

University of Groningen

Asymptomatische microscopische hematurie

Roemeling, S; Gansevoort, R T; Berger, M Y; de Jong, I J

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Roemeling, S., Gansevoort, R. T., Berger, M. Y., & de Jong, I. J. (2017). Asymptomatische microscopische hematurie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 161(0), [D1958].
<https://www.ntvg.nl/artikelen/asymptomatische-microscopische-hematurie>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Asymptomatische microscopische hematurie

ZELDEN EEN PROBLEEM

Stijn Roemeling, Ron T. Gansevoort, Marjolein Y. Berger en Igle Jan de Jong

DAMES EN HEREN,

Macroscopische hematurie is een alarmerende klacht die nadere analyse behoeft. Asymptomatische microscopische hematurie daarentegen is een frequente toevallsbevinding die in de huidige praktijk veelal tot aanvullende diagnostiek leidt. In deze klinische les laten we zien dat de opbrengst hiervan laag is en geven we aanbevelingen voor een terughoudender diagnostisch beleid.

Patiënt A is een 54-jarige, overigens gezonde vrouw bij wie de bedrijfsarts een dipsticktest van de urine uitvoerde in het kader van routinecontrole. De uitslag was 2+ voor haem. Via de huisarts werd patiënte naar de uroloog verwezen. Urethrocystoscopie en een echo van de nieren toonden geen afwijkingen. Het geautomatiseerde microscopische urineonderzoek toonde 8 erythrocyten/ μl (referentiewaarde: 0-15 erythrocyten/ μl), terwijl de dipsticktest op hetzelfde urinemonster 2+ voor haem scoorde. De uroloog concludeerde dat de uitslag van de dipsticktest fout-positief was. Hij stelde patiënte gerust en adviseerde haar zich opnieuw te melden bij macroscopische hematurie.

Patiënt B is een 57-jarige vrouw bij wie de huisarts een dipsticktest van de urine verrichtte wegens verschijnselen van griep. De uitslagen van de test waren zonder afwijkingen, behoudens de score voor haem, die bij herhaling 2+ was. Hierop verwees de huisarts patiënte naar de uroloog. Zij had tijdens het bezoek aan de uroloog in het geheel geen klachten meer.

Geautomatiseerd microscopisch urineonderzoek toonde 18 erythrocyten/ μl zonder dysmorphe erythrocyten. Het lichamelijk onderzoek en een urethrocystoscopie toonden geen afwijkingen. Vanwege persisterende microscopische hematurie en de risicofactor roken werd cytologisch onderzoek van de urine en een 4-fasen-CT van het abdomen verricht. Op de CT-scan werden minimale concrementen in een onderpoolcalix van de linker nier gevonden. Patiënte werd daarvan in kennis gesteld en geadviseerd bij macroscopische hematurie of klachten van urolithiasis opnieuw haar huisarts te bezoeken.

Patiënt C is een 43-jarige vrouw met recidiverende urineweginfecties. Bij tussentijdse controles door de huisarts gaf de dipsticktest bij herhaling een score 2+ voor

Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen.

Afd. Urologie: dr. S. Roemeling en prof.dr. I.J. de Jong, urologen.

Afd. Nefrologie: prof.dr. R.T. Gansevoort, nefroloog.

Afd. Huisartsgeneeskunde: prof.dr. M.Y. Berger,

huisarts-epidemioloog.

Contactpersoon: dr. S. Roemeling (s.roemeling@umcg.nl).

haem. De huisarts liet een echo van de blaas en nieren verrichten waarop geen afwijkingen werden gevonden. Patiënte werd daarop naar de uroloog verwezen.

