of these cases or 14% renal scarring as a sign of pyelonephritis was observed. Five patients had ureteropelvic stenosis with concomitant hydronephrosis of whom one also had a pyelonephritis. Kunin et al. (5) found in 21.9% renal disease, Savage et al. (4) in 23% pyelonephritis, Lindberg et al. (8) in 10.3% suggestive pyelonephritis and the NABRG study (7) in 15% renal scarring.

Cystography and cystoscopy.

Cystography was restricted to children with abnormal findings in examination A (see materials and methods) and was followed by a course of antimicrobial treatment. This means that these children - even when they did not show abnormalities on cystography or cystoscopy - were removed from the follow-up study on children with untreated ab. On the other hand this restriction reduces the information on the presence of vesico-ureteral reflux and urethral pathology in the total group of children with ab and invalidates comparison of our data with other authors.

Cystography was found to be abnormal in 56% of the 79 children in whom it was done and vesico-ureteral reflux was observed in 40% of these 79. Vesico-ureteral reflux was seen by Kunin et al. (5) in 23.8%, by Savage et al. (4) in 35%, by Lindberg et al. (8) in 20.7% and in the NABRG study (7) in 21.4%. Based on the total group of 183 children clinically examined a minimal prevalence of 17.4% of vesico-ureteral reflux can be calculated, suggesting that in those children not further examined some 3 to 15% might have been found with this abnormality. The reality of this estimate is revealed by the fact that some of the children in the follow-up study in whom after two years of follow-up a cystogram was made proved to have a vesico-ureteral reflux. When our study has come

to its end and all children have been examined thoroughly, we hope to be better informed on the prevalence of vesico-ureteral reflux in the total group with ab.

In children with pyelonephritis vesico-ureteral reflux was found in 17 of the 25 examined children or 68%. This is significantly more than in children without pyelonephritis ($P < 0.005$). Vesico-ureteral reflux was observed by Savage et al. (4) in more than 80% of the children with pyelonephritis, by Lindberg et al. (8) in 90% and by the NABRG study (7) in 46%. The rather wide range between studies can possibly be explained by differences in age distribution, where it is known that vesico-ureteral reflux might spontaneously disappear in older children.

Cystoscopy was found to be abnormal in 50 or 77% of the 65 children in whom it was performed; 36 of whom had urethral stenosis. This figure is comparable with Savage et al. (4), who found urethral stenosis in 38 or 84% of the 45 children examined cystoscopically.

Table 6 suggests an increase of the prevalence of other abnormalities than pyelonephritis with age in girls. This increase is spurious as in the older age groups many children with enuresis are included while this symptom was not considered to be abnormal in the younger age groups and therefore young children with a possible enuresis were not further examined. It is therefore likely that in the younger age groups more children would have been found with either vesico-ureteral reflux or urethral stenosis when cystography had been performed in all children. Congenital abnormalities were found more often in younger children. A possible explanation for this is that congenital malformations tend to become more readily symptomatic and receive continuous treatment and are negative on screening. This could also be the explanation why after the age of one year boys rarely show bacteriuria, assuming that the acquisition of bacteriuria in girls is largely dependent on the different anatomy of the urogenital system.

Predictive value of symptoms and signs for urological abnormalities.

Screening for ab with subsequent extensive clinical examination implies that more than half of the children with ab are submitted to such

procedures without therapeutic consequences as they are found to have no abnormalities. Another way to detect urological abnormalities could be a screening, based upon symptoms in the history of children extended with some simple laboratory signs.

In table 10 the predictive value of 12 signs and symptoms with regard to urological abnormalities are presented. Some items, such as abnormal voiding pattern, palpable bladder after micturition, abnormal meatus urethrae and frequent micturitional complaints show a 100% predictive value, but are rare. Furthermore the three children with signs A through C exhibited also one or more of the symptoms D through G. Including the laboratory signs M and N decreased the predictive value of symptoms D through G slightly from 80% to 70%, but increased the yield of children with urological and radiological abnormalities from 40 to 57 children of the 75 children in total with such abnormalities, an efficiency of 76% as opposed to the fact that only 82 of the 183 children with ab or 45% would have to undergo clinical or urological examination. Among the 18 children who would have been missed by such a program would be the six children with radiological pyelonephritis who did not exhibit any of the mentioned signs and symptoms, but 20 of the 26 children with pyelonephritis or 77% would have been detected.

To screen or not to screen for ab.

Ab with or without abnormalities of the urinary tract is a common sign in apparently healthy infants and girls and possibly also in boys between one and five years of age. The question is whether this condition is harmful to their health and whether early detection and treatment can prevent or diminish the development of serious renal impairment.

Applying the criteria of Wilson and Jungner (15) for early disease detection and considering pyelonephritis the most relevant disease entity with regard to health leads to the following considerations.

It is known that there is a relation between ab and chronic pyelonephritis but the exact nature of this relation is not clear. It is likely that bacteriuria is not the main cause of pyelonephritis but that vesico-ureteral reflux plays a much more important role (16). However, in about

Table 10. Predictive value of individual symptoms and signs in 183 children with ab in relation to radiological or cystoscopical abnormalities.

Symptom or sign	Number of children	Children with radiological or cystoscopical abnormalities		
		n	%	
A. Abnormal voiding pattern (observed)	2	2	100	
B. Palpable bladder after micturition	1	1	100	
C. Abnormal meatus urethrae	1	1	100	
D. Frequent micturitional complaints	4	4	100	
E. Enuresis	37	32	86	
F. Past history of urinary tract infection (more than once)	10	8	80	
G. Loin pain	11	7	64	
H. Abdominal pain	53	22	42	
K. Past history of urinary tract infection (once or more)	40	16	40	
L. Micturitional complaints	31	9	29	
M. Haemoglobin <7 mmol/l	7	5	71	
N. Osmolality <700 mosmol/l	39	26	67	
A - G	50	40	80	
A - L	106	49	46	
A - G + M + N	82	57	70	
A - N	126	60	48	
		183	75	41

20% of the cases of vesico-ureteral reflux bacteriuria is absent (17) and in our series 32% of the 25 cases of radiological pyelonephritis who had a cystography did not have vesico-ureteral reflux. Screening for ab has therefore a low sensitivity and specificity for this anatomical condition. It is also not known why so few persons amongst many who have ab and radiological signs of pyelonephritis develop a chronically progressive pyelonephritis and why the others preserve a good renal function. The effect of (longterm) treatment of ab on this development is insufficiently evaluated.

Based upon mortality figures for the Netherlands a continuous decrease in mortality of pyelonephritis since 1969 is observed which cannot be attributed to improved life expectancy due to kidney function replacing treatment as most of the decrease occurs in the age group over 65 years. In the age group 0 through 15 years mortality of kidney diseases, excluding chronic glomerulonephritis, is presently in the order of 0.20 per 100,000 children and therefore only a fraction (1 : 5,000) of the occurrence of ab in this population group.

Relatively speaking 92% of the total mortality due to pyelonephritis occurs in the age group over 65 years and more than 7% in the age group 50 through 64 years, indicating that the development of serious renal impairment is a slow process in the majority of the cases. Therefore more study is needed to establish the group of children or adults, who either or not after surgical and/or antimicrobial treatment constitute the cohort of high-risk in view of fatal kidney damage.

The discrepancy between the prevalence, incidence and turn-over of significant bacteriuria and serious renal impairment suggests that in a (certain) number of healthy persons bacteriuria is more a biological phenomenon than a disease condition. Until more information is gained with regard to the natural history of this phenomenon in relation to the development of progressive loss of kidney function case finding programs and screening programs for ab in childhood are to be deferred.

Children with symptomatic urinary tract disease should be treated accordingly, particularly when they prove to be bacteriuric next to their

symptoms. Applying urine cultures in symptomatic cases and in children with vague unexplained symptoms or enuresis would help the general practitioner in deciding whether extended examination is necessary in view of causative underlying anatomical abnormalities. In order to establish more firmly the presence or absence of bacteriuria repeated urine cultures in such children are advisable.

References

1. Hodson, C.J. The radiological contribution toward the diagnosis of chronic pyelonephritis. *Radiology* 88:857, 1967.
2. Gwinn, J.L., Barnes, G.R., jr. Striated ureters and renal pelves: preliminary report. *Am. J. Roentgenol.* 91:666, 1964.
3. Savage, D.C.L., Wilson, M.I., Ross, E.M., Fee, W.M. Asymptomatic bacteriuria in girl entrants to Dundee primary schools. *Br. Med. J.* 3:75-80, 1969.
4. Savage, D.C.L., Wilson, M.I., Mc Hardy, H., Dewar, D.A.E., Fee, W.M. Covert bacteriuria of childhood: a clinical and epidemiological study. *Arch. Dis. Child.* 48:8-20, 1973.
5. Kunin, C.M., Zacha, E., Paquin, A.J. Urinary tract infections in schoolchildren: I. Prevalence of bacteriuria and associated urologic findings. *N. Engl. J. Med.* 266:1287-1296, 1962.
6. Kunin, C.M., Deutscher, R., Paquin, A.J. Urinary tract infection in schoolchildren: an epidemiologic, clinical and laboratory study. *Medicine (Baltimore)* 43:91-130, 1964.
7. Newcastle Asymptomatic Bacteriuria Research Group (NABRG). Asymptomatic bacteriuria in schoolchildren in Newcastle upon Tyne. *Arch. Dis. Child.* 50:90-102, 1975.
8. Lindberg, U., Claesson, I., Hanson, L.Å., Jodal, U. Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls. 1. Clinical and laboratory findings. *Acta Paediatr. Scand.* 64:425-431, 1975.
9. Eckstein, H.B. Enuresis. *In* D.I. Williams (ed.) *Paediatric Urology*. Butterworths, London, 1968, p. 365-370.
10. De Jonge, G.A. Epidemiology of enuresis: a survey of the literature. *In* I. Kolvin, R.C. Mac Keith and S.R. Meadow (ed.) *Bladder control and enuresis*. Heinemann, London, 1973, chapter 4.
11. Londe, S. Blood pressure standards for normal children as determined under office conditions. *Clin. pediatr.* 7:400-403, 1968.
12. Zinner, S.H., Levy, P.S., Kass, E.H. Familial aggregation of blood pressure in childhood. *N. Engl. J. Med.* 284:401-404, 1971.

13. Beresford, S.A.A., Holland, W.W. Epidemiology and treatment of raised blood pressure. *Proc. Soc. Med.* 66:1009-1011, 1973.
14. Percival, A., Brumfitt, W., de Louvois, J. Serum antibody levels as an indication of clinically inapparent pyelonephritis. *Lancet* 2:1027-1033, 1964.
15. Wilson, J.H.G., Jungner, G. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers W.H.O.* nr. 34, 1968, Geneva.
16. Roileston, G.L., Maling, T.M.J., Hodson, C.J. Intrarenal reflux and the scarred kidney. *Arch. Dis. Child.* 49:531-539, 1974.
17. Verrier-Jones, E.R., Meller, S.T., McLachlan, M.S.F., Sussman, M., Asscher, A.W., Mayon-White, R.T., Ledingham, J.G.G., Smith, J.C., Fletcher, E.W.L., Smith, E.H., Johnston, H.H., Sleight, G. Treatment of bacteriuria in schoolgirls. *Kidney Int.* 8:585-589, 1975.

HOOFDSTUK 5

OVER HET VOOR EN TEGEN VAN EEN SCREENINGSONDERZOEK NAAR ASYMPOTATISCHE

BACTERIURIE BIJ KINDEREN

*'Voorkomen is beter dan genezen,
maar bezint eer gij begint'.*

Definitie en criteria van screeningsonderzoek

Het woord screeningsonderzoek wordt voor verschillende vormen van onderzoek gebruikt, hetgeen onduidelijkheid en verwarring kan opleveren (SACKETT en HOLLAND, 1975). Onder een screeningsonderzoek wordt hier verstaan een onderzoek dat beoogt uit een groep ogenschijnlijk gezonde mensen, door middel van een eenvoudige test, die personen te identificeren die de ziekte of aandoening hebben waarop wordt gescreend. (MC KEOWN, 1968). Het is primair gericht op het vroegtijdig ontdekken van te behandelen afwijkingen bij een individu, ervan uitgaande dat de patiënt is gebaat bij deze vroegtijdige ontdekking. Op analoge wijze kunnen worden gedefinieerd de multiphasische screening, gericht op een groot aantal aandoeningen tegelijkertijd en de selectieve screening, gericht op een bepaalde selectie uit de populatie.

