



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Eenduidige en accurate laboratoriumdiagnostiek bij hematurie

Inhoudsopgave

Eenduidige en accurate laboratoriumdiagnostiek bij hematurie	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Eenduidige en accurate laboratoriumdiagnostiek bij hematurie	3
Indicatie en patiëntengroep bij hematurie	5
Laboratoriumonderzoek bij hematurie	9
Optimaal urinemonster bij hematurie	10
Urineverzameling bij hematurie	11
Bewaarcondities bij hematurie	16
Vorbewerking van urinemonsters bij hematurie	26
Optimale analysetechniek bij hematurie	31
Optimale preparaat bij hematurie	44
Categorisatie van morfologische afwijkingen bij hematurie	49
Kwaliteitsborging bij hematurie	54
Toelaatbare fout bij hematurie	55
Rapportage bij hematurie	59
Scholingsprogramma bij hematurie	62
Kwaliteitsprogramma bij hematurie	65

Startpagina - Eenduidige en accurate laboratoriumdiagnostiek bij hematurie

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op de morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in urine, om het onderscheid te kunnen maken tussen glomerulaire en niet-glomerulaire oorzaken van hematurie. In de verschillende modules zijn aanbevelingen geformuleerd om de pre-analyse, analyse en post-analyse te harmoniseren, met als doel de variatie binnen en tussen laboratoria te minimaliseren.

In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- De indicatie voor de morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in urine (bij welke patiëntengroep dient dit screenend onderzoek uitgevoerd te worden)
- Voorbereiding van het optimale urinemonster (verzameling, bewaarcondities en voorbereiding)
- Optimale techniek voor de morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in urine
- Categorisatie van morfologische afwijkingen (inclusief ondersteunend beeldmateriaal; zie bijlage Mini atlas)
- Kwaliteitsborging (analytische kwaliteit, rapportage, scholing en interne- en externe kwaliteitsprogramma's)

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

De richtlijn is primair bedoeld voor laboratoriumspecialisten klinische chemie die in de praktijk te maken krijgen met de morfologische beoordeling van urine. Daarnaast is de richtlijn ook bedoeld voor zorgverleners, zoals internisten, nefrologen, urologen, kinderartsen en huisartsen, die het onderzoek aanvragen, instructies geven aan de patiënt over het verzamelen van materiaal, en de uitslagen interpreteren.

Voor patiënten

Hematurie is de medische term voor de aanwezigheid van bloed in de urine. Dit bloed kan afkomstig zijn van de blaas of de urinewegen, maar kan ook komen door beschadiging van de nieren. De behandeling is afhankelijk van de oorsprong van de bloeding. Laboratoriumonderzoek van de rode bloedcellen in de urine is een eerste stap om te onderzoeken waar het bloed vandaan komt. In deze richtlijn wordt beschreven hoe urineonderzoek naar de oorsprong van het bloed het beste uitgevoerd kan worden.

Meer informatie voor patiënten is te vinden op [Thuisarts.nl](https://thuisarts.nl) (link naar informatie volgt z.s.m.).

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde. De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire werkgroep met vertegenwoordigers vanuit de Nederlandse Internisten Vereniging/Nederlandse Federatie voor Nefrologie en de Nederlandse Vereniging voor Urologie, in samenwerking met het Nederlands Huisartsen Genootschap en de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door inbreng van de Nierpatiënten Vereniging Nederland en de Patiëntenfederatie Nederland.

Toepassen

Ter ondersteuning is een Mini atlas met beeldmateriaal van (isomorfe en dysmorfe) erythrocyten in de bijlagen van deze richtlijn opgenomen. Tevens wordt voor zorgverleners een instructie voor het instrueren van patiënten ontwikkeld.

Indicatie en patiëntengroep bij hematurie

Uitgangsvraag

Wat is de indicatie voor morfologische beoordeling van erythrocyten en cilindres in de urine en bij welke patiëntengroep?

Aanbeveling

Voer morfologische beoordeling van erythrocyten en cilindres in de urine uit bij patiënten met onverklaarde hematurie, om onderscheid te kunnen maken tussen glomerulaire en niet-glomerulaire oorzaken van de hematurie.

Overwegingen

In Nederland hebben laboratoria hun werkprocessen rondom urinediagnostiek op verschillende manieren georganiseerd. In het algemeen is de urinestripanalyse de eerste stap in het diagnostisch proces. Bij afwijkende testvelden voor erythrocyten (hemoglobine), leukocyten en/of eiwit (albumine), wordt er vaak automatisch een urinesedimentanalyse uitgevoerd. Urinesedimentanalyse kan ook afzonderlijk aangevraagd worden en sommige laboratoria voeren dit altijd uit i.c.m. urinestripanalyse. Morfologische beoordeling van erythrocyten en cilindres in de urine is meestal een separaat diagnostisch proces. In sommige instellingen is dit altijd automatisch i.c.m. een strip- en/of sedimentanalyse, terwijl dit bij anderen niet is gecombineerd.

De NVU Richtlijn Hematurie (Nederlandse Vereniging voor Urologie, (NVU), 2010, momenteel onder herziening) beveelt aan om urinesedimentanalyse uit te voeren bij (asymptomatische) aanhoudende microscopische of bij twijfel over macroscopische hematurie. Urinesedimentanalyse wordt uitgevoerd ter bevestiging van een urinestripmeting (dipstick) positief voor erythrocyten (meer dan 5-10 erythrocyten/ μL , spoor) en om met (microscopische) beoordeling van erythrocytenmorfologie en cilindres het onderscheid te maken tussen glomerulaire en niet-glomerulaire oorsprong van de bloeding (aanwezigheid van dysmorphe erythrocyten en/of (erythrocyten)cilindres vs isomorfe erythrocyten). Een urinesediment wordt als positief voor erythrocyten beschouwd bij meer dan 3 erythrocyten/gv (gv, gezichtsveld, HPF, high power field) met manuele microscopie of een aantal erythrocyten boven de door het laboratorium geverifieerde afkapwaarde met automatische sedimentanalyse (afhankelijk van de methode 15-20 erythrocyten/ μL).

Voorafgaand aan sedimentanalyse dient nagegaan te worden of er voor de hand liggende oorzaken voor hematurie of voor een positief resultaat op de urinestrip voor het erythrocyten testveld aanwezig zijn, waardoor sedimentanalyse niet bijdragend is. Mogelijke oorzaken van hematurie zijn urineweginfectie, menstruatie, recente seksuele activiteit, intensieve fysieke inspanning of recente urologische interventies. Naast hematurie kunnen ook hemoglobinurie, myoglobinurie of de aanwezigheid van oxiderende stoffen zoals povidonjodium (Betadine) een positief resultaat op de urinestrip voor het erythrocyten testveld veroorzaken. Rode of donkergekleurde urine zonder positieve urinestrip komt voor bij kleurstoffen uit voeding (bijv. rode bieten, rabarber, zwarte bessen) of uit medicijnen (bijv. rifampicine), verhoogde metaboliëten bij bepaalde aandoeningen (bijv. porfyrie, alkaptonurie) of toxische stoffen (bijv. lood, kwik).

De American Urological Association (AUA) hanteert de grens van 3 erythrocyten/gv als positief voor hematurie (Barocas, 2020). Ook in deze richtlijn ('Microhematuria: AUA/SUFU Guideline') wordt aanbevolen dat voor de

hand liggende oorzaken worden uitgesloten of opgelost voorafgaand aan (her)analyse. Zij adviseren conform de NVU bevestiging van een urinestripmeting (dipstick) middels urinesediment, met specifieke aandacht voor erythrocytenmorfologie en aanwezigheid van (cel)cilinders. Bij een negatief urinesediment wordt geadviseerd deze te herhalen.