Diagnostisch onderzoek door de uroloog, bestaande uit een urethrocystoscopie, 4-fasen-CT van het abdomen en cytologisch onderzoek van de urine, leverde geen afwijkingen op. Omdat in een urinesediment > 40% dysmorphe erythrocyten waren gezien, werd patiënte naar de nefroloog verwezen. Deze stelde erythrocyturie vast met 5-10 erythrocyten per gezichtsveld, waarvan > 40% dysmorphe kenmerken vertoonde. De nierfunctie was ongestoord (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR): 97 ml/min per 1,73 m²) en de albuminurie laag (< 3 mg/l). In de familie waren er geen nierziekten of doofheid, waarmee de ziekte van Alport was uitgesloten. Patiënte werd gerustgesteld. Behandeling werd niet ingesteld, maar wel werd controle door de huisarts geadviseerd.

BESCHOUWING

DEFINITIE MICROSCOPISCHE HEMATURIE

Asymptomatische microscopische hematurie wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van 3 of meer erythrocyten per microscopisch gezichtsveld (bij een vergroting van 400x) in gecentrifugeerde urine, of bij geautomatiseerde analyse meer dan 15 erythrocyten/μl in ongecentrifugeerde urine. Dit alles geldt bij patiënten zonder lokaliserende klachten zoals pijn (nierstenen) of mictieklachten. Microscopisch urineonderzoek, al dan niet geautomatiseerd, kan ook bij huisartsenlaboratoria worden uitgevoerd.

Het is onjuist om de diagnose 'microscopische hematurie' op de uitslag van een dipstick te stellen. Een dipsticktest geeft in 16% van de gevallen een fout-positieve uitslag, zoals bij patiënt A.¹ Oorzaken hiervan kunnen zijn: myoglobinerie, forse bacteriurie, oxidase-activiteit van groentes en het gebruik van oxiderende schoonmaakmiddelen voor het reinigen van urineverzamelputjes. De voorspellende waarde van de negatieve uitslag van de dipsticktest is echter wel hoog en sluit microscopische hematurie uit.

Voor het microscopische urineonderzoek is het van belang dat dit met verse urine gebeurt. Als de urine meer dan 4 uur oud is zullen de erythrocyten lyseren, waardoor de kans toeneemt dat onderzoek van het urinesediment een fout-negatieve uitslag geeft.

DIFFERENTIAALDIAGNOSE

Bij asymptomatische microscopische hematurie hoort een lange differentiaaldiagnose die pragmatisch ingedeeld kan worden in enerzijds aandoeningen die, mits de patiënt geen symptomen heeft, in principe geen behandeling behoeven, en anderzijds aandoeningen waarvoor

een behandeling wenselijk is, zoals urologische maligniteiten.

De belangrijkste urologische aandoeningen in de eerste categorie zijn urolithiasis en infecties. Op nefrologisch vlak betreft dit dunne-basaalmembraanefropathie ('dunne-membraanziekte'), het syndroom van Alport en IgA-nefropathie.

EPIDEMIOLOGIE

Het is essentieel om te weten hoe vaak asymptomatische microscopische hematurie voorkomt en hoe vaak dit veroorzaakt wordt door potentieel levensbedreigende aandoeningen. De prevalentie van microscopische hematurie bedraagt tussen de 2,4 en 31,1% van de bevolking. Bij mannen van 60 jaar en ouder en bij rokers worden hogere percentages gezien.^{2,3} Meta-analyse van gegevens in de literatuur liet zien dat bij 3,3% (95%-BI: 2,2-5,0) van de mensen met microscopische hematurie een urologische maligniteit wordt gevonden. Voor urolithiasis is dat 6,0% (95%-BI: 3,8-9,2) en voor benigne prostaatvergroting 12,9% (95%-BI: 6,3-24,6).^{2,3} Voor de onderliggende cohorten is vaak onduidelijk welk gedeelte van patiënten symptomen had.