Naast het screeningsonderzoek, zoals hierboven gedefinieerd, is er een aantal andere vormen van onderzoek, die ook wel eens met deze naam worden aangeduid. Allereerst het epidemiologisch onderzoek, een vorm van wetenschappelijk onderzoek dat het antwoord op een bepaalde vraagstelling probeert te vinden door middel van een bevolkingsonderzoek. Uiteraard zullen personen waarbij afwijkingen worden geconstateerd, zonodig worden verwezen ter behandeling, maar dit is niet het doel van het onderzoek.

Dan kennen we de vorm van onderzoek die in het Engels met het woord case-finding wordt aangeduid. Hieronder wordt verstaan het onderzoek op een bepaalde aandoening bij mensen die een arts of medische instantie bezoeken, ook al komen ze voor iets anders (bijvoorbeeld het meten van de bloeddruk door de huisarts bij alle patiënten die zijn spreekuur bezoeken). Een volgende vorm van onderzoek, ook wel eens screening genoemd, is de

bewaking (surveillance) of wel het opsporen van voor de gemeenschap bedreigende variabelen bij ogenschijnlijk gezonde dragers, zoals salmonel-ladragers, met het oogmerk de gezondheid van de gemeenschap te bewaken. Het individu is hier niet zo zeer mee gebaat, maar de gemeenschap wel. In de praktijk neemt het screeningsonderzoek de laatste jaren een steeds grotere plaats in, er wordt onder andere gescreend op phenylketonurie, hart- en vaatziekten en cervixcarcinoom. Meestal is een screeningsonderzoek iets dat men iemand, die daar niet om vraagt, opdringt in de overtuiging dat het goed voor hem is zich te laten screenen. Daarom zal men zich, alvorens een screeningsonderzoek te introduceren, terdege moeten afvragen of dit wel zo is en de voor- en nadelen van dit screeningsonderzoek tegen elkaar moeten afwegen (ASSCHER 1974, STURMANS e.a. 1976). In de discussie over deze voor- en nadelen kan gebruik worden gemaakt van de criteria waaraan een screeningsonderzoek idealiter zou moeten voldoen, zoals die o.a. zijn opgesteld door WILSON en JUNGNER (1968). Deze criteria zijn de volgende, zij het in andere volgorde dan door de auteurs vermeld:

1. Het natuurlijk beloop van de aandoening, inclusief de ontwikkeling van latente fase tot duidelijke ziekte, moet voldoende bekend zijn.
2. Er moet een herkenbaar latent of vroeg-symptomatisch stadium zijn.
3. Er moet een geschikte screeningstest zijn om de aandoening in het latente of vroeg-symptomatische stadium te ontdekken en deze test moet aanvaardbaar zijn voor de bevolking die wordt gescreend.
4. Er moet een algemeen aanvaarde therapie zijn voor patiënten waarbij de aandoening wordt ontdekt.
5. Er moet een algemeen aanvaarde mening zijn over de vraag wie wel en wie niet moet worden behandeld.
6. Behandeling van de aandoening in het latente of vroeg-symptomatische stadium moet een gunstige invloed hebben op het beloop en de prognose van de ziekte.
7. De mogelijkheid moet bestaan om verdere diagnostiek en therapie te bieden aan patiënten die door het screeningsonderzoek eruit worden gelicht.
8. De continuïteit van de screening moet gewaarborgd zijn.

9. De kosten, inclusief die voor verdere diagnostiek en behandeling, moeten economisch verantwoord zijn ten opzichte van het totaal aan gelden, beschikbaar voor de gezondheidszorg.
10. De aandoening waarop wordt gescreend, moet een belangrijk gezondheidsprobleem zijn, zowel voor het individu als voor de gemeenschap.

Screeningsonderzoek op asymptomatische bacteriurie (a.b.)

Een van de onderwerpen van screeningsonderzoek die de laatste jaren in de belangstelling staan, is de a.b. als symptoom van aandoeningen van de tractus uropoieticus die simultaan kunnen verlopen met een urineweginfectie en mogelijk van invloed zijn op de nierfunctie. Van deze aandoeningen zijn op de kinderleeftijd het meest voorkomend:

- a. infravesicale obstructies
- b. vesico-ureterale reflux
- c. supravesicale obstructies
- d. pyelonefritis
- e. overige congenitale afwijkingen

A.b. is gedefinieerd als de aanwezigheid in de urine van meer dan 10^5 bacteriën per ml. zonder dat er symptomen zijn die wijzen op het bestaan van een urineweginfectie. In de praktijk is als norm gesteld dat van a.b. wordt gesproken wanneer minstens tweemaal in een kort tijdsbestek uit spontaan geloosde urine meer dan 10^5 bacteriën per ml. in reïncultuur worden gekweekt en deze bacteriën bovendien van dezelfde soort zijn (NORDEN en KASS 1968). Wanneer in dit artikel van pyelonefritis wordt gesproken, wordt bedoeld dat er radiologische tekenen van pyelonefritis zijn.

In het onderstaande zal eerst worden ingegaan op hetgeen uit de literatuur en uit een eigen onderzoek bekend is over het verschijnsel a.b. bij kinderen. Daarna zal het screenen op a.b. als symptoom van bovenstaande aandoeningen, voor zover het de kinderleeftijd betreft, worden getoetst aan de criteria van WILSON EN JUNGNER.

Sinds 1970 wordt in Rotterdam een onderzoek gedaan naar het voorkomen van a.b. bij kinderen en de mogelijke gevolgen daarvan. Dit onderzoek is een gezamenlijk project van de afdelingen Epidemiologie,

Huisartsgeneeskunde, Kindergeneeskunde, Klinische Microbiologie en Urologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam in nauwe samenwerking met de Stichting Samenwerkende Rotterdamse Kruisverenigingen en de afdeling Geneeskundig Schooltoezicht van de G.G. & G.D. te Rotterdam. De doelstellingen van dit epidemiologisch onderzoek zijn als volgt geformuleerd:

1. Bepalen van de prevalentie van a.b. bij kinderen van 0-10 jaar.
2. Bepalen van de jaarlijkse incidentie van a.b. bij dezelfde kinderen.
3. Onderzoek naar het bestaan van afwijkingen van de tractus uropoieticus bij kinderen met een a.b. en vervolgonderzoek van de kinderen met een a.b. zonder dergelijke afwijkingen.
4. Toetsen van enkele eenvoudige screeningsmethodieken voor de opsporing van a.b.

In de jaren 1970-1975 zijn ruim 20.000 kinderen onderzocht op het voorkomen van a.b. Het vervolgonderzoek van de positieve kinderen vindt nog steeds plaats.

Het voorkomen van asymptomatische bacteriurie

In ons onderzoek werden meisjes in de leeftijdsgroep van 0 tot en met 10 jaar onderzocht en jongens in de leeftijdsgroep 0 tot en met 1 jaar, aangezien bekend is dat a.b. bij oudere jongens zeer zelden voorkomt.

In de leeftijdsgroep 0 tot en met 1 jaar werd significant vaker een a.b. gevonden bij de jongens dan bij de meisjes, respectievelijk 0,8 en 0,3% ($0,005 < P < 0,01$). Bij meisjes neemt de prevalentie met het stijgen van de leeftijd toe van 0,3 tot 1,6%, een significante stijging ($P < 0,0001$). Deze stijging vindt vooral omstreeks het vierde en zevende levensjaar plaats. Een mogelijke verklaring hiervoor zou zijn dat de kinderen op die leeftijd in een nieuwe omgeving komen, kleuterschool en lagere school en daar mogelijk een andere coliflora aantreffen. Na het zevende jaar is geen duidelijke stijging meer te zien (tabel 1).

In tegenstelling tot de prevalentie lijkt de incidentie per jaar met het toenemen van de leeftijd te dalen, hoewel dit geen significante daling is. Dit wijst op een vroege acquisitie van de a.b. die daarna geruime tijd blijft bestaan. Dit lijkt op hetgeen bij symptomatische urineweginfecties wordt waargenomen, namelijk dat de meeste urineweginfecties, die

Tabel 1. Prevalentie en jaarlijkse incidentie van asymptomatische bacteriurie (a.b.), verdeeld naar leeftijd en geslacht

Geslacht	Leeftijd	Aantal onderzochte kinderen	Prevalentie a.b.		Aantal negatieve kinderen dat na 1 jaar weer is onderzocht	Jaarlijkse incidentie a.b.	
			Aantal	o/oo		Aantal	o/oo
♂	1	2300	19	8,3	115	1	8,7
♀	1	2529	7	2,8	122	2	16,4
♀	2	1019	3	2,9	55	0	0,0
♀	3	1288	3	2,3	79	1	12,7
♀	4	1557	14	9,0	92	1	10,9
♀	5	1697	15	8,8	84	1	11,9
♀	6	1895	17	9,0	44	0	0,0
♀	7	1970	31	15,7	93	0	0,0
♀	8	1943	31	16,0	112	0	0,0
♀	9	1933	28	14,5	112	1	8,9
♀	10	1998	28	14,0	166	0	0,0
Totaal		20129	196	9,7	1074	7	6,5

ter attentie van de kinderarts komen, hun oorsprong hebben vóór het derde levensjaar (SMALLPIECE 1968). Deze getallen voor de prevalentie en incidentie van a.b. komen overeen met hetgeen anderen hebben gevonden. KUNIN e.a. (1964) onderzochten een groot aantal kinderen van 5-18 jaar en vonden een a.b. bij 1% van de meisjes en 0,03% van de jongens. LITTLEWOOD e.a. (1969) vonden bij zuigelingen een prevalentie van 2,3% voor de jongens en 0,3% voor de meisjes. Over de leeftijdsgroep 1-5 jaar is in de literatuur weinig bekend.

Verband tussen asymptomatische bacteriurie en afwijkingen van de urinewegen

Meer dan bij volwassenen worden bij kinderen met a.b. en ook bij kinderen met symptomatische urineweginfecties afwijkingen van de urinewegen gevonden. In ons onderzoek werden 183 van de 196 kinderen met a.b. door de kinderarts onderzocht. Dit onderzoek, volgens een vaststaand protocol, bestond uit een anamnese, algemeen lichamenlijk onderzoek, bloed- en urineonderzoek en een IVP (onderzoek A). Werden hierbij bepaalde afwijkingen gevonden, dan werd het onderzoek uitgebreid met een cystografie en eventueel een cystoscopie (onderzoek B) en werd het kind voor de gevonden afwijkingen behandeld. Werden geen afwijkingen gevonden, dan werd het kind niet behandeld en werd ook geen cystoscopie of cystografie gedaan, aangezien dit onder antimicrobiële therapie geschiedt. Deze kinderen kwamen in het vervolgonderzoek, hetgeen inhield dat driemaandelijks de urinekweek werd herhaald en dat ze iedere zes maanden weer door de kinderarts werden gezien.

Bij 82 kinderen (45%) werden afwijkingen gevonden (tabel 2). Bij 26 van hen (14%) werden op het IVP tekenen van pyelonefritis gezien. In overeenkomstige buitenlandse studies worden percentages van 10-23% opgegeven (KUNIN e.a. 1964, ASSCHER e.a. 1973, SAVAGE e.a. 1973, DAVIES e.a. 1974, DODGE e.a. 1974 en NEWCASTLE ASYMPTOMATIC BACTERIURIA RESEARCH GROUP 1975). Bij 32 kinderen (17%) werd reflux gevonden, hetgeen minder is dan in bovengenoemde buitenlandse studies waarin percentages van 21-35 worden opgegeven. Dit is verklaarbaar uit het feit dat in ons onderzoek niet bij alle kinderen een cystografie werd gedaan. Was dat wel bij alle

Tabel 2. Resultaten van het klinisch onderzoek bij 183 kinderen met asymptomatische bacteriurie

Onderzoek	Afwijking	Aantal	Samenhang met pyelonefritis	Samenhang met reflux
A. IVP n=183	Pyelonefritis	26	26	17
	Subpelvine stenose	5	1	1
	Verdubbeling afvoersyst.	13	4	3
	Malrotatie	1	1	0
	Hoefijzernier	1	0	0
	Kelkdivertikel	1	0	1
	Dilatatie pyelum/ureter	14	0	6
	Geen afwijkingen	131	0	?
B. Cystografie n=79	Vesico-ureterale reflux	32	17	32
	Verdenking infravesicale obstructie	8	0	0
	Blaasafwijkingen	4	0	0
	Geen afwijkingen	35	7	0
B. Cystoscopie n=65	Urethrastenose	36	13	15
	Blaastrabeculatie	12	0	2
	Cystitis	8	1	3
	Diversen	4	2	1
	Geen afwijkingen	15	6	7

kinderen gedaan, dan was het percentage kinderen met reflux mogelijk hoger geweest. Reflux werd gevonden bij 17 van de 26 kinderen met pyelonefritis. Het is de vraag of er wezenlijke verschillen bestaan tussen a.b. en symptomatische urineweginfecties. Bij goed navragen blijken kinderen met a.b. in ruim de helft van de gevallen toch wel klachten te hebben of te hebben gehad, zoals mictieklachten, buikpijn, enuresis, maar in het algemeen werden deze van zo weinig belang geacht of behorend bij de leeftijd, dat er geen aandacht aan was geschonken. Bovendien was van ruim 22% van de kinderen met a.b. bekend dat ze in het verleden wel eens een urineweginfectie hadden gehad. Het was niet mogelijk uit de klachten de eventuele aanwezigheid van afwijkingen te voorspellen. Hoewel kinderen met frekwente mictieklachten, enuresis, pijn in de zij of meer dan één urineweginfectie in de anamnese in 80% van de gevallen afwijkingen hadden, bleken 14 van de 26 kinderen met pyelonefritis in het geheel geen klachten te hebben. Vooral enuresis kwam vrij veel voor, namelijk bij 37 kinderen, waarvan er 32 afwijkingen hadden.