In de Japanse richtlijn (Horie, 2014) wordt een afkapwaarde voor hematurie gehanteerd van 5 erythrocyten/gv of 20 erythrocyten/ μ L. Ieder urinesediment wordt standaard op morfologie van erythrocyten en aanwezigheid van cilinders beoordeeld, en in het geval van aanhoudende asymptomatische hematurie wordt aangeraden dit onderzoek jaarlijks te herhalen, ook als er geen afwijkingen worden gevonden. Als er ook sprake is van proteïnurie wordt doorverwijzing naar een nefroloog geadviseerd.

In de richtlijn 'Asymptomatic microscopic hematuria in adults' van de Canadian Urological Association (CUA, 2009) wordt microscopische hematurie gedefinieerd als meer dan 2 erythrocyten/gv bij twee microscopische analyses, na exclusie van recente sportieve of seksuele activiteit, menstruatie of operatie. Bij de aanwezigheid proteïnurie en een positieve erythrocytenmeting in de urine wordt microscopisch onderzoek naar aanwezigheid van erythrocytencilinders en dysmorphe erythrocyten aanbevolen om te onderscheiden tussen glomerulaire en niet-glomerulaire oorzaken.

De Clinical and Laboratory Standards Institute richtlijn 'Urinalysis' stelt dat ieder laboratorium individueel de beslissing zou moeten nemen om microscopische analyse (inclusief erythrocytenmorfologie en aanwezigheid van cilinders) uit te voeren, afhankelijk van zijn specifieke patiënten populatie (CLSI, 2009). Genoemde redenen voor het uitvoeren van aanvullende analyse zijn ter diagnose van ziekte; monitoring bij asymptomatische, aangeboren of erfelijke ziektes, of monitoring van voortgang, effectiviteit en complicaties bij therapie.

De 'European Urinalysis Guidelines' (ECLM, 2000) benadrukt dat de medische relevantie de belangrijkste indicator moet zijn, en dat alleen bij relevante symptomen of ziekte aanvullend urineonderzoek moet worden ingezet. Bij aanwezigheid van erythrocyten in een gestandaardiseerde ochtendurine (visueel of met dipstick) wordt aangeraden om de urine microscopisch te beoordelen, inclusief dysmorphe- en isomorfe erythrocyten en cilinders, en daarbij te screenen op proteïnurie. Ook in deze richtlijn wordt aangeraden om eerst onderliggende problemen (zoals urineweginfectie) uit te sluiten.

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

Er is internationale consensus dat microscopische analyse van het urinesediment richting kan geven naar de etiologie van (aanhoudende) microscopische hematurie, zowel bij kinderen als volwassenen. Over het algemeen wordt een urineteststrip positief voor erythrocyten als eerste indicatie genoemd om het urinesediment nader te onderzoeken. Voorafgaand aan sedimentanalyse dienen voor de hand liggende oorzaken voor hematurie, zoals menstruatie, urineweginfectie of intensieve beweging, etc. door de aanvrager uitgesloten te worden. De afkapwaarden variëren, waarbij de NVU richtlijn Hematurie meer dan 3 erythrocyten/gv of 15-20 erythrocyten/ μ L (de afkapwaarde is methode-afhankelijk), als positief beschouwt. Macroscopische hematurie is een indicatie voor verwijzing naar een uroloog, tenzij hier een duidelijke oorzaak voor is (zoals een urineweginfectie). De follow-up van (aanhoudende) hematurie is afhankelijk van de risicostratificatie.

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

De werkgroep ziet geen nadelen voor de patiënt wat betreft de morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in de urine. Het is in het voordeel van de patient om tot een correcte verwijzing te komen en onnodige, potentieel invasieve diagnostiek te voorkomen.

Kosten (middelenbeslag)

De gunstige effecten van aanvullende urinesedimentanalyse wegen in eerste instantie zeker op tegen de extra middelen. Manuele microscopische beoordeling legt een groter beslag op tijd en vraagt specifieke expertise, maar vergeleken met cystoscopie of een nierbiopt zijn de kosten verwaarloosbaar. De kans is groot dat met aanvullende analyse een van die twee bespaard kan worden, wat zowel een gunstig effect heeft op de kosten als op de impact voor de patiënt (Huussen, 2006; Crop, 2010; Koo, 2016).

Er is geen wetenschappelijke onderbouwing dat regelmatige follow-up bij aanhoudende onverklaarde (asymptomatische) microscopische hematurie een gunstig effect heeft op de levensverwachting van patiënten. Bij overdiagnostiek leggen de kosten in verhouding een hoger beslag op de middelen.

Haalbaarheid en implementatie

In de meeste laboratoria in Nederland is de apparatuur en kennis aanwezig om (microscopische) urinesedimentanalyse uit te voeren. Echter, voor de morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in de urine is specialistische kennis en expertise nodig. Dit zou nadelige effecten kunnen hebben op de haalbaarheid. Tenslotte, niet in alle laboratoria komen aanvragen voor de beoordeling van dysmorphe erythrocyten frequent voor, met als gevolg dat er in die betreffende laboratoria minder expertise aanwezig is. Dit bemoeilijkt ook het bekwaam houden van analisten/laboratoriumspecialisten. De werkgroep is van mening dat op lokaal niveau werkafspraken dienen te worden gemaakt hoe deze diagnostiek het beste ingericht kan worden (bijvoorbeeld omtrent spoedaanvragen of aanvragen buiten kantooruren). Een generieke werkafpraak is niet mogelijk, omdat deze sterk afhangt van de patiëntengroep en de specifieke instelling.

Rationale voor de aanbeveling

De werkgroep heeft zich met name gericht op de adviezen die in bovenstaande richtlijnen werden gegeven over wanneer een urinesediment van waarde is. Op basis hiervan is een aanbeveling geformuleerd bij welke patiënten en in welke situatie in Nederland dit screenend onderzoek uitgevoerd dient te worden. De aanwezigheid van dysmorphe erythrocyten en/of erythrocytencilinders is diagnostisch voor glomerulaire hematurie, en derhalve kan morfologische beoordeling in de urine belangrijke informatie geven over de onderliggende oorzaak van hematurie. Zo kan onnodige, potentieel invasieve, diagnostiek voorkomen worden (Huussen, 2006; Crop, 2010; Koo, 2016). De werkgroep is van mening dat dit zinnige diagnostiek is bij patiënten met onverklaarde hematurie, na uitsluiten van voor de hand liggende oorzaken.