Een studie bij 20.000 asymptomatische volwassenen zonder urologische voorgeschiedenis liet zien dat 3% van hen asymptomatische microscopische hematurie had.⁴ Van deze 600 volwassenen met microscopische hematurie ontwikkelden er 3 (0,5%) in 3 opeenvolgende jaren een urologische maligniteit. Dit verschilde niet van de groep mensen zonder microscopische hematurie. In Rotterdam werd een studie verricht naar de haalbaarheid van een bevolkingsonderzoek naar blaaskanker. Bij dagelijks zelf testen met dipsticks gedurende 14 dagen bleek 23,9% van 1747 mannen van 50-75 jaar een of meer positieve dipsticks te hebben.⁵ Na diagnostiek met urinemarkers en urethrocystoscopie hadden slechts 3 van de 409 mannen met een positieve dipstick (0,17% van het totaal) een maligniteit van de blaas; bij alle 3 betrof het niet-hooggradige en niet-spierinvasieve urotheelcelcarcinomen.⁵ Een Amerikaanse screeningsstudie vond blaaskanker bij 21 (8,1%) van 258 gescreende mannen van 50 jaar en ouder bij wie de dipstick een positieve uitslag gaf. 1 van hen had een spierinvasief urotheelcelcarcinoom van de blaas en 9 deelnemers hadden een hooggradige, niet-spierinvasieve tumor.⁶

Een retrospectief onderzoek uit California beschrijft een serie van 2630 opeenvolgende patiënten met asymptomatische microscopische hematurie die volgens de richtlijn werden geanalyseerd. Van deze patiënten bleken er 50 (1,9%) uiteindelijk een urologische maligniteit te hebben.⁷ In een Brits cohort van patiënten bij wie de diagnose 'blaaskanker' werd gesteld had 87% bij presentatie macroscopische hematurie, slechts 6% microscopische hematurie en 7% helemaal geen hematurie.⁸ Het niercelcarci-

noom presenteert zich heden ten dage nog maar zelden met de klassieke triade van hematurie, flankpijn en een palpabele massa. De meeste nieuwe diagnoses zijn toevalsbevindingen.

Als belangrijkste risicofactoren voor een urologische maligniteit worden leeftijd boven de 50 jaar, mannelijk geslacht, roken en recente macroscopische hematurie beschreven.⁷ Het gebruik van bloedverdunnende medicatie houdt geen verband met het risico op een diagnose die medisch ingrijpen noodzakelijk maakt.^{2,3}

Nefrologische oorzaken Bij patiënten met asymptomatische microscopische hematurie dienen vanaf het begin naast urologische ook nefrologische oorzaken overwogen te worden, omdat de diagnostiek verschillend is. Er is geen simpele test om onderscheid te maken tussen nefrologische en urologische oorzaken van hematurie. Het onderscheid zal meestal gemaakt moeten worden op basis van patroonherkenning. Behulpzaam daarbij zijn het bepalen van nierfunctie, albuminurie en het microscopisch beoordelen van het urinesediment. Bij microscopische hematurie wijst een sterk verhoogde albumineconcentratie in urine (macro-albuminurie, gedefinieerd als ofwel > 200 mg/l ofwel > 30 mg/mmol creatinine) vaak op een nefrologische aandoening, zeker als ook de nierfunctie gestoord is (eGFR < 60 ml/min per 1,73m²). Ook is de aanwezigheid van meer dan 40% dysmorphe erythrocyten of erythrocytencilinders suggestief voor een nierziekte. Patiënten met deze afwijkingen dienen geanalyseerd te worden door een nefroloog-internist, naast een eventuele urologische analyse.

Omgekeerd geldt dat nefrologische beoordeling van patiënten met asymptomatische microscopische hematurie geen toegevoegde waarde heeft als de albumineconcentratie in de urine niet verhoogd is en de nierfunctie niet afwijkend is. Een dergelijke bevinding, zoals die bij patiënte C, heeft namelijk geen diagnostische of therapeutische consequenties op nefrologisch terrein. Er kan weliswaar sprake zijn van aandoeningen als dunne-membraanziekte, het syndroom van Alport of IgA-nefropathie, maar de prognose hiervan is bij de genoemde bevindingen zo goed dat behandeling niet noodzakelijk is. Wel wordt aanbevolen dat huisartsen deze patiënten controleren op het eventueel optreden van afwijkingen, omdat deze nefrologische ziekten progressief kunnen zijn. De frequentie van de controles is arbitrair en kan de eerste 3 jaar jaarlijks zijn, en daarna gedurende enige tijd eens per 3 jaren.