In ons onderzoek is getracht een onderscheid te maken tussen congenitale en verworven afwijkingen. Met congenitale afwijkingen worden in dit verband bedoeld subpelvine stenose, aangeboren nierafwijkingen en verdubbelingen van het afvoersysteem, met verworven afwijkingen pyelonefritis, cystitis en blaastrabeculatie, terwijl over de oorsprong van reflux, urethrastenosen en diverticula geen uitspraak werd gedaan. Alléén congenitale afwijkingen of alléén verworven afwijkingen werden maar zelden gezien, bij respectievelijk 8 en 7 kinderen, de rest had combinaties van verworven, aangeboren en niet geklassificeerde aandoeningen. Opvallend was dat congenitale afwijkingen bij 73% van de kinderen onder de vier jaar werden gevonden, tegenover slechts bij 16% van de kinderen boven de vier jaar. De verklaring hiervoor is waarschijnlijk dat een aantal van deze kinderen met congenitale afwijkingen na verloop van tijd toch symptomatisch wordt en onder behandeling komt en dan bij een screeningsonderzoek naar a.b. niet meer wordt gevonden. Dit zou ook een verklaring kunnen zijn voor het feit dat a.b. bij jongens na het vijfde levensjaar zo weinig wordt gevonden.

Natuurlijk beloop van asymptomatische bacteriurie

In ons onderzoek werden 74 van de 101 kinderen met een a.b. zonder afwijkingen minstens twee jaar vervolgd of tot aan het moment dat ze onder behandeling kwamen (tabel 3). Zevenentwintig van deze 74 kinderen (ongeveer 1/3) raakten de bacteriurie binnen een jaar kwijt en bleven het daaropvolgende jaar zonder bacteriurie. De meesten van hen (80%) raakten het al binnen een halfjaar kwijt. Dan was er een groep van 26 kinderen (ook ongeveer 1/3) die de a.b. gedurende twee jaar behield. Aangezien 90% van alle gevonden stammen *E.coli* waren en colistammen serologisch zijn getypeerd (GUINÉE, R.I.V. Bilthoven) kan van deze kinderen in principe worden gezegd of de bacteriurie steeds door hetzelfde colitype was veroorzaakt of dat er een wisseling van stammen optrad. Helaas is dit niet in alle gevallen mogelijk, aangezien een aantal stammen autoagglutinabel of ontypeerbaar bleek. Zes van deze 26 kinderen behielden twee jaar dezelfde stam en hetzelfde colitype, bij 13 kinderen traden één of meerdere wisselingen op en 7 kinderen hadden ontypeerbare of autoagglutinabele stammen.

Een laatste groep van 21 kinderen (ook weer ongeveer 1/3) kwam binnen de vervolperiode van twee jaar onder behandeling, hetzij omdat ze klachten kregen (7x), hetzij omdat ze de leeftijd bereikten waarop enuresis niet meer als normaal werd beschouwd (5x), hetzij omdat ze met antibiotica werden behandeld voor een andere aandoening (8x), hetzij dat een behandeling werd ingesteld door iemand die niet bekend was met de opzet van dit onderzoek (1x).

Bij de 47 kinderen die de bacteriurie niet spontaan kwijtraakten, werd tot nu toe in 28 gevallen het IVP herhaald en bovendien een cystografie en eventueel cystoscopie gedaan. Hierbij bleken nu twee kinderen te zijn die tekenen van pyelonefritis op het IVP hadden gekregen. Verder werd 9x een urethrastenose en 6x een reflux gevonden, waarvan eenmaal bij een kind dat ook tekenen van pyelonefritis ontwikkelde. Aangezien niet eerder blaasonderzoek was verricht bij deze kinderen, is niet met zekerheid te zeggen wanneer de afwijkingen, zoals urethrastenose en reflux, zijn ontstaan; mogelijk waren zij ten tijde van het eerste onderzoek ook al aanwezig. Van de twee kinderen die tekenen van pyelonefritis ontwikkelden

Tabel 3. Vervolgonderzoek, gedurende twee jaar, van 74 kinderen met asymptomatische bacteriurie zonder afwijkingen in eerste onderzoek A.

	Wisseling van stam of colitype	Aantal	Herhaling onderzoek A + onderzoek B	Totaal aantal gevonden afwijkingen	Aard van de gevonden afwijkingen			
					Pyelonefritis	Reflux	Urethra stenose	Blaasafwijkingen
a.b. verdwenen (27)	nee	23	0					
	ja	1	0					
	onb.	3	0					
a.b. behouden (26)	nee	6	5	4		1 ← → 2		2
	ja	13	12	7	2 ← → 2	2	2	2
	onb.	7	2	1		1 ← → 1		
a.b. behandeld (21)	nee	11	5	3		2 ← → 2		1
	ja	2	2	2				2
	onb.	8	2	2			2	
Totaal		74	28	19	2	6	9	7

is wel met zekerheid te zeggen dat die in de tussenliggende twee jaar zijn ontstaan.

In het onderzoek van KUNIN (1970) werden zowel kinderen met als kinderen zonder urologische afwijkingen behandeld voor hun bacteriurie. Het bleek dat na verloop van tijd 75-80% van de 156 kinderen weer een bacteriurie had en hiervan was 80% veroorzaakt door een andere bacterie dan er oorspronkelijk was gevonden. Het bleek dat na iedere volgende kuur weer 20-25% van de kinderen met bacteriurie deze kwijtraakte, onafhankelijk van het aantal voorafgaande kuren. Na vijf jaar had nog 5-10% van het oorspronkelijke aantal kinderen een bacteriurie. Tweederde van alle kinderen had in de vervolgperiode wel eens (niet nader gedefinieerde) klachten, 10% maakte een periode van klinische pyelonefritis door.

Ondanks deze therapie werd na vijf jaar bij 37 meisjes een verminderde creatinine clearance gevonden, bij sommigen een achterblijven in groei van de nier(en) en bij een meisje een pyelonefritische schrompelnier. Vergelijkbare groepen die al dan niet werden behandeld, vermelden SAVAGE e.a. (1975) in hun onderzoek. Van 63 meisjes van 5-7 jaar met a.b. werden er 29 behandeld en 34 niet. In beide groepen bevonden zich kinderen met tekenen van pyelonefritis op het IVP, reflux of andere afwijkingen. Kinderen die ziek waren of vroeger al eens een urineweginfectie hadden gehad, werden van dit onderzoek uitgesloten. De meeste kinderen hadden geen klachten. In beide groepen kregen twee kinderen een acute aanval van pyelonefritis. Bij 57 kinderen werd na twee jaar het radiologisch onderzoek herhaald. Drie van de 34 meisjes uit de controle-groep en één van de 26 uit de therapiegroep hadden nieuwe tekenen van pyelonefritis op het IVP.

Hoewel er dus een duidelijk verband is tussen de aanwezigheid van een bacteriurie en het ontstaan van een pyelonefritis, is het niet duidelijk waarom de bacteriurie de ene keer spontaan verdwijnt en de andere keer tot pyelonefritis leidt. Mogelijk spelen factoren als de pH van de urine (die bij vrouwen hoger is dan bij mannen), de bactericide eigenschappen van blaasslijmvlies en prostaatvloeistof, de aanwezigheid van antilichamen (die overigens bij de kinderen uit ons onderzoek maar zeer zelden werden gevonden, in tegenstelling tot hetgeen bij volwassenen wordt

waargenomen) of andere immunologische factoren hierbij een rol. Een factor die hierbij een belangrijke rol speelt is de vesico-ureterale reflux.

Toetsing met behulp van de criteria van WILSON en JUNGNER

Aan de hand van deze gegevens uit ons onderzoek en hetgeen bekend is uit de literatuur, zal in het onderstaande worden getracht het screenen op a.b. als uitingsvorm van reeds genoemde aandoeningen van de tractus uropoieticus te toetsen aan de criteria van WILSON en JUNGNER.

criterium 1. Het natuurlijk beloop van de aandoening, inclusief de ontwikkeling van latente fase tot duidelijke ziekte moet voldoende bekend zijn.

a. Infravesicale obstructies.

In het algemeen zijn dit congenitale aandoeningen. Afhankelijk van de mate van obstructie en de ernst van eventuele complicaties, waaronder infecties, kan het natuurlijk beloop variëren van spontaan verdwijnen tot ernstige beschadiging van het nierparenchym.

b. Vesico-ureterale reflux.

Reflux is een typisch verschijnsel van de kinderleeftijd. Primaire reflux is een congenitale aandoening, secundaire reflux zou op basis van infectie kunnen ontstaan, maar volgens sommigen kan dit alleen als er een congenitale predispositie daartoe is. Bij meisjes komt reflux meer voor dan bij jongens (3:1). De lichtere gevallen kunnen met het toeneemen van de leeftijd ook weer spontaan verdwijnen, de ernstiger gevallen niet. De meest ernstige vorm, de intrarenale reflux, zou alleen bij kinderen onder de vier jaar voorkomen (ROLLESTON e.a. 1974). Bij kinderen die voor urineweginfecties radiologisch worden onderzocht, wordt het in ongeveer eenderde van de gevallen gezien, bij kinderen met chronische pyelonefritis in 85-100%.

Volgens HODSON e.a. (1975) kan het pathologisch anatomisch beeld van de chronische pyelonefritis ontstaan door een ernstige reflux ook zonder de aanwezigheid van een bacteriurie. Zelfs na het verdwijnen van de reflux zouden deze afwijkingen nog kunnen voortschrijden. HODSON pleit er daarom voor om liever van refluxnefropathie te spreken dan van chronische

pyelonefritis.

c. Supravesicale obstructies.

Deze leiden meestal tot een progressieve beschadiging van het nierparenchym.

d. Pyelonefritis.

De pyelonefritis van de kinderleeftijd begint jong, een eerste aanval treedt meestal vóór het vijfde jaar op. Het wordt vaak gezien in combinatie met aangeboren afwijkingen of reflux. In tegenstelling tot de algehele schrompeling van de nier die bij pyelonefritis op volwassen leeftijd wordt gezien, kenmerkt de pyelonefritis van de kinderleeftijd zich door locale schorsintrekkingen. Recidieven worden veelvuldig gezien en blijven vaak asymptomatisch. In de meeste gevallen heeft de aandoening, ondanks IVP-afwijkingen, een goedaardig verloop. In zeldzame gevallen ontstaat een chronisch progressieve pyelonefritis, waarbij zoals reeds gezegd, behalve de infectie ook de reflux een belangrijke rol speelt.

e. Overige congenitale afwijkingen.

Het natuurlijk beloop van deze aandoeningen is wisselend, afhankelijk van de mate van nierparenchymbeschadiging.

Samenvattend kan worden gezegd dat er over het natuurlijk beloop van de aandoeningen van de tractus uropoieticus die simultaan verlopen met een urineweginfectie vrij veel bekend is, zij het dat het exacte mechanisme van het ontstaan van een chronische pyelonefritis nog niet is opgehelderd.

criterium 2. Er moet een herkenbaar latent of vroegsymptomatisch stadium zijn.

Als we onder een latent stadium het stadium verstaan waarin de aandoening zich vanuit de gezonde situatie tot een duidelijk pathologische toestand ontwikkelt, dan hebben strict genomen de infravesicale

obstructies, reflux, supravescicale obstructies en de overige congenitale afwijkingen geen latent of vroegsymptomatisch stadium. Deze aandoeningen en hun eventuele complicaties, met name infectie en stuwings, kunnen een tijdlang onopgemerkt bestaan en zijn in dat stadium slechts op te sporen door klachten of indirect via het symptoom bacteriurie indien dit aanwezig is.

De gevoeligheid van het screenen op deze afwijkingen door te vragen naar mictieklachten, enuresis, pijn in de flank, koliekpijn of een abnormaal mictiepatroon is laag, aangezien een aantal van deze afwijkingen in het geheel geen klachten geeft.