Onderbouwing

Achtergrond

Hematurie komt veelvuldig voor, 2,4-31,1% bij gezonde vrijwilligers (Mariani, 1989) en is met een aandeel van 20% een van de meest voorkomende urologische zorgvragen (Davis, 2012). Om de patiënten in het juiste

zorgpad op te nemen en onnodige en mogelijke invasieve vervolgdagnostiek te voorkomen kan de morfologie van erythrocyten en de aanwezigheid van celcilinders (m.n. erythrocytencilinders) in de urine worden beoordeeld. Het doel van deze module is om op basis van (internationale) richtlijnen een aanbeveling te formuleren bij welke patiënten en in welke situatie in Nederland dit screenend onderzoek uitgevoerd dient te worden.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische search verricht voor deze uitgangsvraag, omdat deze zich niet liet omvatten door een zoekvraag en PICO.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-01-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Barocas, D. A., Boorjian, S. A., Alvarez, R. D., Downs, T. M., Gross, C. P., Hamilton, B. D.,... & Souter, L. H. (2020). Microhematuria: AUA/SUFU Guideline. *The Journal of urology*, 204(4), 778-786.
- Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). (2009). Document GP16-A3-Urinalysis: Approved Guideline – Third Edition (GP16-A3), vol 29, No 4.
- Crop, M. J., De Rijke, Y. B., Verhagen, P. C., Cransberg, K., & Zietse, R. (2010). Diagnostic value of urinary dysmorphic erythrocytes in clinical practice. *Nephron Clinical Practice*, 115(3), c203-c212.
- Davis, R., Jones, J. S., Barocas, D. A., Castle, E. P., Lang, E. K., Leveillee, R. J.,... & Weitzel, W. (2012). Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *The Journal of urology*, 188(6S), 2473-2481.
- Horie, S., Ito, S., Okada, H., Kikuchi, H., Narita, I., Nishiyama, T.,... & Muto, S. (2014). Japanese guidelines of the management of hematuria 2013. *Clinical and experimental nephrology*, 18(5), 679-689.
- Huussen, J., Koene, R. A. P., Meuleman, E. J. H., & Hilbrands, L. B. (2006). Diagnostic approach in patients with asymptomatic haematuria: efficient or not?. *International journal of clinical practice*, 60(5), 557-561.
- Koo, K. C., Lee, K. S., Choi, A. R., Rha, K. H., Hong, S. J., & Chung, B. H. (2016). Diagnostic impact of dysmorphic red blood cells on evaluating microscopic hematuria: the urologist's perspective. *International urology and nephrology*, 48(7), 1021-1027.
- Kouri, T., Fogazzi, G., Gant, V., Hallander, H., Hofmann, W., & Guder, W. G. (ECLM).(2000). European urinalysis guidelines. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 60(sup231), 1-96.
- Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU). (2010). FMS-Richtlijn hematurie, onder herziening.
- Wollin, T., Laroche, B., & Psooy, K. (2009). Canadian guidelines for the management of asymptomatic microscopic hematuria in adults. *Canadian Urological Association Journal*, 3(1), 77-80.

Laboratoriumonderzoek bij hematurie

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Optimaal urinemonster
- Optimale analysetechniek
- Optimale preparaat
- Categorisatie van morfologische afwijkingen

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-01-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Optimaal urinemonster bij hematurie

Deze submodule is onderverdeeld in de volgende sub-submodules:

- Urineverzameling
- Bewaarcondities
- Voorbewerking van urinemonsters

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-01-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Urineverzameling bij hematurie

Uitgangsvraag

Wat is het meest geschikte moment en welke manier van urine verzamelen verdient de voorkeur voor morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in urine?

Aanbeveling

Verzamel liefst middenstroom urine, bij voorkeur eerste of tweede ochtendurine, voor de morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders bij hematurie.

Instrueer de patiënt hoe urine verzameld dient te worden.

Overwegingen

Onderstaande overwegingen zijn gebaseerd op de volgende richtlijnen: AUA (Barocas, 2020); CLSI, 2009; EUG (Kouri, 2000) en NVU, 2010.

Theoretisch en gebaseerd op ervaringen uit de praktijk is de verzameling van middenstroom eerste of tweede ochtendurine (eerste of tweede lozing na het ontwaken) een ideaal monster voor de beoordeling van erythrocytenmorfologie en erythrocytencilinders. Het is beschreven dat erythrocyten en erythrocytencilinders minder stabiel zijn bij een pH >7,0 en/of een soortelijk gewicht <1,010 of osmolaliteit <308 mOsmol/kg (Fogazzi, 2010; Georgopoulos, 1996). Daarom zijn de eerste of tweede ochtendurine, die relatief geconcentreerd en zuur zijn, het meest geschikt voor urineanalyse. Doorgaans wordt voor tweede ochtendurine gehanteerd dat deze twee tot vier uur na de eerste ochtendurine verzameld wordt (Kouri, 2000). Deze portie kan beïnvloed worden door vocht- en voedselinname. Een willekeurige verzameling (op een willekeurig tijdstip) is in het algemeen minder geconcentreerd en heeft daarom een lagere diagnostische waarde. Het beperken van de voedsel- en vochtinname in de nacht en ochtend kan helpen om een hoge concentratie en lage zuurgraad te waarborgen. In hoeverre het gebruik van urine-opvangmaterialen, die stabilisatoren bevatten, pH, soortelijk gewicht en/of osmolaliteit beïnvloeden is onduidelijk.

Het verzamelen van middenstroom urine heeft als doel om bijmenging van urethrale en/of vaginale cellen en secreties, die een adequate beoordeling van erythrocyten en erythrocytencilinders zouden kunnen hinderen, te verminderen. Een nadeel van middenstroom eerste ochtendurine is dat door de geconcentreerdheid van de urine bij afkoeling een neerslag van kristallen kan ontstaan (bijvoorbeeld amorf uraat), wat de beoordeling kan hinderen. Daarnaast is er ook een aantal mogelijke praktische nadelen van het verzamelen van middenstroom eerste ochtendurine. Ten eerste vereist het verzamelen van middenstroom urine instructie aan en vaardigheid van de persoon die de urine verzamelt; de aanwezigheid van een grote hoeveelheid plaveiselepitheelcellen kan betekenen dat de urine niet volgens voorschrift is verzameld. Ten tweede vereist het verzamelen van een eerste ochtendurine dat de persoon die de urine verzamelt de materialen om de urine te verzamelen al in bezit heeft. Ten derde kan het monster doorgaans niet direct worden ingeleverd bij het laboratorium; dit zou tot verlenging van de tijd van lozing tot beoordeling leiden met mogelijk gevolg het verloren gaan van erythrocyten en/of erythrocytencilinders. Omwille van redenen twee en drie wordt ook wel de middenstroom tweede ochtendurine aanbevolen.

Uit bovenstaande volgt niet dat een willekeurige urineverzameling op een niet-specifiek tijdstip niet goed genoeg zou zijn voor de beoordeling van erythrocyten en erythrocytencilinders. Algemeen aangenomen wordt

dat dergelijke urineverzamelingen in ieder geval voldoen voor initieel oriënterend urineonderzoek. De keuze voor urineverzameling kan ook mede afhangen van de individuele patiënt. Bijvoorbeeld bij patiënten die na een poliklinisch bezoek een monster willen inleveren of patiënten met een langere reistijd naar het dichtstbijzijnde inleverpunt zou een willekeurig urinemonster kunnen worden gebruikt. Getimede urineverzamelingen worden in deze gevallen, uit praktisch oogpunt en omdat een zo kort mogelijke tijd tussen urinelozing en beoordeling wenselijk is, niet geadviseerd voor urineonderzoek naar erythrocyten en erythrocytencilinders. In het geval dat een willekeurig monster ongeschikt blijkt, omdat deze niet geconcentreerd genoeg is en/of bij aanhoudende verdenking kan alsnog besloten worden een eerste of tweede ochtendurine te verzamelen. Wel wordt geadviseerd om wat timing betreft vanaf de dag voorafgaand aan het verzamelen van de urine af te zien van bovenmatige fysieke inspanning, seksuele activiteit, en te verzamelen buiten de menstruatieperiode.

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

Alhoewel theoretisch de verzameling van middenstroom eerste ochtendurine het meest geschikte monster is voor de beoordeling van erythrocyten en erythrocytencilinders, is er geen bewijs dat dit in de praktijk een hogere diagnostische waarde oplevert vergeleken met een willekeurige urineverzameling (op een niet-specifiek tijdstip), middenstroom tweede ochtendurine, of het verzamelen van de eerste portie van een urinelozing (niet middenstroom urine).

De bewijskracht is laag, want puur theoretisch en gebaseerd op ervaringen uit de praktijk.