RICHTLIJNEN

De aanbeveling in de Amerikaanse richtlijn 'Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults' uit 2012 om alle patiënten met asymptomatische microscopische hematurie van 35 jaar

en ouder een urethrocystoscopie en een CT-urografie te laten ondergaan, is ons inziens niet terecht.² De nadruk ligt in deze richtlijn op het niet missen van afwijkingen, ongeacht de prevalentie van de afwijking en de potentiële complicaties van de diagnostiek.

De Nederlandse richtlijn 'Hematurie' van de Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU) uit 2010 is terughoudender. Vanwege de lage kans op het vinden van een significante aandoening adviseert deze richtlijn om bij patiënten jonger dan 50 jaar een echografie van de nieren en een urethrocystoscopie slechts te overwegen.³ Dat laat de mogelijkheid open om géén aanvullende diagnostiek te verrichten.

De situatie bij patiënten ouder dan 50 jaar is anders. Vanwege de verhoogde kans op maligniteiten dient bij deze groep een echografie en een urethrocystoscopie te worden verricht om eventuele urologische maligniteiten op te sporen. Als deze onderzoeken geen afwijkingen aan het licht brengen, dan geldt voor de hoogste risicogroepen, te weten patiënten met persisterende microscopische hematurie en rokers, dat een 4-fasen-CT van het abdomen moet worden verricht. Als deze ook geen afwijkingen toont, wordt nog cytologisch onderzoek van de urine aanbevolen. Als deze analyse van de asymptomatische microscopische hematurie geen afwijkingen laat zien, is geen vervolgonderzoek nodig. Wel wordt patiënten geadviseerd zich te melden in het geval van macroscopische hematurie.

NEGATIEVE ASPECTEN VAN DE DIAGNOSTIEK

Patiënten ervaren het ondergaan van een urethrocystoscopie als oncomfortabel en hebben regelmatig angstgevoelens voorafgaand aan het onderzoek. De complicaties van een urethrocystoscopie zijn gewoonlijk niet ernstig en bestaan vooral uit urineweginfecties.

De 4-fasen-CT van het abdomen met urografie is een onderzoek met ioniserende straling waarbij jodiumhoudend intraveneus contrastmiddel wordt gebruikt. Een bijwerking hiervan is contrastnefropathie, en daarnaast vertonen patiënten bij 1-3% van de onderzoeken een allergische reactie op het contrastmiddel. De verschijnselen kunnen variëren van jeuk en urticaria tot een anafylactische reactie met shock. De stralingsexpositie bij een 4-fasen-CT van het abdomen is aanzienlijk en bedraagt 16-22 mSv. Een hogere stralingsbelasting wordt in verband gebracht met het ontstaan van secundaire maligniteiten van de solide organen en met leukemie.

Er is geen bewijs dat het vinden van kankers door analyse van asymptomatische microscopische hematurie het leven kan verlengen of de kankerspecifieke sterfte kan verlagen. Het is voorstelbaar dat er een fase bestaat waarin een urologische maligniteit wel microscopische hematurie geeft, maar nog geen macroscopische hema-

LEERPUNTEN

- **Asymptomatische microscopische hematurie komt vaak voor, maar is slechts zelden een symptoom van een ernstige afwijking.**
- **Een positieve uitslag van de dipstick voor haem in urine is in 1 op 6 gevallen fout-positief.**
- **Patiënten met asymptomatische microscopische hematurie komen alleen in aanmerking voor verwijzing als de hematurie met microscopisch urineonderzoek werd vastgesteld.**
- **Verwijzing naar een nefroloog kan worden overwogen bij patiënten met albuminurie of dysmorphe erythrocyten; bij de overige patiënten kan verwijzing naar een uroloog worden overwogen.**
- **Terughoudendheid van nefrologen en urologen is geboden bij de diagnostiek naar asymptomatische microscopische hematurie.**
- **Macroscopische hematurie is een indicatie voor gedegen diagnostiek.**

turie. Er is echter geen bewijs voor deze hypothese. Bovendien is het onbekend hoe lang die fase zou duren en of deze vertraging een effect heeft op de prognose.