Ook het screenen op deze afwijkingen door middel van het symptoom bacteriurie is een matig valide methode (zie ook criterium 3).

Een latente pyelonefritis kan herkenbaar zijn aan een bacteriurie, hoewel weer niet iedere pyelonefritis gepaard gaat met a.b. en zeker niet iedere a.b. met pyelonefritis. Een meer specifieke methode is het met behulp van immunofluorescentie zoeken naar met antilichaam bedekte colistammen (THOMAS e.a. 1974), aangezien deze alleen voorkomen bij patiënten met pyelonefritis. Echter de gevoeligheid van deze methode laat te wensen over.

Criterium 3. Er moet een geschikte screeningstest zijn om de aandoening in het latente of vroegsymptomatische stadium te ontdekken en deze test moet aanvaardbaar zijn voor de bevolking die wordt gescreend.

Zoals onder criterium 2 reeds besproken, zijn de genoemde aandoeningen van de tractus uropoieticus in een bevolkingsonderzoek slechts op te sporen op een indirecte wijze, namelijk via het symptoom bacteriurie. Dit houdt in dat er, als er een bacteriurie is gevonden, uitgebreidere diagnostiek zal moeten volgen om de eventuele aanwezige aandoeningen te vinden. Deze indirecte werkwijze heeft een aantal nadelen.

In de eerste plaats worden er kinderen met a.b. opgespoord die bij nader onderzoek geen afwijkingen blijken te hebben. In ons onderzoek was dat het geval bij 55% van de kinderen met a.b. In de tweede plaats zijn er kinderen die wel de aandoeningen hebben waarop wordt gescreend, maar

geen bacteriurie. Bekend is dat de helft van de kinderen met een subpelvine stenose en 20% van de kinderen met een reflux, geen bacteriurie heeft (VERRIER JONES e.a. 1975, SCOTT 1968).

Uit ons eigen onderzoek kwam naar voren dat a.b. ook vaak intermitterend aanwezig is. In de tweede helft van de onderzoeksperiode werd in het screeningsonderzoek van alle kinderen die tweemaal een positieve urinekweek hadden, vervolgens tweemaal een 'gewassen' urineportie gekweekt. Hierbij werd bij 10% geen bacteriurie meer gevonden. Dat dit niet uitsluitend het gevolg van het wassen is, blijkt uit het feit dat bij 3 van de 6 kinderen uit deze groep die verder zijn onderzocht, afwijkingen werden gevonden. Ook bleken 43 van de 183 kinderen bij het onderzoek door de kinderarts geen bacteriurie meer te hebben. Dit was niet afhankelijk van de tijdsduur tussen de laatste screeningskweek en het bezoek aan de kinderarts, noch van de aanwezigheid van urologische afwijkingen. Zelfs waren er onder deze 43 kinderen twee met radiologische tekenen van pyelonefritis.

Ook onder de kinderen uit de incidence-groep, dat wil zeggen de kinderen die een jaar na hun eerste negatieve kweek een bacteriurie bleken te hebben, waren er 2 van de 7 met afwijkingen die er waarschijnlijk een jaar eerder ook al wel waren.

Afgezien van bovengenoemde bezwaren tegen het screenen op a.b. als symptoom van de aandoeningen waarop men wil screenen, moet het screenen op a.b. gebeuren door middel van een test met een goede sensitiviteit en specificiteit. De screeningstests die in omloop zijn, vallen uiteen in chemische en bacteriologische tests. Het voordeel van de chemische tests is dat ze direct afleesbaar zijn. Ze berusten in het algemeen op het aantonen van de aanwezigheid van stoffen die door de in de urine aanwezige bacteriën zijn gevormd of de afwezigheid van stoffen die door deze bacteriën zijn verbruikt. Het probleem van de contaminatie dat bij bacteriologische methoden altijd een rol speelt, wordt hierdoor vermeden. Een nadeel is dat ze in het algemeen minder betrouwbaar zijn en dat er aan de uitvoering soms bepaalde voorwaarden worden gesteld. Het voordeel van de bacteriologische tests is dat ze betrouwbaar zijn en dat de bacteriën nader kunnen worden gedetermineerd en dat zonodig een

gevoeligheidsspectrum kan worden bepaald. Van de beschikbare chemische tests werd in ons onderzoek de Uriglox gebruikt, met matig goed resultaat ('fout-positief' 4%, 'fout-negatief' 27%). In de literatuur *) worden soortgelijke resultaten vermeld, maar ook veel betere (FRITZ e.a. 1969, BRUNDTLAND en HOVIG, 1973). Volgens de literatuur wordt bij vergelijking van de Uriglox met de kwantitatieve urinekweek een percentage 'fout-positieve' resultaten gevonden van 1-8% en een percentage 'fout-negatieve' van 4-34% (HIRSCH 1970, GILLENWATER 1975). Soortgelijke getallen worden ook opgegeven voor de nitriettest, weinig 'fout-positieve' uitslagen vergeleken met de kweek, namelijk minder dan 1%, maar veel 'fout-negatieve', namelijk 30-50%. Zoals ook in ons onderzoek geeft de Uricult betere resultaten te zien (tabel 4). In de literatuur vindt men percentages 'fout-positieve' resultaten variërend van 1-3% en percentages 'fout-negatieve' van 0-5% (WILLE en WINTER 1969, WELTON e.a. 1972, VAN DER ZWAARD e.a. 1973). Een voordeel is ook dat de test bij kamertemperatuur goede resultaten geeft (ARNEIL e.a. 1970). In ons onderzoek werden vergeleken met de kwantitatieve urinekweek meer 'fout-negatieve' uitslagen gevonden, namelijk 17,9% voor de MacConkey en 14,9% voor de CLED. Het aantal 'fout-positieve' uitslagen was 0,3% voor de MacConkey en 0,5% voor de CLED.

Hierbij moeten we wel bedenken dat onze getallen slechts een eenmalig Uricultonderzoek betroffen, waarbij alle uitslagen boven de 10^4 in rein-cultuur of boven de 10^5 in mengcultuur positief werden genoemd. Hadden we alle dubieuze en positieve uitslagen herhaald en pas daarna de

*) In de literatuur wordt bij vergelijkingen tussen de kwantitatieve urinekweek en andere screeningsmethodieken vaak gesproken over sensitiviteit en specificiteit. Aangezien per definitie de begrippen sensitiviteit en specificiteit gaan over de mate waarin een bepaalde test in staat is een bepaalde ziekte op te sporen, is het onjuist bij het vergelijken van twee tests deze begrippen te hanteren. Daarom spreken wij in dit verband liever over de 'fout-positieve' en 'fout-negatieve' uitslagen, ons realiserend dat we er daarbij (misschien niet geheel terecht) vanuit gaan dat de kwantitatieve urinekweek als referentiemethode de beste is.

Tabel 4. Vergelijking tussen de resultaten van de semi-quantitatieve urinekweek en de Uricult

Uricult	Semi-quantitatieve urinekweek		
	< 10 ⁴ reïncultuur of < 10 ⁵ mengcultuur	≥ 10 ⁴ reïncultuur of ≥ 10 ⁵ mengcultuur	Totaal
< 10 ⁴ reïncultuur of < 10 ⁵ mengcultuur	14934 (14886)	77 (64)	15011 (14950)
≥ 10 ⁴ reïncultuur of ≥ 10 ⁵ mengcultuur	27 (75)	354 (367)	381 (442)
Totaal	14961	431	15392

beslissing wel/geen bacteriurie genomen, dan waren deze cijfers waarschijnlijk lager geweest. Immers in ons onderzoek zou slechts één van de 159 kinderen die een a.b. hadden op grond van de kweekuitslag niet in de groep terecht zijn gekomen, waarbij de Uricult zou moeten worden herhaald.

Samenvattend kan worden gezegd dat er voor het opsporen van een a.b. een geschikte test is, namelijk de kwantitatieve urinekweek of de vereenvoudigde dipslide (Uricult) die een aanvaardbare gevoeligheid en specificiteit heeft. Met betrekking tot de aanvaardbaarheid van de screening voor de bevolking kan worden gezegd dat screening op bacteriurie door middel van een niet-gewassen midstreamportie een weinig ingrijpend onderzoek is. Dit kan niet worden gezegd van het daarop volgende urologische onderzoek, dat voor een kind zeer belastend kan zijn en bij de ouders de nodige ongerustheid zal geven.

Criterion 4. Er moet een algemeen aanvaarde therapie zijn voor patiënten waarbij de aandoening wordt ontdekt.

A. Chirurgische therapie.

Voor de behandeling van reflux, supravescicale obstructies en sommige van de overige congenitale nieraandoeningen bestaan algemeen aanvaarde operatieve methoden. In ons onderzoek gebeurde dit bij 13 kinderen. Ook voor de behandeling van infravescicale obstructies bestaan verschillende methoden. In ons onderzoek werden 34 kinderen hiervoor behandeld.

B. Antimicrobiële therapie.

Naast de chirurgische therapie ter correctie van anatomische afwijkingen, zijn er vele antimicrobiële middelen ter behandeling van de bacteriurie.

Criterion 5. Er moet een algemeen aanvaarde mening zijn over de vraag wie wel en wie niet moet worden behandeld.

A. Chirurgisch.

In het algemeen zal deze vraag weinig problemen geven al kunnen de meningen over het wel of niet behandelen van lichte graden van reflux en van infravescicale obstructies weleens uiteen lopen. Ook veranderen de meningen hierover in het verloop van de tijd.

B. Antimicrobieel.

Over het geven van antimicrobiële middelen aan kinderen waarbij de

bacteriurie een uiting is van voornoemde aandoeningen van de tractus uropoieticus bestaat weinig verschil van mening. Over de duur van een dergelijke behandeling lopen de meningen wel uiteen. Aangezien bekend is dat een bacteriurie gemakkelijk recidiveert, ook asymptomatisch, is het ook een vraag hoelang er na een behandeling moet worden gecontroleerd en of iedere periode van bacteriurie antimicrobieel moet worden behandeld. In de praktijk zal dit zeker niet altijd gebeuren.

Ook bestaan er controversen over het al dan niet behandelen van een a.b. zonder ernstige afwijkingen. Aangezien het bekend is dat een a.b. spontaan kan verdwijnen, gemakkelijk recidiveert en dat zelfs tijdens een behandeling zich tekenen van pyelonefritis kunnen ontwikkelen, is het de vraag of de nadelen van een langdurige therapie opwegen tegen de niet-bewezen voordelen, i.c. de preventie van chronische pyelonefritis. KUNIN (1970) meent dat de morbiditeit aan urineweginfecties zou kunnen worden verminderd door iedere infectie, symptomatisch of asymptomatisch, te behandelen en daarna te blijven controleren. SAVAGE e.a. (1975) concluderen in een van hun artikelen dat voor de meeste kinderen met a.b. antibiotische therapie niet essentieel is.

Samenvattend kan worden gezegd dat er een algemeen aanvaarde mening is over de chirurgische behandeling, maar dat er geen eensluidende mening bestaat over de toepassing van antimicrobiële middelen.

Criterion 6. Behandeling van de aandoening in het pre-symptomatische of vroegsymptomatische stadium moet een gunstige invloed hebben op het beloop en de prognose van de ziekte.

Dit criterium is alleen van toepassing op die aandoeningen waarbij de dreiging van nierparenchymbeschadiging bestaat.

Algemeen wordt aangenomen dat behandeling van afvloedebelemmering en bestrijding van infectie een gunstige invloed heeft op het beloop. Er zijn echter uitzonderingen waarbij ondanks chirurgische en antimicrobiële therapie en soms zelfs na verdwijnen van de reflux de nierparenchymbeschadiging voortschrijdt.

Criterion 7. De mogelijkheid moet bestaan om verdere diagnostiek en

therapie te bieden aan patiënten die door het screeningsonderzoek eruit worden gelicht.

In ons systeem van gezondheidszorg, waar bijna iedereen is verzekerd, is deze mogelijkheid aanwezig.

Als jaarlijks alle zuigelingen zouden worden gescreend, zou dit ongeveer 850 positieve kinderen per jaar opleveren, of wel gemiddeld 2-3 kinderen per kinderarts per jaar. Kortom, aan dit criterium kan in Nederland worden voldaan.

Criterium 8. De continuïteit van de screening moet zijn gewaarborgd.

Indien in Nederland een dergelijke screening door de C.B.'s voor zuigelingen of de Schoolartsdienst zou worden uitgevoerd, kan de continuïteit zijn gewaarborgd. Maar een screening van de kinderen tussen de één en vier jaar zou veel problemen opleveren. Aangezien deze kinderen weinig naar consultatiebureaus gaan en niet naar school gaan, zou deze screening het best door de huisarts gedaan kunnen worden. Anderzijds is dit een groep, waarbij screening wel belangrijk is, gezien het feit dat de meeste afwijkingen al voor het vierde jaar aanwezig zijn.