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

De patiënt is erbij gebaat een optimaal urinemonster, met een hoge diagnostische waarde, aan te leveren. Het kan voor de patiënt echter ingewikkeld zijn om een middenstroom urinemonster te verzamelen. Hier is een zekere kunde en vaardigheid, en mogelijk ook spiercontrole, voor benodigd. Duidelijke instructies, zowel mondeling als op papier, zijn essentieel voor een juiste verzameling. Voorbeelden van achtergrondinformatie en instructies voor patiënten en voor zorgverleners, zijn te vinden in de Bijlagen. Een niet-middenstroom willekeurige urineverzameling is het minst belastend voor de patiënt.

Waar de potentieel hogere diagnostische waarde van eerste ochtendurine een voordeel biedt, kan de patiënt deze timing als een nadeel ervaren. Bijvoorbeeld voor poliklinische patiënten met een afspraak in de middag, of voor patiënten die ver van een inleverpunt vandaan wonen, is het niet praktisch om de ochtendurine vers (binnen een uur) bij een ziekenhuis, prikpunt of laboratorium af te leveren. Een tweede ochtendurine zou in dit geval de voorkeur hebben, maar hier zijn duidelijke instructies omtrent voedsel- en vochtinname nodig om een voldoende geconcentreerd monster te kunnen produceren.

In bovengenoemde situaties zou ervoor gekozen kunnen worden om een willekeurig monster te verzamelen, eventueel op locatie, om een langere tijd tussen lozing en analyse en daarmee een ongunstig effect op de kwaliteit van het monster te voorkomen. Indien een dergelijk willekeurig monster niet geconcentreerd genoeg blijkt, kan overwogen worden alsnog een eerste of tweede ochtendurine te verzamelen.

Kosten (middelenbeslag)

Als gekozen wordt voor middenstroom urine brengt dat extra kosten met zich mee (instructiemateriaal, meer arbeidsintensief als patiënt geassisteerd moet worden). Hier staat tegenover dat de kans wordt vergroot op de mogelijkheid van een accurate beoordeling van het urinesediment, met als mogelijk gevolg efficiëntere en hieruit volgend goedkopere diagnostiek.

Haalbaarheid en implementatie

Vanuit het oogpunt van de laboratoria verwacht de werkgroep geen belemmerende factoren met betrekking tot het timen van de urineverzameling. Belemmerende factoren zijn voornamelijk gelegen in de praktische voorkeuren van de patiënt, zoals hierboven beschreven.

Rationale voor de aanbeveling

Theoretisch en gebaseerd op ervaringen uit de praktijk is de verzameling van middenstroom eerste ochtendurine het meest geschikte monster voor de beoordeling van erythrocytenmorfologie en erythrocytencilinders, maar overtuigend wetenschappelijk bewijs dat dit in de praktijk ook betere diagnostische waarde oplevert ontbreekt. Ook adequaat te beoordelen kunnen zijn: middenstroom tweede ochtendurine, een willekeurige urineverzameling (op een niet-specifiek tijdstip), of het verzamelen van de eerste portie van een urinelozing (niet middenstroom urine). De keuze van urineverzameling kan afhangen van de individuele patient. Goed overleg tussen patiënt en zorgverlener over de praktische haalbaarheid is daarbij belangrijk. Indien er wordt besloten om de middenstroom urine te verzamelen, eventueel met assistentie, dan zijn een duidelijke uitleg van de werkwijze en heldere instructie op papier van belang (zie bijvoorbeeld de Patiëntinstructie en Instructie voor zorgverleners in de Bijlagen). Willekeurige (niet-middenstroom) verzamelingen hoeven niet bij voorbaat uitgesloten te worden. Indien in een willekeurige urineportie en/of een portie met een $\text{pH} > 7$ en/of soortgelijk gewicht $< 1,010$ geen erythrocyten worden gevonden of geen duidelijk onderscheid mogelijk is tussen urologische en glomerulaire hematurie, wordt aangeraden om het onderzoek te herhalen met eerste of tweede ochtendurine, eventueel na beperking van voedsel- en vochtinname in de nacht en ochtend voorafgaand aan de urineverzameling.

Onderbouwing

Achtergrond

Met betrekking tot het tijdstip van urineverzameling onderscheiden we in principe drie verzameltijdstippen: 1) portie van ochtendurine (eerste of tweede lozing na het ontwaken), 2) willekeurige urineportie (op een niet-specifiek tijdstip; at random), en 3) een getimedede urineverzameling (bijvoorbeeld urine verzameld over 24 uur). Bovendien kan de eerste portie van een urinelozing, of de urine na de eerste portie van een urinelozing verzameld worden (middenstroom urine). Een ideaal monster voor de beoordeling van de morfologie van erythrocyten en de aanwezigheid van erythrocytencilinders in urine is een urinemonster waarin zich voldoende erythrocyten en cilinders bevinden voor een adequate beoordeling, waarin erythrocyten en cilinders hun integriteit behouden, en waarvan de beoordeling niet gehinderd wordt door irrelevante vormelementen. In een dergelijk monster is de kans op het vinden van erythrocyten en erythrocytencilinders het grootst. Het ontbreekt op dit moment aan algemeen en breed toepasbaar wetenschappelijk bewijs wat, en in welke situatie, het meest geschikte verzameltijdstip van urine is, en wat de meest geschikte manier van urine verzamelen is. Wel kunnen op basis van expert opinion aanbevelingen worden gedaan die laboratoria kunnen helpen bij het inrichten van de optimale diagnostiek van hematurie als het gaat om de beoordeling van de morfologie van erythrocyten en de aanwezigheid van erythrocytencilinders in het unisesediment.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing. Er is een systematische literatuuranalyse verricht, maar deze heeft geen relevante literatuur opgeleverd die aan de PICO voldeed.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

P: Urinemonsters van patiënten met hematurie;

I: Willekeurige lozing;

C: Eerste ochtendlozing; middenstroom urine;

O: Diagnostische waarde van het monster (behoud van vormelementen).

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de diagnostische waarde van het monster een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat.

Zoeken en selecteren (Methode)

Er zijn voor deze richtlijn twee overkoepelende literatuurzoekacties uitgevoerd, die alle relevante modules omvatten. Voor de eerste zoekactie is in de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) op 16 juni 2020 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerde trials, observationele studies en overig onderzoek gepubliceerd sinds 1975. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 3211 treffers op. In de tweede zoekactie werd specifiek gezocht op erythrocytenmorfologie en cilinders in de urine. Dit leverde 786 additionele publicaties op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: 1) systematische reviews of vergelijkende studies (origineel onderzoek), 2) pre-analyse of analyse van urinemonsters, en 3) patiënten met hematurie. Geen van deze studies voldeed aan de PICO bij deze uitgangsvraag (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-01-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Barocas, D. A., Boorjian, S. A., Alvarez, R. D., Downs, T. M., Gross, C. P., Hamilton, B. D.,... & Souter, L. H. (2020). Microhematuria: AUA/SUFU Guideline. The Journal of urology, 204(4), 778-786.

Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). (2009). Document GP16-A3-Urinalysis: Approved Guideline – Third Edition (GP16-A3), vol 29, No 4.

Fogazzi, G. B. (2010). The Urinary Sediment, Third Edition. An integrated view. Elsevier Srl.

Georgopoulos, M., Schuster, F. X., Porpaczy, P., & Schramek, P. (1996). Evaluation of asymptomatic microscopic haematuria— influence and clinical relevance of osmolality and pH on urinary erythrocyte morphology. British journal of urology, 78(2), 192-196.

Kouri, T., Fogazzi, G., Gant, V., Hallander, H., Hofmann, W., & Guder, W. G. (ECLM). (2000). European urinalysis guidelines. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 60(sup231), 1-96.

Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU). (2010). Richtlijn Hematurie.

Bewaarcondities bij hematurie

Uitgangsvraag

Onder welke condities kunnen urinemonsters voor morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in de urine het beste worden bewaard?

Aanbeveling

Instrueer de patiënt dat een urinemonster zo snel mogelijk na verzamelen bij het laboratorium moet worden ingeleverd. Zorg voor lokale afspraken met het uitvoerende laboratorium omtrent het inleveren van de urine.

Beoordeel erythrocytenmorfologie en aanwezigheid van erythrocytencilinders bij voorkeur binnen 4 uur na urineverzameling, ongeacht de bewaartemperatuur.

Indien analyse niet mogelijk is binnen 4 uur, fixeer urine voor microscopische beoordeling zo snel mogelijk na verzameling, bij voorkeur met op formaldehyde gebaseerd fixatief.

Wanneer er voor een alternatieve oplossing gekozen wordt, verifieer de gebruikte preservatiemethode met betrekking tot erythrocytenmorfologie en cilinders.

Overwegingen

Verschillende (inter)nationale richtlijnen geven adviezen over het verzamelen en bewaren van urinemonsters voor sedimentanalyse. Verschillende factoren kunnen de stabiliteit van vormelementen (cellen en cilinders) beïnvloeden, waardoor het verzamelde monster niet meer representatief is. In het algemeen wordt er aanbevolen om het vers verzamelde monster zo snel mogelijk te analyseren, zonder gebruik van preservatieven (additieven en/of fixatieven). De verschillende richtlijnen hanteren diverse marges, maar refereren niet altijd naar wetenschappelijke onderbouwing.

Bijvoorbeeld de NVU richtlijn (2010, onder herziening) beschrijft dat vier uur na lozing vormelementen grotendeels gelyseerd zijn en adviseert daarbij urinesedimentanalyse binnen één uur na lozing. Ook de EUG richtlijn (Kouri, 2000) adviseert om urinemonsters gekoeld te bewaren, indien deze niet binnen een uur geanalyseerd kunnen worden. Hier wordt specifiek een twijfelachtige leukocytentelling bij analyse na twee tot vier uur beschreven, ongeacht de bewaartemperatuur. CLSI (2009) adviseert koeling of gebruik van preservatieven indien de marge van twee uur wordt overschreden. In de Japanse richtlijn (JAMT, 2017) wordt hiervoor vier uur aangehouden.

Het gekoeld bewaren of gebruik van preservatieven kan deze marge vergroten. Hieronder worden verschillende alternatieven om urinemonsters langer te bewaren uiteengezet, inclusief voor- en nadelen met betrekking tot behoud van erythrocyten (morfologie en aantal) en cilinders.

Erythrocytenmorfologie

In de literatuur wordt een aantal preservatiemethoden beschreven, gebaseerd op verschillende types preservatieven (additieven en fixatieven), al dan niet in kant-en-klare commercieel verkrijgbare buizen (Tabel 1). De gevonden publicaties voldeden niet (volledig) aan de PICRO, maar beschrijven wel de effecten van de verschillende methoden op de stabiliteit van erythrocyten over tijd. In acht publicaties werden urinemonsters

van patiënten met asymptomatische microscopische hematurie geïnccludeerd, en werd gedifferentieerd tussen glomerulaire en niet-glomerulaire oorsprong van de hematurie door middel van manuele microscopie. Samenvattend lijken op formaldehyde-gebaseerde preservatieven (fixatief) geschikt voor het behoud van erythrocytenmorfologie tot enkele uren na mictie (Anpalahan, 1994; Rodríguez Moreno, 1998; Komarova, 2003; Huussen, 2004; Van der Snoek, 1997; Bottini, 2005; Luimstra, 2020). Deze termijn is arbitrair en wisselt per publicatie. De optimale concentratie formaldehyde in het analysemonster is niet uitgezocht en wisselt tussen de 1 en 4%.

Eén artikel beschrijft dat uitgangsmonsters met proteïnurie mogelijk niet geschikt zijn voor beoordeling van erythrocyten (Anpalahan, 1994). Hier lijkt het nodig het sediment te fixeren. De reden hiervoor is het vormen van een neerslag. Daarnaast lijken formaldehyde en glutaraldehyde bruikbaar als preservatief voor langdurig bewaren van sedimenten tot 3 maanden (Bottini, 2005; Anpalahan, 1994).

Er zijn naast formaldehyde verschillende andere preservatieven beschikbaar. Over hun invloed op de morfologie van erythrocyten in urinemonsters is minimaal of tegenstrijdig bewijs aanwezig in de literatuur. De Greiner VACUETTE® Stabilur en BD Vacutainer® Plus C&S buis zijn mogelijk respectievelijk tot 24 en tot 72 uur bruikbaar voor microscopische beoordeling van erythrocytenmorfologie (Kouri, 2008; Luimstra, 2020). BD Vacutainer® Urinalysis Preservative (UAP) buizen lijken niet geschikt (Luimstra, 2020). Glutaraldehyde zou vergelijkbaar zijn met formaldehyde in het behoud van de morfologie van erythrocyten (Rodríguez Moreno, 1998). Thiomersal lijkt niet geschikt als preservatief (Roth, 1991; Komarova, 2003).

De kwaliteit van het bewijs in de geraadpleegde studies is laag, vanwege de heterogeniteit tussen de studies en het beperkte aantal afwijkende urinemonsters. Daarnaast waren de meeste beschreven studies klein en geen van de studies uit de literatuursearch voldeed volledig aan de PICRO.

Erythrocytenaantal

Er zijn tien publicaties gevonden waarin urinemonsters van patiënten met asymptomatische microscopische hematurie werden geïnccludeerd en waarin de stabiliteit van erythrocyten aantallen is onderzocht. De stabiliteit van de aantallen erythrocyten is geen cruciale uitkomstmaat, maar wel relevant aangezien er voldoende cellen behouden moeten blijven om een betrouwbare morfologische analyse uit te voeren.

Concluderend is voor geen enkel onderzocht preservatief aangetoond dat het de stabiliteit van erythrocyten in de urine uitgangsmonsters verhoogt of er is onvoldoende bewijs aanwezig. Uit de meeste artikelen blijkt dat het erythrocytenaantal direct na mictie afneemt, waarschijnlijk door cellysis. Hoe sneller de analyse plaatsvindt, of het urinemonster gefixeerd wordt, hoe beter voor het behoud van de erythrocyten.

Natieve urinemonsters (zonder preservatief) ouder dan 4-6 uren lijkt ongeschikt voor erythrocytentellingen. De bewaartemperatuur maakt hierbij niet uit. Bij zowel gekoelde als bij kamertemperatuur bewaarde monsters ligt de afname van het erythrocytenaantal in dezelfde orde van grootte (Pillsworth, 1987; Kouri, 2002; Manoni, 2008; Veljkovic, 2012; Ekşioğlu, 2016). Chloorhexidine kan mogelijk de korte termijn stabiliteit verlengen tot 8 uur na mictie ten opzichte van geen preservatie, waarbij tenminste een afname van 10% aan erythrocyten werd gezien (Kouri, 2008; Ercan, 2015; Ekşioğlu, 2016; Salazar-García, 2020). Op langere termijn treedt een verdere daling van de erythrocytenconcentratie op. Er zijn twee publicaties van 1 auteur beschikbaar over de commerciële Greiner VACUETTE® Stabilur en/of BD Vacutainer® Plus C&S buizen, waarin beschreven is dat deze respectievelijk tot 24 en tot 72 uur bruikbaar zijn voor microscopische beoordeling van het erythrocytenaantal (Kouri, 2002 en 2008). Op alcohol-gebaseerde preservatieven lijken niet geschikt voor het behoud van het aantal erythrocyten in urinemonsters (Anpalahan, 1994; Kouri, 2002).