KOSTEN

Er zijn geen Nederlandse gegevens over de kosten van de analyse van asymptomatische microscopische hematurie. In een fraaie studie uit de VS werden met echografie en urethroscopie 245 urologische tumoren per 10.000 patiënten gediagnosticeerd à raison van \$54.000 per gevonden kanker. Het vervangen van de echografie door CT, conform de vigerende richtlijn in de VS, leverde 1 extra maligniteit op, maar bracht een stijging in kosten van \$26.000 per gevonden kanker met zich mee. Voor de

gehele VS zou het vervangen van de echografie door CT neerkomen op \$390 miljoen voor het jaar 2012.⁹

Dames en Heren, het is zinvol om terughoudend te zijn in het verwijzen van patiënten met asymptomatische microscopische hematurie voor verdere diagnostiek. Redenen hiervoor zijn het risico van overdiagnostiek, de regelmatig voorkomende bijwerkingen van aanvullende diagnostiek, de hoge kosten en de lage kans op het vaststellen van een ernstige aandoening. Voor verwijzers is het van belang om de diagnose ‘microscopische hematurie’ te baseren op microscopisch onderzoek van het urine-sediment en niet op een dipstickuitslag.

Verwijzing naar een nefroloog is geïndiceerd bij microscopische hematurie met proteïnurie en/of > 40% dysmorphe erythrocyten of erythrocytencilinders. De overige patiënten kunnen worden verwezen naar een uroloog. Voor nefrologen en urologen is het gerechtvaardigd om bij bewezen asymptomatische microscopische hematurie aan de conservatieve zijde te blijven wanneer de richtlijn gelegenheid geeft tot vrije keuze.

In de komende jaren zal de zorg voor patiënten met asymptomatische microscopische hematurie meer gestuurd moeten gaan worden op basis van het individuele risico. De betekenis van asymptomatische microscopische hematurie staat daarbij ter discussie. Het verdient de voorkeur dat de diagnostiek in een landelijke multidisciplinaire richtlijn wordt uitgewerkt.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 13 september 2017

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D1958

> KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D1958

LITERATUUR

- 1 Rodgers MA, Hempel S, Aho T, Kelly JD, Kleijnen J, Westwood M. Diagnostic tests used in the investigation of adult haematuria: A systematic review. *BJU Int.* 2006;98:1154-60. Medline doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06406.x
- 2 Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults. Los Angeles: American Urological Association; 2012.
- 3 Richtlijn Hematurie. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Urologie; 2010.
- 4 Hiatt RA, Ordoñez JD. Dipstick urinalysis screening, asymptomatic microhematuria, and subsequent urological cancers in a population-based sample. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994;3:439-43 Medline.
- 5 Bangma CH, Loeb S, Busstra M, et al. Outcomes of a bladder cancer screening program using home hematuria testing and molecular markers. *Eur Urol.* 2013;64:41-7. Medline doi:10.1016/j.eururo.2013.02.036
- 6 Messing EM, Madeb R, Young T, et al. Long-term outcome of hematuria home screening for bladder cancer in men. *Cancer.* 2006;107:2173-9. Medline doi:10.1002/cncr.22224
- 7 Loo RK, Lieberman SF, Slezak JM, et al. Stratifying risk of urinary tract malignant tumors in patients with asymptomatic microscopic hematuria. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:129-38. Medline doi:10.1016/j.mayocp.2012.10.004
- 8 Bryan RT, Evans T, Dunn JA, et al. A comparative analysis of the influence of gender, pathway delays, and risk factor exposures on the long-term outcomes of bladder cancer. *Eur Urol Focus.* 2015;1:82-9. Medline doi:10.1016/j.euf.2015.01.001
- 9 Halpern JA, Chughtai B, Ghomrawi H. Cost-effectiveness of common diagnostic approaches for evaluation of asymptomatic microscopic hematuria. *JAMA Intern Med.* 2017;177:800-7. Medline doi:10.1001/jamainternmed.2017.0739