Criterium 9. De kosten, inclusief die voor verdere diagnostiek en behandeling moeten economisch verantwoord zijn ten opzichte van het totaal aan gelden, beschikbaar voor de gezondheidszorg.

De kosten van het screeningsonderzoek, wanneer dit zonder extra mankracht door bestaande organisaties ter hand zou worden genomen (bijvoorbeeld C.B.'s en Schoolartsdiensten), bedragen ongeveer f 3,- per kind. Als bijvoorbeeld alle zuigelingen eenmalig zouden worden gescreend, komt dit neer op f 450.000,- per jaar. Aannemende dat er jaarlijks 850 zuigelingen met a.b. worden gevonden en de kosten voor verdere diagnostiek en behandeling f 750,- per persoon bedragen, dan bedragen de totale kosten jaarlijks ruim een miljoen gulden. Per persoon is dit ongeveer driemaal zo goedkoop als de screening op cervixcarcinoom. Wel dient opgemerkt dat de screening op a.b. veel duurder zou worden als kinderen tussen de één en vier jaar zouden worden gescreend of als de screening zou worden herhaald.

criterium 10. De aandoening waarop wordt gescreend moet een belangrijk gezondheidsprobleem zijn, zowel voor het individu als voor de gemeenschap.

Onder een belangrijk gezondheidsprobleem willen we in dit kader verstaan een levensbedreigend nierfunctieverlies. Hoewel dit door de steeds beter wordende mogelijkheden van dialyse en transplantatie lang niet altijd tot de dood zal leiden, zijn dit toch dermate ingrijpende behandelingsmethoden, dat een ziekte die hiertoe leidt een belangrijk gezondheidsprobleem kan worden genoemd.

In tabel 5 wordt de sterfte aan nierziekten in Nederland op drie tijdstippen en tegen de leeftijd weergegeven. Hieruit blijkt in de eerste plaats dat de sterfte aan alle nieraandoeningen afneemt. Het sterkst geldt dit voor de nefritis, het minst sterk voor de infecties die aanvankelijk zelfs toenemen, maar sinds 1968 weer afnemen.

Het is niet waarschijnlijk dat haemodialyse en niertransplantatie een grote rol spelen in deze daling, want enerzijds begint de daling al lang voor het dialyse-transplantatie tijdperk, anderzijds vindt deze vooral plaats in de leeftijdscategorie boven de 65 jaar die niet in aanmerking komt voor dialyse of transplantatie. Ten tweede valt op dat voor alle aandoeningen verreweg het grootste gedeelte van de sterfte boven het 65e jaar plaatsvindt. De sterfte aan infecties vindt voor 92% plaats boven het 65e jaar en voor 99% boven het 50e jaar. Onder de 15 jaar is de sterfte aan infecties en urologische aandoeningen ongeveer 0,2 per 100.000 kinderen ofwel één op de 5.000 kinderen met a.b.

Volgens MACGREGOR (1970) is de sterfte bij kinderen grotendeels beperkt tot de groep jongens onder de twee jaar met congenitale obstructieve afwijkingen. Verder zegt hij dat de kans dat jonge vrouwen een levensbedreigend nierfunctieverlies krijgen ten gevolge van urineweginfecties erg klein is. (This risk is less a statistical anxiety than a series of individual tragedies). Er is evenwel een kleine groep vrouwen die op oudere leeftijd overlijdt aan de gevolgen van pyelonefritis op de kinderleeftijd.

Hieruit mogen we concluderen dat, zo er een verband a.b.-op-de-kinderleeftijd/chronische pyelonefritis is, deze ziekte zich zeer langzaam

Tabel 5. Procentuele verdeling van sterfte aan nierziekten in Nederland op drie tijdstippen en tegen de leeftijd (voortschrijdende gemiddelden van 3 jaar) *)

Jaar	Leeftijd in jaren	Absoluut aantal doden	Sterfte per 100.000	Nefritis	Infecties	Sclerose	Urologi- sche aan- doeningen
1950	0 - 14	40	1,33	73	19	3	5
	15 - 49	369	7,28	67	4	13	16
	50 - 64	475	34,41	64	7	20	9
	> 65	1074	133,48	58	10	28	4
Totaal		1958	19,11	61	8	23	8
1966	0 - 14	23	0,67	47	13	4	36
	15 - 49	226	3,78	61	11	14	15
	50 - 64	377	20,59	43	16	25	17
	> 65	1222	99,48	30	29	33	7
Totaal		1848	14,85	37	24	29	11
1974	0 - 14	14	0,38	46	4	4	46
	15 - 49	79	1,20	34	17	31	18
	50 - 64	194	10,04	29	20	29	23
	> 65	938	65,76	23	37	30	10
Totaal		1225	9,09	25	33	29	13

*) gebaseerd op CBS-gegevens

ontwikkeld en maar in een klein gedeelte van de kinderen met a.b. tot fatale nierinsufficiëntie leidt. De aandoeningen waarop wordt gescreend kunnen dus voor het individu wel een belangrijk gezondheidsprobleem zijn, voor de gemeenschap zijn ze dit kwantitatief gezien, zeker niet.

Discussie

De toetsing van de aandoeningen waarop wordt gescreend aan de criteria van WILSON en JUNGNER staat nog eens schematisch weergegeven in tabel 6. Hieruit blijkt dat lang niet aan alle criteria is voldaan. Dat is ook geen vereiste, want waarschijnlijk is er niet één screeningsonderzoek te bedenken dat wel voor 100% aan al deze criteria voldoet. Daarom is het de vraag in hoeverre er aan welke criteria moet worden voldaan, alvorens een screeningsonderzoek is aan te bevelen. Dit zal voor ieder screeningsonderzoek en afhankelijk van de situatie waarin men zich bevindt, anders zijn. Als bijvoorbeeld ergens de mogelijkheden voor verdere diagnostiek en therapie niet aanwezig zijn (criterium 7), dan maakt dat een screeningsonderzoek geheel zinloos.

Door de auteurs van dit artikel is aan de hand van de criteria een uitgebreide discussie gevoerd over een gezamenlijk in te nemen standpunt ten aanzien van de wenselijkheid een screeningsonderzoek op a.b. bij kinderen in Nederland aan te bevelen. In discussies tussen vóór- en tegenstanders van een screeningsonderzoek is er een aantal factoren die men zich bewust moet zijn, wil men enige helderheid in het gesprek krijgen (SACKETT en HOLLAND 1975). Allereerst dient er overeenstemming te bestaan over de definities, doelstellingen en eigenschappen van begrippen als screeningsonderzoek, case-finding e.d. Verder bestaan er ideologische verschillen tussen diegenen die, meer gebaseerd op geloof dan op feiten, er van overtuigd zijn dat een screeningsonderzoek goed is en dit derhalve de mensheid niet onthouden mag worden en diegenen die menen dat een screeningsonderzoek alleen kan worden gepropageerd als het aan bepaalde wetenschappelijke criteria voldoet. Tot slot is het van belang zich te realiseren dat besluitvorming ten aanzien van een individu is gebaseerd op andere normen dan besluitvorming ten aanzien van een gemeenschap. De meeste artsen, die bijna uitsluitend als hulpverleners voor

individuen optreden, staan hier niet bij stil.

In onze discussie zijn wij vervolgens overeen gekomen aan welke van de criteria van WILSON en JUNGNER wij het meeste gewicht wilden toekennen in het kader van screening op a.b. bij kinderen in de Nederlandse situatie. Opmerkelijk was, dat hoewel de meningen met betrekking tot het screenen aanvankelijk uiteen liepen, men over het relatieve gewicht dat men aan de diverse criteria wilde geven, erg weinig van mening verschildde. Algemeen werd het criterium dat behandeling van de aandoening in een vroeg stadium een gunstige invloed moet hebben op het beloop en de prognose het belangrijkste geacht, gevolgd door de criteria over de algemeen aanvaarde therapie, de screeningstest en het gezondheidsprobleem. Deze criteria worden hieronder nog eens kort besproken.

De invloed van vroege behandeling op de prognose.

Dit criterium geldt vooral voor die aandoeningen die met nierparenchymbeschadiging gepaard gaan. In het algemeen zal chirurgische correctie van afvloedbelemmering een gunstige invloed op de prognose hebben. In hoeverre dit ook geldt voor de behandeling van pyelonefritis, is niet geheel bekend. Zoals reeds eerder gezegd, zijn het exacte mechanisme van het ontstaan van een chronische pyelonefritis en de rol die bacteriurie en reflux hierin spelen, niet duidelijk. Ook is onbekend waarom er temidden van zovelen met tekenen van pyelonefritis op het IVP slechts enkelen zijn waarbij dit tot een chronische pyelonefritis met progressief nierfunctieverlies leidt. Om dit te weten te komen zou een langdurig vervolgonderzoek nodig zijn van kinderen die voor een urineweginfectie of reflux zijn behandeld. Mogelijk kan het vervolgonderzoek van de kinderen die in ons onderzoek een bacteriurie hadden, hieraan ook een bijdrage leveren.

Tot slot is het nog de vraag of de sterfte aan pyelonefritis die zoals we zagen vooral optreedt na het 50e levensjaar op rekening komt van in de jeugd verworven afwijkingen of dat deze pyelonefritiden pas voor het eerst op volwassen leeftijd zijn opgetreden. Ook dit vergt nader onderzoek, bijvoorbeeld een cohortonderzoek van een groep meisjes van de

Tabel 6. Aandoeningen van de tractus uropoieticus die simultaan kunnen verlopen met een urineweginfectie, getoetst aan de criteria van WILSON en JUNGNER.

Criteria	Infravesicale obstructies	Vesico-ureterale reflux	Supra-vesicale obstructies	Pyelonefritis	Congenitale afwijkingen
1. Natuurlijk beloop	redelijk bekend	redelijk bekend	bekend	onvoldoende begrepen	redelijk bekend
2. Herkenbaar latent stadium	nee	nee	nee	herkenbaar aan a.b.	nee
3. Screeningstest	alleen indien a.b.	20% heeft geen a.b.	de helft heeft geen a.b.	niet altijd a.b.	alleen indien a.b.
4. Alg. aanvaarde therapie					
- chirurgisch	ja	ja	ja	n.v.t.	i.h.a. ja
- antimicrob.	indien a.b. ja	indien a.b. ja	indien a.b. ja	ja	indien a.b. ja
5. Wie wel en wie niet					
- chirurgisch	meningen lopen uiteen	meningen lopen soms uiteen	ja	n.v.t.	i.h.a. ja
- antimicrob.	meningen lopen uiteen	i.h.a. ja	ja	ja	i.h.a. ja
6. Behandeling in latent stadium gunstig	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	meestal wel	n.v.t.
7. Mogelijkheid voor verdere diagnostiek en therapie.	aanwezig	aanwezig	aanwezig	aanwezig	aanwezig
8. Continuïteit	afhankelijk van doelgroep (1-4 jarigen!)	afhankelijk van doelgroep	afhankelijk van doelgroep	afhankelijk van doelgroep	afhankelijk van doelgroep
9. Kosten	ja?	ja?	ja?	ja?	ja?
10. Gezondheidsprobleem					
- individu	afhankelijk van ernst	afhankelijk van ernst	afhankelijk van ernst	afhankelijk van ernst	afhankelijk van ernst
- gemeenschap	nee	nee	nee	nee	nee

kleuterleeftijd tot in de volwassenheid.

Er blijkt dus nog te veel onbekend om te kunnen zeggen dat er aan dit criterium wordt voldaan.

Aan het criterium dat er een *algemeen aanvaarde therapie moet zijn voor patiënten waarbij de aandoening wordt ontdekt*, wordt wel voldaan.

Dat er een *geschikte screeningstest* moet zijn, is een criterium waaraan maar gedeeltelijk wordt voldaan, aangezien een deel van de aandoeningen niet gepaard gaat met bacteriurie en niet alle kinderen met a.b. een van de aandoeningen waarop wordt gescreend, hebben. Hierbij moeten we wel bedenken dat bij bovenstaande toetsing is uitgegaan van het screeningsmodel dat in ons onderzoek werd toegepast. Dat wil zeggen dat alle zuigelingen en meisjes van een bepaalde leeftijdscategorie werden gescreend op het voorkomen van bacteriurie. Werd een bacteriurie gevonden dat werd het desbetreffende kind direct verwezen voor een specialistisch onderzoek.