Erythrocyten zijn langer stabiel in sedimenten die gemaakt zijn binnen een paar uur na mictie dan in

onbewerkte urine uitgangsmoesters. Eén publicatie beschrijft dat urine sedimenten gekoeld bewaard tot drie dagen stabiel zijn (Wiwanitkit, 2009). Daarnaast lijken formaldehyde en glutaraldehyde bruikbaar als preservatief voor langdurig bewaren van sedimenten tot 3 maanden (Bottini, 2005; Anapalahan, 1994). De optimale concentratie formaldehyde is niet bepaald en wisselt tussen de 1 en 4%.

Cilinders

Een aantal artikelen beschrijft de stabiliteit van hyaliene en pathologische cilinders in urine. Het gebruik van op formaldehyde-gebaseerde fixatieven lijkt de stabiliteit van cilinders in de urine te verhogen wanneer beoordeeld met manuele microscopie. Kouri (2002) beschrijft dat het aantal cilinders stabiel blijft bij automatische beoordeling op de UF-100 zonder preservatief bij 4°C en redelijk in BD Vacutainer® Plus C&S buizen. Bij automatische beoordeling veroorzaakten ethanol met PEG of formaldehyde artefacten bij de cilindertellingen. Bij microscopische beoordeling bleven hyalienecilinders matig behouden, zelfs met toevoeging van verschillende preservatieven. Rodríguez Moreno (1998) laat zien dat cilinders langer stabiel zijn in formaldehyde (tot 12 uur). Huussen/van der Snoek (2004/1997) tonen met gebruik van formaldehyde stabiliteit tot 10 dagen aan. Ercan (2015) beschrijft dat cilinders in BD UAP tubes tot 72 uur stabiel zijn. Anapalahan (1994) toont aan dat cilinders tot 3 maanden stabiel zijn wanneer sedimenten worden gefixeerd met glutaraldehyde of formaldehyde in PBS.

Gebruik van formaldehyde voor automatische beoordeling werd beschreven in één artikel, waar formaldehyde artefacten bleek te veroorzaken, leidend tot foutief verhoogde aantallen (Kouri, 2002). Bij het gebruik van een op ethanol-gebaseerd fixatief, een BD Preservative C&S buis of een gekoeld monster (4°C) bleven de cilinders stabiel tot drie dagen.

Algemene overwegingen

In monsters bewaard bij 4°C bestaat de kans dat amorf materiaal (uraat of fosfaat) en/of kristallen neerslaan, waardoor de beoordeling wordt bemoeilijkt. Voor bacteriën geldt dat deze snel een monster bij kamertemperatuur kunnen overgroeien.

Eén studie beschrijft een hogere preservatiemethode-gerelateerde achtergrondruis bij automatische partikeltelling uit buizen met preservatieven in vaste vorm (BD Vacutainer C&S en Greiner Stabilur) (Kouri, 2008). Dit is waarschijnlijk het gevolg van niet-volledig opgelost preservatief, wat resulteert in een foutief verhoogde erythrocytentelling.

Kosten (middelenbeslag)

Het gebruik van fixatieven zou hogere kosten met zich mee kunnen brengen dan buizen zonder preservatief of fixatief. Daar staat echter tegenover dat er minder monsters onbruikbaar zullen zijn vanwege het overschrijden van de bewaartermijn. Onderaan de streep zal dit een kostenbesparing zijn doordat diagnostiek niet herhaald hoeft te worden, met daarnaast een groter gemak voor de patiënt.

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

In de ideale situatie wordt een vers verzameld urinemonster zo snel mogelijk afgeleverd bij een laboratorium, bij voorkeur binnen een uur. Logistiek kan dit onpraktisch zijn, bijvoorbeeld voor patiënten die ver van een ziekenhuis, prikpunt of laboratorium vandaan wonen. Als alternatief zouden patiënten zelf een buis met preservatief uit een urinepotje kunnen vullen met behulp van een gesloten vacuümsysteem. Deze zouden ze dan met een ruimere tijdsruimte naar een inleverpunt kunnen brengen. Het manueel uitvullen van verse

urinemonsters in buizen met fixatief dient echter alleen door geschoolde laboratoriummedewerkers en in een veilige omgeving te worden uitgevoerd. Daarom beveelt de werkgroep niet aan om het invullen van buizen met fixatief door de patiënt zelf te laten doen.

Haalbaarheid en implementatie

Het gebruik van fixatief is een belemmerende factor, gezien de logistiek van de urinemonsters van patiënt naar laboratorium. Daarnaast zal voor implementatie van een pre-analytische methode eenmalig een validatie of verificatie moeten worden uitgevoerd en er zal bij gebruik van geautomatiseerde sediment analyzers rekening moeten worden gehouden met compatibiliteit van de systemen.

Tabel 1: Samenvatting literatuur. C&S, Culture and Sensitivity; FCM, fasecontrastmicroscopie; KT, kamertemperatuur; LM, lichtmicroscopie; PEG, polyethyleenglycol; UAP: Urinalysis Preservative

Auteur (jaar)	# pt	Methode	Type + % fixatief (eindconcentratie in monster)	Sediment of onbewerkte urine	Temperatuur	Stabiliteit morfologie erythrocyten	Stabiliteit erythrocyten
Anpalahan (1994)	20	FCM	0,5% glutaraldehyde in PBS	onbewerkte urine	KT	6 maanden, bij proteïnurie 24-72h	6 maanden proteïnurie
Anpalahan (1994)	20	FCM	4% formaldehyde in PBS	onbewerkte urine	KT	6 maanden, bij proteïnurie 24-72h	6 maanden proteïnurie
Anpalahan (1994)	22	FCM	0,5% glutaraldehyde in PBS	sediment	KT	3 maanden, subtiele morfologische veranderingen van niet glomerulaire RBC	3 maanden wel direct Δ van aantal bloedceller 60% na cer
Anpalahan (1994)	22	FCM	4% formaldehyde in PBS	sediment	KT	3 maanden, subtiele morfologische veranderingen van niet glomerulaire RBC	3 maanden wel direct Δ van aantal bloedceller 60% na cer
Bottini (2005)	56	FCM	3% formaldehyde (pH 7,4)	sediment	4°C	90 dagen	90 dagen
Ekşioğlu (2016)	275	Automatische analyzer (FUS-200)	BD Vacutainer Plus UAP (0,4% chloorhexidine)	onbewerkte urine	KT	n.v.t.	< 8 uur (afr

Ekşioğlu (2016)	275	Automatische analyzer (FUS-200)	Geen	onbewerkte urine	4°C	n.v.t.	< 8 uur (afn
Ercan (2015)	48	Automatische analyzer (Iris iQ200)	BD Vacutainer Plus UAP (0,4% chloorhexidine)	onbewerkte urine	KT of 4°C	n.v.t.	24 uur (afn
Huussen (2004)/Van der Snoek (1997)	46	LM	BD CellFIX™ (0,5% formaldehyde)	sediment	KT	10 dagen	10 dagen
Komarova (2003)	10	FCM	BD CellFIX™ (5% formaldehyde)	sediment	KT	24 uur	n.v.t.
Komarova (2003)	10	FCM	Thiomersal (20 g/L)	sediment	KT	Niet stabiel	n.v.t.
Komarova (2003)	11	FCM	geen	sediment	KT of 4°C	< 4 uur	n.v.t.
Kouri (2002)	106	Automatisch (Sysmex UF-100), LM en FCM	Geen	onbewerkte urine	4°C	n.v.t.	UF-100: nie LM: matig, monsters c geclassifice dagen
Kouri (2002)	106	Automatisch (Sysmex UF-100), LM en FCM	8% ethanol met 20 g/L PEG	onbewerkte urine	20°C	n.v.t.	UF-100: nie LM: matig, monsters c geclassifice dagen
Kouri (2002)	106	Automatisch (Sysmex UF-100), LM en FCM	1% formaldehyde	onbewerkte urine	20°C	n.v.t.	UF-100: nie LM: matig, monsters c geclassifice dagen
Kouri (2002)	106	Automatisch (Sysmex UF-100), LM en FCM	BD Vacutainer® Plus C&S; boorzuur-mierenzuur	onbewerkte urine	20°C	n.v.t.	UF-100: m stabiel; LM 71% van m correct geclassifice dagen

Kouri (2002)	106	Automatisch (Sysmex UF-100), LM en FCM	Geen	onbewerkte urine	20°C	n.v.t.	UF-100: niet stabiel LM: niet stabiel van monster geclassificeerd na 3 dagen
Kouri (2008), Ghent	variabel - zie uitkomstmaat	Automatische analyzer (UF-100)	BD Glass C&S	onbewerkte urine	KT	n.v.t.	Niet stabiel rate 24u 30 56% (n=90)
Kouri (2008), Ghent	variabel - zie uitkomstmaat	Automatische analyzer (UF-100)	BD Plus C&S	onbewerkte urine	KT	n.v.t.	Niet stabiel rate 24u 24 43% (n=99)
Kouri (2008), Ghent	variabel - zie uitkomstmaat	Automatische analyzer (UF-100)	Geen	onbewerkte urine	4°C	n.v.t.	Niet stabiel rate 24u 30 67% (n=84)
Kouri (2008), Tampere	100	Automatisch (Sysmex UF-100) en LM	Geen	UF-100: onbewerkte urine; LM: sediment	20°C	n.v.t.	UF-100: 5 u afname, na 19%); LM: r na 3 dagen
Kouri (2008), Tampere	100	Automatisch (Sysmex UF-100) en LM	Geen	UF-100: onbewerkte urine; LM: sediment	4°C	n.v.t.	UF-100: 5 u afname, na 16%); LM: r na 3 dagen
Kouri (2008), Tampere	100	Automatisch (Sysmex UF-100) en LM	BD Vacutainer® Plus C&S; boorzuur-mierenzuur	UF-100: onbewerkte urine; LM: sediment	KT	n.v.t.	UF-100: 24 afname, na 29%); LM: r stabiel na 3
Kouri (2008), Tampere	100	Automatisch (Sysmex UF-100) en LM	Greiner Vacuette® Stabilur (kwikzout)	UF-100: onbewerkte urine; LM: sediment	KT	n.v.t.	UF-100: 5 u afname, na 21%); LM: r stabiel na 3
Kouri (2008), Tampere	100	Automatisch (Sysmex UF-100) en LM	BD Vacutainer Plus UAP (0,4% chloorhexidine)	onbewerkte urine	KT	n.v.t.	UF-100: niet (na 5 uur 10 afname)
Luimstra (2020)	19	FCM	BD CellFIX™ (5% formaldehyde)	sediment	4°C	3 dagen	n.v.t.
Luimstra (2020)	19	Manuele FCM	BD Preservative en Greiner Stabilur	sediment	4°C	Niet stabiel	n.v.t.

Manoni (2008)	300	Automatische analyzers (Sysmex UF-100 en Iris iQ200)	Geen	onbewerkte urine	KT	n.v.t.	2-4 uur
Rodríguez Moreno (1998)	30	LM	0,18% formaldehyde en 0,15% glutaraldehyde (50/50)	onbewerkte urine	4°C	n.v.t.	12 uur
Pillsworth (1987)	69	FCM	Geen	onbewerkte urine	4°C en KT	5 uur	5 uur
Roth (1991)	30	FCM	Thiomersal (2,5 g/L)	sediment	KT	Niet stabiel	n.v.t.
Veljkovic (2012)	30	LM	Geen	onbewerkte urine	KT	n.v.t.	tenminste 4
Wiwanitkit (2009)	30	LM	Geen	sediment	4°C	n.v.t.	3 dagen

Rationale voor de aanbevelingen

Uit de literatuur is onduidelijk wat een geschikte methode is voor het bewaren van natieve urinemonsters. De belangrijkste argumenten in de besluitvorming zijn de stabiliteit van cilinders en erythrocyten, met betrekking tot aantal en morfologie. Beoordeling van verse monsters blijkt in alle onderzoeken superieur voor alle uitkomstmaten. Hoe langer de tijd tussen urinelozing en analyse, hoe groter de kans op lysis van cellen, desintegratie van cilinders en overgroei van bacteriën. Om dit te voorkomen dient een urinemonster zo snel mogelijk (over het algemeen binnen een uur) na lozing bij een laboratorium te worden ingeleverd, zodat de voorbereiding en analyse van het monster binnen vier uur plaats kunnen vinden.

Natieve urinemonsters bewaard bij 4°C of kamertemperatuur kunnen tot vier uur na mictie geanalyseerd worden. Wat betreft het behoud van cilinders is er geen duidelijke superioriteit van een van de fixatieven of preservatieven. Een sediment gemaakt uit een vers uitgangsmonteer en gefixeerd met formaldehyde is volgens de literatuur de beste preservatiemethode wat betreft het behoud van erythrocytenmorfologie en -aantal, en is daarnaast geschikt voor het behoud van (erythrocyten)cilinders. Chloorhexidine kan mogelijk ook werken met betrekking tot het behoud van de erythrocytenaantallen tot 8 uur na mictie. Commerciële Greiner VACUETTE® Stabilur en BD Vacutainer® Plus C&S buizen zijn mogelijk geschikt voor het langer bewaren tot drie dagen wat betreft erythrocytenaantal, maar daar is meer onderzoek voor nodig gezien de beperkte bewijsvoering in de literatuur. Er zijn ook ruime ervaringen vanuit het werkveld dat de commerciële buizen met additieven de logistiek voor zowel de patiënt als voor het laboratorium kunnen vergemakkelijken. Indien het laboratorium voor deze oplossing kiest, dient er in de verificatie aandacht besteed te worden aan behoud van de erythrocytenmorfologie en cilinders.

Onderbouwing

Achtergrond

De stabiliteit van vormelementen (cellen en cilinders) in urine wordt beïnvloed door verschillende factoren en de kans op lysis van cellen en desintegratie van cilinders neemt toe naarmate de tijd tussen mictie en analyse oploopt. Internationale richtlijnen adviseren om urinemonsters zo snel mogelijk te analyseren. Indien dit niet mogelijk is moeten er maatregelen worden getroffen met betrekking tot bewaartemperatuur en/of bewaarmiddelen. In deze module wordt beschreven welke methoden gebruikt kunnen worden om de vormelementen in de urine te stabiliseren over tijd.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing. Er is een systematische literatuuranalyse verricht, welke geen relevante literatuur opgeleverd heeft die aan de PICRO voldeed. Het zeer beperkte aantal gevonden publicaties over welke preservatieven geschikt of juist niet geschikt zijn om op een later tijdstip de erythrocyten morfologie en aantallen te beoordelen en expert opinion zijn gebruikt in deze module om te komen tot aanbevelingen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

- P:** Urinemonsters van patiënten met hematurie;
- I:** Monster zonder preservatief; monster bewaard bij kamertemperatuur;
- C:** Monster met preservatief; gekoeld monster;
- R:** Vers monster zonder preservatief; niet gekoeld;
- O:** Behoud van erythrocytenmorfologie; behoud van erythrocytenaantal; behoud van cilinders.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte behoud van de morfologie van erythrocyten een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat. Behoud van de aantallen erythrocyten wordt voor de besluitvorming beschouwd als belangrijke uitkomstmaat.