Als er op een meer selectieve wijze zou zijn gescreend, bijvoorbeeld door alleen kinderen met klachten te onderzoeken op bacteriurie, dan zou het percentage van de kinderen met bacteriurie dat afwijkingen heeft, groter zijn geweest. Dit betekent dat op deze wijze de screeningstest gevoeliger zou zijn, waardoor aan het onder criterium 3 genoemde bezwaar dat zoveel kinderen die geen afwijkingen blijken te hebben een specialistisch onderzoek moeten ondergaan, tegemoet zou zijn gekomen. Aan de andere kant zou de screeningstest dan ook minder specifiek zijn, dus zouden er meer kinderen zijn die wel afwijkingen hebben, maar niet worden opgespoord. Ook is het denkbaar dat na een screening op bacteriurie niet direct een uitgebreid specialistisch onderzoek volgt, maar dat de kinderen waarbij een bacteriurie werd gevonden, eerst een tijd zouden worden vervolgd en dat de kinderen die de bacteriurie kwijttraken dan niet verder worden onderzocht. Dit zou mogelijk ook aan het bovengenoemde bezwaar tegemoet komen, maar het is bekend dat ook kinderen met afwijkingen de bacteriurie weer spontaan kunnen kwijttraken. Dus zou ook dit de test sensitiever, maar minder specifiek maken. Vooralsnog is dan de conclusie dat het screenen op aandoeningen van de tractus uropoieticus die simultaan kunnen verlopen met een urineweginfectie door middel van het

opsporen van de a.b. een onvoldoende sensitieve en specifieke methode is. In hoeverre pyelonefritis een *belangrijk gezondheidsprobleem* is, is een moeilijk te beantwoorden vraag. Uiteraard is het een belangrijk gezondheidsprobleem voor die patiënten waarbij de chronische pyelonefritis tot nierfunctieverlies van enige omvang heeft geleid. Maar zoals gezegd, is dit kwantitatief een kleine groep van voornamelijk mensen boven de 50 jaar en een heel klein aantal kinderen met ernstige congenitale afwijkingen. Daarom is het zeker kwantitatief gezien voor de gemeenschap geen groot gezondheidsprobleem. De overige criteria en aandoeningen staan vermeld in tabel 6 en worden hier niet nogmaals behandeld.

Conclusie

Op grond van bovenstaande overwegingen met betrekking tot de criteria die door ons het meest belangrijk werden geacht, zijn wij tot de gezamenlijke conclusie gekomen dat er nog zoveel onbekend is over de betekenis op lange termijn van de aandoeningen waarop wordt gescreend en de invloed die het vroegtijdig ontdekken door een screeningsonderzoek op hun beloop kan hebben, dat een algemene screening op a.b. op de kinderleeftijd voorlopig niet is aan te bevelen. Teneinde over deze betekenis op den lange duur meer te weten te komen, dient verder onderzoek te worden gedaan om een antwoord te vinden op vragen als:

- hoe is het beloop van bovengenoemde urologische aandoeningen - al dan niet na behandeling - in de tijd
- is het mogelijk een high-risk groep met betrekking tot het ontwikkelen van nierfunctiestoornissen te omschrijven
- in hoeverre is het mogelijk genoemde urologische aandoeningen op te sporen aan de hand van het klachtenpatroon
- in hoeverre is het van voordeel urologische aandoeningen op te sporen door middel van een screeningsonderzoek boven afwachten tot deze klinisch manifest worden.

Tot slot dient men niet uit het oog te verliezen dat er een principieel verschil is in benadering tussen een op de massa gericht screeningsonderzoek en het behandelen van individuele patiënten. Het feit dat er onzes

inziens onvoldoende argumenten aanwezig zijn om een screeningsonderzoek naar a.b. bij kinderen aan te kunnen bevelen, neemt niet weg dat men in het individuele geval altijd bedacht moet zijn op infectie van de urinewegen.

Vooraf huisartsen, schoolartsen en artsen van de consultatiebureaus voor zuigelingen en kleuters moeten denken aan de mogelijkheid van een urineweginfectie bij kinderen met:

- onbegrepen koortsaanvallen
- onverklaarbare buikpijn
- algemene malaise
- slecht groeien op de zuigelingenleeftijd
- enuresis
- mictieklachten, hoe vaag ook

of een combinatie van bovenstaande symptomen. In al deze gevallen behoort de urine onderzocht te worden. Dit kan in eerste instantie door middel van een sedimentsonderzoek. Maar wanneer bij het sedimentsonderzoek geen afwijkingen worden gevonden, dient ook en zo nodig herhaaldelijk een dipslide (Uricult) of urinekweek te worden gedaan, teneinde een eventuele bacteriurie te kunnen ontdekken.

Wordt een bacteriurie vastgesteld dan zal bij jongens altijd en bij meisjes bij een tweede infectie een uitgebreider onderzoek, inclusief cystografie dienen te volgen.

Literatuur

1. ARNEIL, G.C., T.A. McALLISTOR en P. KAY (1970) Detection of bacteriuria at room-temperature. *Lancet* 1, 119.
2. ASSCHER, A.W., M.S.F. Mc LACHLAN, R.V. JONES, S. MELLER, M. SUSSMAN, S. HARRISON, H.H. JOHNSTON, G. SLEIGHT en E.W. FLETCHER (1973) Screening for asymptomatic urinary tract infection in school-girls. *Lancet* 2, 1.
3. ASSCHER, A.W. (1974) Urinary tract infection. *Lancet* 4, 1365.
4. BAILEY, R.R. (1973) The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis - reflux nephropathy. *Clin. Nephrol.* 1, 132.
5. BRUNDTLAND, G.H. en B. HOVIG (1973) Screening for bacteriuria in schoolgirls. *Am. J. Epidemiol.* 97, 246.
6. DAVIES, J.M., J.M. LITTLEWOOD, G.L. GIBSON en S.R. MEADOW (1974) Prevalence of bacteriuria in infants and preschool children. *Lancet* 2, 7.
7. DODGE, W.F., E.F. WEST en L.B. TRAVIS (1974) Bacteriuria in school-children. *Am. J. Dis. Child.* 127, 364.
8. FRITZ, H., L. KÖHLER en B. SCHERSTÉN (1969) Assessment of subnormal urinary glucose as an indicator of bacteriuria in population studies. *Acta Med. Scand. suppl.* 504.
9. GILLENWATER, J.Y. (1975) Diagnosis of urinary tract infection: appraisal of diagnostic procedures. *Kidney Int.* 8, S3.
10. HIRSCH, H.A. (1970) Screening-Tests zur Erfassung von Bakteriurien. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 95, 1532.
11. HODSON, J., T.M.J. MALING, P.J. Mc MANAMON en M.G. LEWIS (1975) Reflux nephropathy. *Kidney Int.* 8, suppl., 50.
12. LITTLEWOOD, J.M., P. KITE en B.A. KITE (1969) Incidence of neonatal urinary tract infection. *Arch. Dis. Child.* 44, 617.
13. KUNIN, C.M., R. DEUTSCHER en A.J. PAQUIN (1964) Urinary tract infection in schoolchildren: an epidemiologic, clinical and laboratory study. *Medicine (Baltimore)* 43, 91.
14. KUNIN, C.M. (1970) A ten-year study of bacteriuria in schoolgirls: final report of bacteriologic, urologic and epidemiologic

- findings. *J. Infect. Dis.* 122, 382.
15. MacGREGOR, M. (1970) Pyelonephritis lenta. Considerations of childhood urinary infections as the forerunner of renal insufficiency in later life. *Arch. Dis. Child.* 45, 159.
 16. McKEOWN, T. (1968) Validation of screening procedures. *In: Screening in medical care.* Oxford University Press, London.
 17. NEWCASTLE ASYMPTOMATIC BACTERIURIA RESEARCH GROUP (1975) Asymptomatic bacteriuria in schoolchildren in Newcastle upon Tyne. *Arch. Dis. Child.* 50, 90.
 18. NORDEN, C.W. en E.H. KASS (1968) Bacteriuria of pregnancy - a critical appraisal. *Ann. Rev. Med.* 19, 431.
 19. ROLLESTON, G.L., T.M.J. MALING en C.J. HODSON (1974) Intrarenal reflux and the scarred kidney. *Arch. Dis. Child.* 49, 531.
 20. SACKETT, D.L. en W.W. HOLLAND (1975) Controversy in the detection of disease. *Lancet* 3, 357.
 21. SAVAGE, D.C.L., M.I. WILSON, H. Mc. HARDY, D.A.E. DEWAR en W.M. FEE (1973) Covert bacteriuria of childhood: a clinical and epidemiological study. *Arch. Dis. Child.* 48, 8.
 22. SAVAGE, D.C.L., G. HOWIE, K. ADLER en M.I. WILSON (1975) Controlled trial of therapy in covert bacteriuria of childhood. *Lancet* 1, 358.
 23. SCOTT, J.E.S. (1968) Urinary infection. *In: Paediatric Urology.* Butterworths, London.
 24. SMALLPIECE, V. (1968) Urinary tract infection in childhood and its relevance to disease in adult life. Heinemann, London.
 25. STURMANS, F., H.A. VALKENBURG en L. BUREMA (1976) Twijfels over de effectiviteit van de huidige strategie bij screening op cervixcarcinoom. *Ned. T. Geneesk.* 120, 1191.
 26. STURMANS, F., H.A. VALKENBURG en L. BUREMA (1976) Is screening op cervixcarcinoom wenselijk en zo ja, via algemeen bevolkingsonderzoek of onderzoek bij high-risk groepen? *Ned. T. Geneesk.* 120, 1197.
 27. THOMAS, V., A. SHELOKOV en M. FORLAND (1974) Antibody-coated bacteria in the urine and the site of urinary tract infection.

- N. Engl. J. Med. 290, 588.
28. VERRIER-JONES, E.R., S.T. MELLER, M.S.F. McLACHLAN, M. SUSSMAN, A.W. ASSCHER, R.T. MAYON-WHITE, J.G.G. LEDINGHAM, J.C. SMITH, E.W.L. FLETCHER, E.H. SMITH, H.H. JOHNSTON en G. SLEIGHT (1975) Treatment of bacteriuria in schoolgirls. *Kidney Int.* 8, 585.
 29. WELTON, J.B.V., M. BRUINING, J.Th.M. WIJNEN en C.C.M. BEEKHUIZEN (1972) Dipslide en screening op bacteriurie. *Ned. T. Geneesk.* 116, 1732.
 30. WILLE, L. en J. WINTER (1969) Erfahrungen mit einer einfachen Methode zur quantitativen Keimbestimmung aus dem Urin. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 94, 2223.
 31. WILSON, J.H.G. en G. JUNGNER (1968) Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers*, nr. 34, W.H.O. Geneva.
 32. ZWAARD, J.H. VAN DER, M. VOS en W.P. VAN DEN HOUT (1973) Het 'Uricult-project' - een betrouwbare en snelle methodiek in de huisartspraktijk voor diagnose en behandeling van urineweginfecties. *h. & w.* 16, 332.

SAMENVATTING

Dit proefschrift geeft een beschrijving van een onderzoek naar het vóórkomen van asymptomatische bacteriurie (a.b.) bij kinderen en de mogelijke gevolgen daarvan. Dit onderzoek is opgezet, uitgevoerd en begeleid door de Werkgroep Bacteriurie, bestaande uit medewerkers van de afdelingen Epidemiologie, Huisartsgeneeskunde, Kindergeneeskunde, Klinische Microbiologie en Urologie van de Erasmus Universiteit te Rotterdam. In vijf jaar zijn ruim 20.000 Rotterdamse kinderen op scholen en consultatiebureaus voor zuigelingen en kleuters onderzocht op het vóórkomen van a.b. Kinderen met een a.b. werden naar de kinderarts verwezen. Werden bij deze kinderen afwijkingen van de tractus uropoieticus gevonden, dan werd het kind hiervoor behandeld; werden geen afwijkingen gevonden, dan werd het kind niet behandeld maar regelmatig gecontroleerd om na te gaan hoe het beloop van de bacteriurie zou zijn.

Hoofdstuk 1

In dit hoofdstuk worden enige aspecten beschreven van hetgeen uit de literatuur bekend is over a.b. bij kinderen. Achtereenvolgens komen ter sprake de diagnostiek, het vóórkomen van a.b. en het verband met eventuele afwijkingen van de urinewegen, de aetiologie, het beloop in de tijd en de invloed van therapie.

Vervolgens worden de doelstellingen en de opzet van het onderzoek besproken en tot slot wordt vermeld dat dit proefschrift bestaat uit een inleiding, een serie van drie artikelen voor een Engelstalig tijdschrift en één voor een Nederlands tijdschrift.

Hoofdstuk 2

In dit hoofdstuk worden de bacteriologische aspecten van het onderzoek beschreven. De diagnose a.b. werd gesteld op grond van de resultaten van twee of drie urinekweken. Daarnaast werden de resultaten van de urinekweek vergeleken met die van de Uricult en de Uriglox.

De eerste urinekweek van 2,6% van de kinderen gaf een dubieuze of positieve uitslag, op grond waarvan bij deze kinderen de kweken werden

herhaald. Opvallend was dat bij de jongere kinderen veel meer verontreinigde urines voorkwamen dan bij de ouderen, waarschijnlijk als uiting van minder goede hygiënische omstandigheden (o.a. luiers). Na één- of tweemaal herhalen van de urinekweek bleek uiteindelijk 1,0% van alle kinderen een a.b. te hebben. De urines werden opgevangen als ongewassen middenporties. Om het effect van wassen te bestuderen, werden van een aantal kinderen na de twee of drie ongewassen porties ook nog twee gewassen middenporties opgevangen. In de gewassen porties bleek 10% geen bacteriurie meer te hebben, maar minstens een vierde van deze 10% bleken kinderen met urologische afwijkingen te zijn. Enerzijds is het dus mogelijk dat door het niet-wassen een aantal fout-positieve bacteriurieën is gevonden, anderzijds is het waarschijnlijk dat een deel van de kinderen die de bacteriurie na wassen kwijt was, kinderen zijn waarbij de bacteriurie intermitterend aanwezig is.

Dit benadrukt nog eens het feit dat screenen op a.b. als eenmalige activiteit niet de garantie geeft dat dan alle kinderen met a.b. of met afwijkingen van de tr. uropoieticus worden opgespoord.

De resultaten van de Uricult vertoonden een goede overeenkomst met die van de urinekweek, die van de Uriglox niet. Ook bij kamertemperatuur geeft de Uricult goede resultaten en is derhalve een zeer bruikbaar diagnosticum.

Van de bacteriurieën werd 90% veroorzaakt door *E. coli*, de rest door *Klebsiella* en *Str. faecalis*. Van de gevonden bacteriestammen was 25% ongevoelig voor een of meerdere van de gebruikelijke antimicrobiële middelen voor urineweginfecties. Van de typeerbare coli-stammen bleek ruim de helft te behoren tot de serotypen 0-1, 2, 4, 6, 25, 75 en 141. Er was geen duidelijke relatie tussen bepaalde serotypen en het voorkomen van pyelonefritis of andere urologische afwijkingen.

Hoge antititers tegen de eigen coli-stam werden slechts eenmaal gevonden.

Hoofdstuk 3

In dit hoofdstuk komen de epidemiologische aspecten van het onderzoek ter sprake. Van de kinderen boven de vijf jaar deed 92% van de opgeroepen aan het onderzoek mee. Ook de zuigelingen zijn via de C.B.'s

een goed bereikbare groep in Nederland, de kinderen van 1-5 jaar daarentegen niet.

De prevalentie van a.b. was op de zuigelingenleeftijd 8,3 pro mille voor de jongens en 2,8 pro mille voor de meisjes. Na de leeftijd van één jaar zijn alleen nog de meisjes nagekeken. De prevalentie blijkt dan met het stijgen van de leeftijd toe te nemen tot 15,7 pro mille in het zevende levensjaar, waarna het tot en met het tiende jaar vrijwel constant blijft. De jaarlijkse incidentie nam met het stijgen van de leeftijd af. Dit wijst op een vroege acquisitie van de a.b. Mede gezien het feit dat een a.b. vaak ontstaat bij kinderen met congenitale afwijkingen of reflux, blijkt hieruit dat de gunstigste leeftijd om te screenen tussen de nul en vier jaar moet liggen.

Van de 183 kinderen met a.b., die door de kinderarts zijn onderzocht, bleken er 82 urologische afwijkingen te hebben en 101 niet. De eerste groep werd behandeld, de tweede werd zonder behandeling vervolgd. Het bleek dat van de onbehandelde kinderen die minstens twee jaar werden vervolgd, 1/3 de bacteriurie kwijtraakte, 1/3 de a.b. behield - zij het dat bij minstens de helft een wisseling van colitype optrad - en 1/3 onder behandeling kwam. Van de laatste twee groepen werden 28 kinderen na twee jaar nogmaals urologisch onderzocht, waarbij nu ook een cystogram werd gemaakt, hetgeen de eerste keer niet was gedaan. Van deze 28 kinderen bleken er nu 19 (68%) afwijkingen te hebben, waarvan in twee gevallen met zekerheid kon worden gezegd dat deze in de afgelopen twee jaar waren ontstaan. Dat waren namelijk twee kinderen waarbij zich tekenen van pyeloniefritis op het IVP hadden ontwikkeld. Van de groep die onder behandeling kwam, bleek na verloop van tijd minstens een derde een recidief van de bacteriurie te hebben.

Gezien het feit dat een bacteriurie gemakkelijk verdwijnt en recidiveert en gezien het feit dat bekend is dat ook onder therapie tekenen van pyeloniefritis kunnen ontstaan, is het te betwijfelen of het zin heeft kinderen voor hun a.b. te behandelen.

Hoofdstuk 4

Dit hoofdstuk bevat de klinische aspecten van het onderzoek. Van de 196

kinderen met a.b. werden er 183 door de kinderarts nagekeken.

Klachten, mogelijk verband houdend met de urinewegen, werden bij ruim de helft van de kinderen gevonden, 22% had al eens een urineweginfectie gehad, 20% leed aan enuresis.

Het lichamelijk onderzoek leverde slechts bij drie kinderen afwijkingen op. Het laboratoriumonderzoek liet significant vaker een verhoogde BSE, leucocyturie en verlaagde urine osmolariteit na dorsten zien bij kinderen met radiologische tekenen van pyelonefritis, dan bij de rest van de kinderen. Een verhoogd kreatinine gehalte werd bij geen van de kinderen gevonden. IVP-afwijkingen kwamen bij 28% van de kinderen voor, waaronder 26 kinderen (14%) met tekenen van pyelonefritis en verdere subpelvine stenosen en andere congenitale nierafwijkingen.

Bij 82 kinderen werden in het hierboven beschreven onderzoek duidelijke afwijkingen gevonden. Bij hen werd het onderzoek uitgebreid met een cystografie en eventueel cystoscopie, waarna een behandeling werd ingesteld. De overige kinderen werden zonder behandeling vervolgd.

Reflux werd gevonden bij 40% van de kinderen waarbij een cystogram werd gemaakt en significant vaker in de groep met pyelonefritis dan bij de rest, namelijk 68% tegen 28%. Bij cystoscopie werden bij 50 kinderen afwijkingen gevonden.

Congenitale afwijkingen kwamen meer voor bij jongere kinderen dan bij ouderen, mogelijk omdat kinderen met deze congenitale afwijkingen er toch toe neigen symptomatisch te worden op den duur en dan niet meer worden gevonden in een screeningsonderzoek.

Hoewel kinderen met urologische afwijkingen meer klachten hadden dan de rest, heeft het klachtenpatroon toch geen voorspellende waarde met betrekking tot het bestaan van afwijkingen. Van de kinderen zonder klachten had namelijk 24% toch afwijkingen, waaronder 13 van de 26 kinderen met pyelonefritis.

Derhalve is het thans ondoenlijk om kinderen met dit soort afwijkingen, wanneer deze geen klachten geven op andere wijze op te sporen dan via een screeningsonderzoek op a.b. Dit heeft tot nadeel dat dan tevens een groot aantal kinderen, die deze aandoeningen niet hebben, klinisch moet worden onderzocht. Voor deze kinderen heeft de bacteriurie

waarschijnlijk geen consequenties.

Hoofdstuk 5

De vraag of het zinvol zou zijn in Nederland een algemeen screeningsonderzoek naar a.b. bij kinderen in te voeren, wordt behandeld in hoofdstuk 5.

Het doel van een dergelijke screeningsonderzoek zou zijn het vroegtijdig opsporen van afwijkingen van de tractus uropoieticus die simultaan kunnen verlopen met een urineweginfectie en mogelijk van invloed zijn op de nierfunctie. Deze afwijkingen zijn infravesicale obstructies, vesico-ureterale reflux, supravesicale obstructies, (chronische) pyelonefritis en overige congenitale afwijkingen.

Criteria waaraan een screeningsonderzoek idealiter zou moeten voldoen, zijn o.a. opgesteld door WILSON en JUNGNER. Aan de hand van deze criteria wordt het screenen op a.b. als symptoom van bovengenoemde aandoeningen behandeld.

Het blijkt dat er een tweetal belangrijke criteria is, waaraan niet volledig wordt voldaan. Het eerste is het criterium dat behandeling van de aandoening in een vroeg stadium een gunstige invloed moet hebben op het beloop en de prognose van de ziekte. Aangezien er veel onbekend is over de wijze waarop zich een chronische pyelonefritis ontwikkelt en de rol die a.b. en reflux hierin spelen, wordt aan dit criterium niet zonder meer voldaan. Een tweede belangrijk criterium is de eis dat er een geschikte screeningstest moet zijn. Aangezien lang niet alle kinderen met een a.b. bovenstaande afwijkingen hebben en ook niet altijd kinderen met deze afwijkingen een bacteriurie vertonen, wordt ook aan dit criterium slechts ten dele voldaan.

De conclusie van de ABRO-werkgroep is derhalve dat er nog te veel onbekend is over de betekenis van de aandoeningen waarop wordt gescreend op de lange termijn en de invloed die een vroegtijdig ontdekken door een screeningsonderzoek op hun beloop kan hebben, zodat een algemene screening op a.b. op de kinderleeftijd voorlopig niet is aan te bevelen.

SUMMARY

This thesis gives a description of a study of asymptomatic bacteriuria (ab) in childhood and its possible consequences. This study was designed, executed and supported by a workgroup consisting of members of the departments of epidemiology, clinical microbiology, general practice, pediatrics and urology of the Erasmus University at Rotterdam. In five years more than 20,000 children were screened for the presence of ab. This screening took place in elementary schools, kindergarten and infant welfare clinics. Children with ab were sent to the pediatrician. If in these children abnormalities of the urinary tract were found they were treated. Children without abnormalities with respect to the urinary tract were not treated but included in a follow-up study in order to obtain more information about the natural history of untreated bacteriuria.

Chapter 1

This chapter concerns the literature of some aspects of ab in childhood. Successively diagnostic methods, prevalence and incidence of ab, relation with urological abnormalities, aetiology, course in time and the effects of therapy are described.

Furthermore the aims and the design of the study are presented and finally it is mentioned that this thesis consists of an introduction and four concepts of articles, three in English and one in Dutch.

Chapter 2

In this chapter the bacteriological aspects of the study are described. Ab was diagnosed on the results of two or three separate urine cultures. Furthermore the results of a semiquantitative culture method were compared with the results of the Uricult method and Uriglox method. Ab was defined as the presence of at least two consecutive urine cultures with 10^5 bacteria per ml or more in pure culture. At first urine culture 2.6% of the children showed a positive or dubious result and urine culture was repeated. Remarkably enough in the younger children many

more contaminated urines were found than in the older children, probably due to the less hygienic conditions (napkins) of these children.

After one or two repeated urine cultures 1.0% of the children proved to have ab according to our definition. Urines were sampled as a midstream portion without cleansing of the external genitals. To study the effect of cleansing, in a number of children two more urine specimens were collected but now after cleansing. Ten percent of the children were negative after cleansing, but at least one fourth of these children showed to have urological abnormalities.

It is therefore likely that among the children with uncleaned specimens some false-positive cases of bacteriuria occur, but on the other hand it is as likely that a number of these children are intermittantly bacteriuric. This stresses the fact that screening for ab is merely a snapshot of the situation at one moment in time, which does not necessarily mean that in a given population all children with ab or existing urological abnormalities are detected.

The results of the dipslide (Uricult) showed good agreement with those of the urine culture, those of Uriglox did not. Incubation at room-temperature yields good results with the Uricult method. It is hence a very useful diagnostic method.

Of the cases of ab 90% was caused by *E. coli*, the other cases by *Klebsiella* and *Str. faecalis*. Of the strains isolated 25% was insensitive to one or more antimicrobial agents. Children with insensitive strains did not show more urological abnormalities or pyelonephritis. More than half of the typable strains of *E. coli* belonged to the serotypes 0-1, 2, 4, 6, 25, 75 and 141. No clear relation between serotypes and pyelonephritis or urological abnormalities was observed. High antibodytiters against the patients own strain of *E. coli* were only found once.

Chapter 3

In this chapter the epidemiological aspects of the study are discussed. Of the schoolage children participation rate was over 92%. Below the age of six years response rates could not be calculated as not all youngsters go to kindergarten. Due to the fact that in the Netherlands

children in their first year of life attend in near to 100% infant welfare clinics, principally all children in this agegroup can be reached, but a considerable number was unable to void during office-hours.

The prevalence of ab in infant boys was 8.3 per 1,000 and in infant girls 2.8 per 1,000. After the age of one year only girls were investigated. In girls the prevalence increases stepwise with age until 15.7 per 1,000 in girls of seven years, to remain constant thereafter. The yearly incidence rates decrease with age, suggesting that the acquisition of ab occurs early in life. This fact, combined with the observation that ab is often seen in children with congenital abnormalities or vesico-ureteral reflux suggests that the most favourable age for screening is between 0 and 4 years of age.

Eighty-two of the 183 children with ab and examined for it had urological abnormalities and 101 had not. The children with abnormalities were treated accordingly, the children without abnormalities were not treated but entered the follow-up study. After two years of follow-up in the originally untreated group 1/3 of the children had lost their bacteriuria, 1/3 showed a persistent bacteriuria and 1/3 had been treated. In at least half of the cases a change of bacteria or E. coli serotype occurred.

In the transitory group over 80% became negative within six months. Of the groups with persistent and treated ab, 28 children were clinically re-examined after two years. This examination was the same as before, but extended with cystography. Of these 28 children 19 (68%) now showed to have abnormalities, of which in at least two cases it was certain that they did not exist before. These two cases were children who had developed radiological signs of pyelonephritis. Of the 82 children who were treated for their urological abnormalities at least 1/3 became re-infected.

As bacteriuria can disappear spontaneously and reacquisition occurs so easily, and as it is known that even under antimicrobial treatment signs of pyelonephritis can develop, it is questionable whether it is useful to treat children for their ab.

Chapter 4

This chapter describes some of the clinical aspects of the study. Of the 196 children with ab 183 were examined by the pediatrician. Symptoms possibly related to urinary tract infection were found in more than half of the children, slightly more in urological cases, but less in pyelonephritis. Twentytwo percent had a past history of urinary tract infection, 20% suffered from enuresis.

Physical examination revealed abnormalities in only three children. In children with radiological signs of pyelonephritis laboratory examination showed significantly more often a raised ESR, pyuria or a reduced urine osmolality. Plasma creatinin was never elevated.

Abnormal urography was found in 28% of the children among whom 26 (14%) with signs of pyelonephritis. The other cases had mostly congenital malformations or uretero-pelvic stenosis. In 82 children the clinical examination revealed abnormalities and was therefore extended with a cystography and eventually a cystoscopy.

Vesico-ureteral reflux was found in 40% of the children in whom a cystogram was made and significantly more often in children with pyelonephritis (68% against 28% of the children without pyelonephritis). Cystoscopy was abnormal in 50 children. Congenital abnormalities were more often found in younger children, probably because children with congenital abnormalities are likely to become symptomatic and treated and will therefore not be observed in a screeningprogram for ab.

Although children with urological abnormalities have more often symptoms suggestive of urinary tract infection than children without urological abnormalities, the predictive value of these symptoms for the presence of urological abnormalities is poor. Of the children without urinary tract symptoms 24% had urological abnormalities among whom 13 of the 26 children with pyelonephritis.

It is therefore impossible to detect children with urological abnormalities without symptoms otherwise than by a screeningprogram for ab.

Contrariwise such a program has the disadvantage that a great number of children without urological abnormalities have to undergo an extensive clinical examination which has no consequences for them.

Chapter 5

The question whether it would be advisable to introduce in the Netherlands a general screening program for ab in childhood is discussed in chapter 5. The purpose of such a screening program would be to detect in an early stage abnormalities of the urinary tract which occur together with urinary tract infections and possibly have an influence on the kidney function. These abnormalities are infravesical obstructions, vesico-ureteral reflux, supravesical obstruction, (chronic) pyelonephritis and other congenital abnormalities.

Criteria which a screening program ought to fulfill have been laid down by (among others) Wilson and Jungner. In the light of these criteria screening for ab as a sign of the above mentioned abnormalities is discussed.

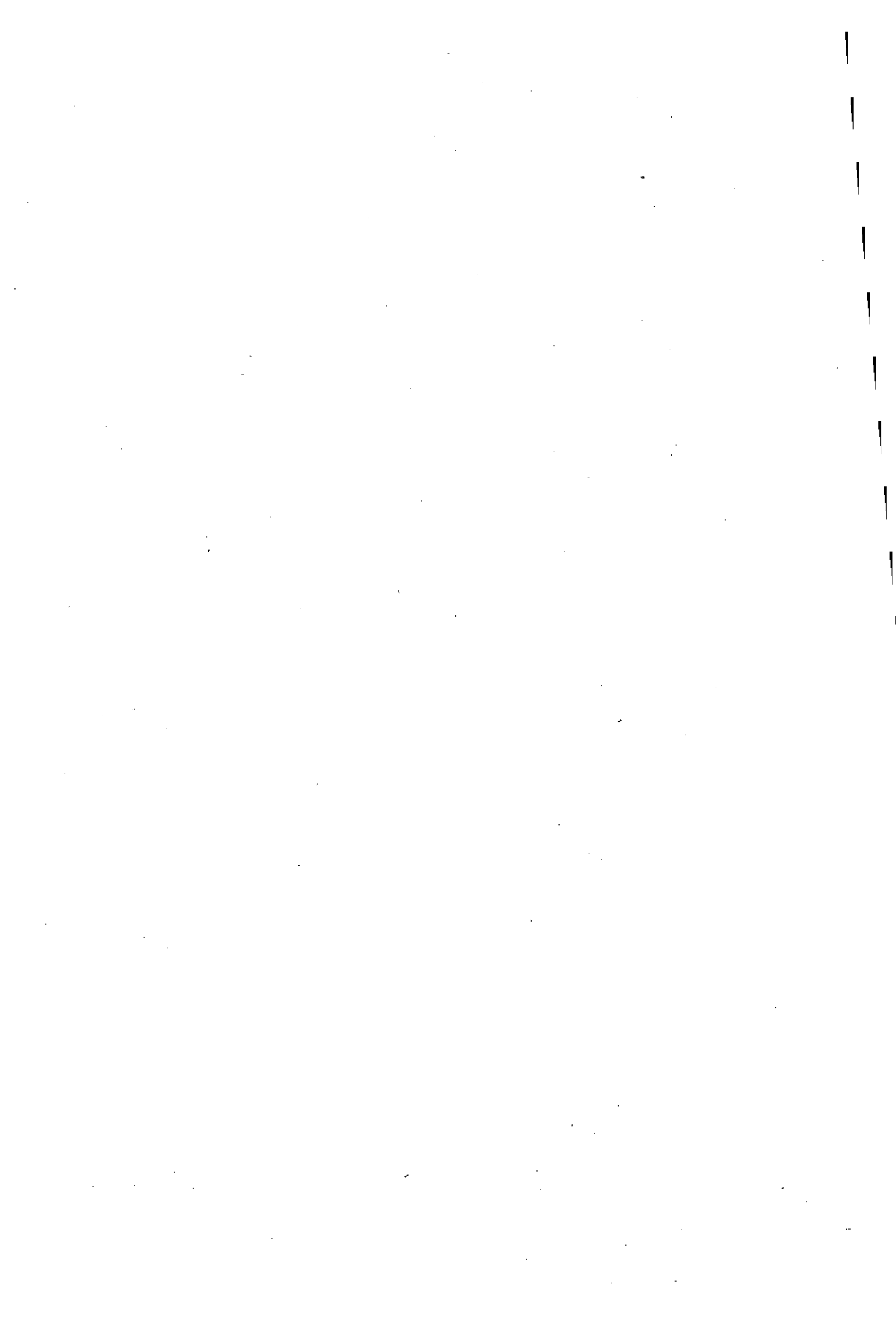
It is demonstrated that there are two important criteria which are not fulfilled. The first one is the criterion that treatment of the disease screened for in an early stage must have a favourable influence on its prognosis. As much is yet unknown about the mode in which a chronic pyelonephritis develops and the role of ab and vesico-ureteral reflux in this development, this criterion is not fulfilled. A second important criterion is the availability of a suitable screening test. As more than 50% of the children with ab have no urological abnormalities and not all children with urological abnormalities are bacteriuric this criterion is only partly fulfilled.

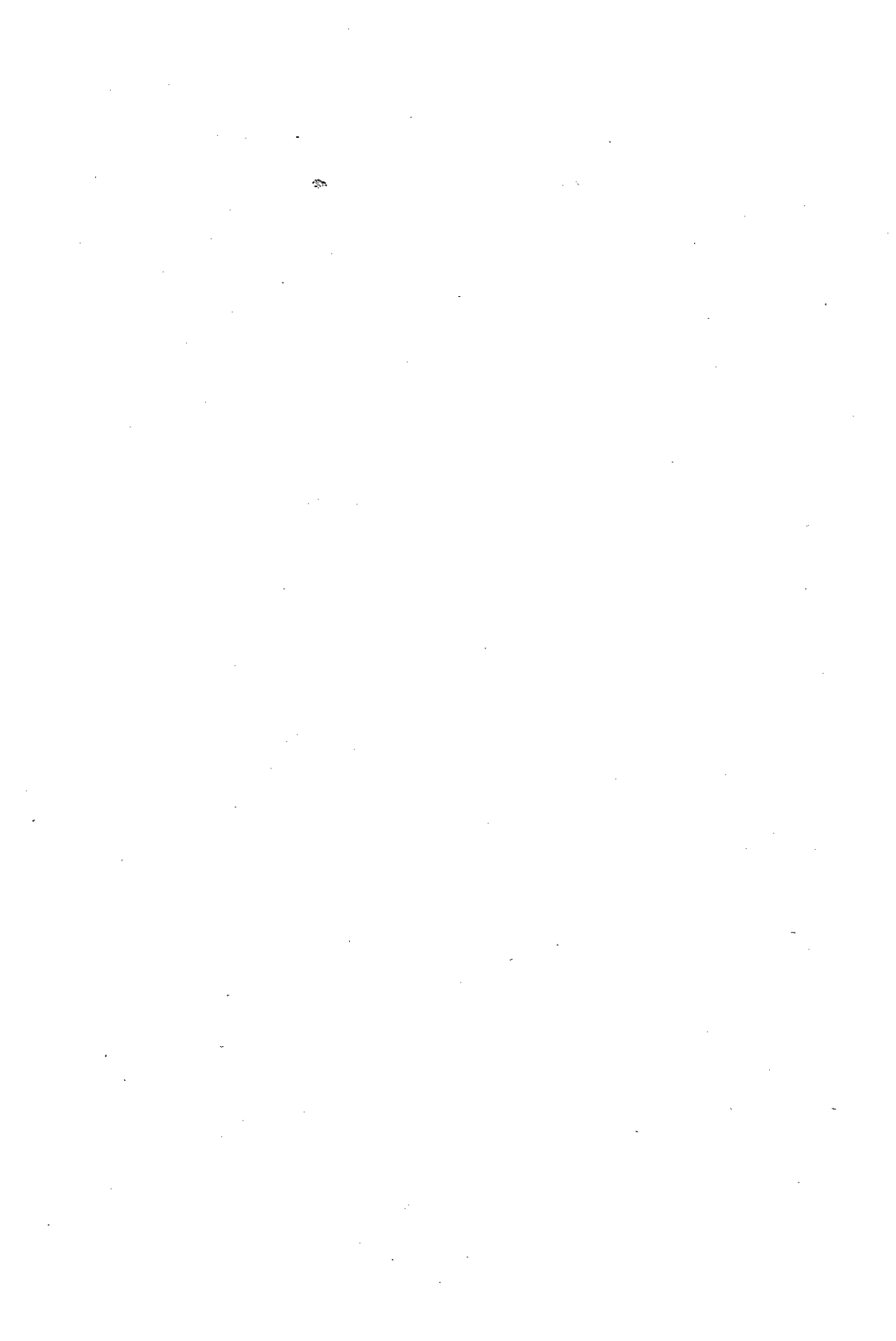
Therefore our conclusion is that too much is still unknown about the natural history of the urological abnormalities screened for on the one hand and about the influence of early detection and treatment of ab on the prognosis with regard to progressive renal impairment on the other hand.

Until more information is gained regarding the natural history of treated and untreated bacteriuria, case-finding and screening programs are to be deferred.

Curriculum vitae

- 1959 Eindexamen Gymnasium β aan het Stedelijk Gymnasium te Arnhem
- 1959 - 1960 Studie Franse taal en letterkunde aan de Universiteit van Lausanne
- 1960 - 1968 Studie Geneeskunde aan de Rijks Universiteit Utrecht
- 1968 - 1969 Algemeen assistent ziekenhuis Bethel te Delft
- 1969 - 1970 Waarnemingen in diverse huisartspraktijken
- vanaf 1970 Wetenschappelijk medewerker afdeling Huisartsgeneeskunde van de Erasmus Universiteit Rotterdam, waarvan halve dagen werkzaam als huisarts





DIT PROEFSCHRIFT IS GEDRUKT OP HERGEBRUIKT PAPIER