Zoeken en selecteren (Methode)

Er zijn voor deze richtlijn twee overkoepelende literatuurzoekacties uitgevoerd, die alle relevante modules omvatten. Voor de eerste zoekactie is in de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) op 16 juni 2020 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerde trials, observationele studies en overig onderzoek gepubliceerd sinds 1975. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 3211 treffers op. In de tweede zoekactie werd specifiek gezocht op erythrocytenmorfologie en cilinders in de urine. Dit leverde 786 additionele publicaties op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: 1) systematische reviews of vergelijkende studies (origineel onderzoek), 2) pre-analyse of analyse van urinemonsters, en 3) patiënten met hematurie. Geen van deze studies voldeed aan de PICRO bij deze uitgangsvraag (zie exclusietabel).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-01-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Anpalahan, M., Birch, D., & Becker, G. (1994). Chemical preservation of urine sediment for phase-contrast microscopic examination. *Nephron*, 68(2), 180-183.
- Bottini, P. V., Garlipp, C. R., Lauand, J. R., Cioffi, S. L., Afaz, S. H., & Prates, R. L. (2005). Glomerular and non-glomerular haematuria: Preservation of urine sediment. *Laboratory Medicine*, 36(10), 647-649.
- Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). (2009). Document GP16-A3-Urinalysis: Approved Guideline – Third Edition (GP16-A3), vol 29, No 4.
- Ekşioğlu, M. K., Madenci, Ö. Ç., Yücel, N., Elçi, A., Turhan, B., Orhan, G., & Orçun, A. (2016). The effectiveness of BD Vacutainer® Plus Urinalysis Preservative Tubes in preservation of urine for chemical strip analysis and particle counting. *Biochemia medica*, 26(2), 224-232.
- Ercan, M., Akbulut, E. D., Abuşoğlu, S., Yılmaz, F. M., Oğuz, E. F., Topçuoğlu, C.,... & Boğdaycıoğlu, N. (2015). Stability of urine specimens stored with and without preservatives at room temperature and on ice prior to urinalysis. *Clinical biochemistry*, 48(13-14), 919-922.
- Fogazzi, G. B. (2010). *The Urinary Sediment, Third Edition. An integrated view.* Elsevier Srl.
- Georgopoulos, M., Schuster, F. X., Porpaczy, P., & Schramek, P. (1996). Evaluation of asymptomatic microscopic haematuria— influence and clinical relevance of osmolality and pH on urinary erythrocyte morphology. *British journal of urology*, 78(2), 192-196.
- Huussen, J., Koene, R. A. P., & Hilbrands, L. B. (2004). The (fixed) urinary sediment, a simple and useful diagnostic tool in patients with haematuria. *Medicine*, 2(1), 1-6.
- Japanese Association of Medical Technologists (JAMT); Editorial Committee of the Special Issue: Urinary Sediment. (2017). Volume 66 Issue J-STAGE-1 Pages 9-17 (<https://doi.org/10.14932/jamt.17J1-1e>)
- Kouri, T., Fogazzi, G., Gant, V., Hallander, H., Hofmann, W., & Guder, W. G. (ECLM). (2000). European urinalysis guidelines. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 60(sup231), 1-96.
- Kouri, T., Vuotari, L., Pohjavaara, S., & Laippala, P. (2002). Preservation of urine for flow cytometric and visual microscopic testing. *Clinical chemistry*, 48(6), 900-905.
- Komarova, O., van der Meer, W., Levchenko, E., & Monnens, L. (2003). Effective chemical preservation of morphology of urinary erythrocytes. *Pediatric nephrology*, 18(7), 665-666.
- Kouri, T., Malminiemi, O., Penders, J., Pelkonen, V., Vuotari, L., & Delanghe, J. (2008). Limits of preservation of samples for urine strip tests and particle counting. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 46(5), 703-713.
- Luimstra, J. J., Koçer, R. G., & Demir, A. Y. (2020). As time goes by, on that you can rely... preservation of urine samples for morphological analysis of erythrocytes and casts. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 59(5):e201-e204.
- Manoni, F., Valverde, S., Caleffi, A., Alessio, M. G., Silvestri, M. G., De Rosa, R.,... & Gessoni, G. (2008). Stability of common analytes and urine particles stored at room temperature before automated analysis. *RIMeL-IJLaM*, 4, 192-8.
- Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU). (2010). Richtlijn Hematurie.
- Pillsworth Jr, T. J., Haver, V. M., Abrass, C. K., & Delaney, C. J. (1987). Differentiation of renal from non-renal hematuria by microscopic examination of erythrocytes in urine. *Clinical chemistry*, 33(10), 1791-1795.
- Rodríguez Moreno, M. D. R. R., Rodríguez Moreno, I. R., León, M. T. M., Boy, M., & Agnieszka, N. C. (1999). A new chemical preservative that permits analysis of urine sediment for light microscopic examination 12 h after emission. *Nephron*, 82(1), 65-71.
- Roth, S., Renner, E., & Rathert, P. (1991). Microscopic hematuria: advances in identification of glomerular dysmorphic erythrocytes. *The Journal of urology*, 146(3), 680-684.
- Salazar-García, S., Lares-Villaseñor, E., Bárcenas-Morales, A., & Juan, M. V. M. (2020). Impact of chemical preservative in urine

samples. *EJIFCC*, 31(1), 56.

Van der Snoek, B. E., & Koene, R. A. P. (1997). Fixation of urinary sediment. *Lancet*, 350(9082), 933-934.

Veljkovic, K., Rodríguez-Capote, K., Bhayana, V., Pickersgill, R., Beattie, J., Clark, L., & Kavsak, P. A. (2012). Assessment of a four hour delay for urine samples stored without preservatives at room temperature for urinalysis. *Clinical biochemistry*, 45(10-11), 856-858.

Wiwanitkit, V., & Ekawong, P. (2007). Consistency of refrigerated pathological urine sediment. *Renal failure*, 29(2), 247-248.

Vorbewerking van urinemonsters bij hematurie

Uitgangsvraag

Hoe kan, voorafgaand aan manuele microscopie, een urinemonster voor morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in de urine het beste voorbereid worden?

Aanbeveling

Voorafgaand aan manuele microscopie:

- streef naar een uitgangsvolume van 8-15 mL urine.
- centrifugeer urine 5 min bij 400-500 × *g*.

Overwegingen

Het maken van een urinesediment

De wetenschappelijke onderbouwing voor de manier waarop een urinesediment gemaakt moet worden, is minimaal beschreven in de literatuur en onderzochte populaties zijn klein. De gevonden literatuur voldeed niet aan de PICO, maar beschrijft wel een aantal aspecten van het opwerken van urine voor manueel microscopisch onderzoek.

Concentreren

In de bestaande richtlijnen (CLSI, ECLM en JCCLS) wordt voor het manuele microscopische onderzoek van urine gebruik gemaakt van een urinesediment, waarbij de vormelementen in urine worden geconcentreerd door middel van centrifugeren en resuspenden in een kleiner volume. Er is beperkte wetenschappelijke literatuur waarin deze werkwijze is onderzocht.

Iversen (1977) vergelijkt urine, geconcentreerd met behulp van een filtermethode en het klassieke urinesediment voor het aantonen van cilinders bij een beperkt aantal patiënten (n=29 patiënten en 21 gezonde vrijwilligers). Met de filtermethode werd een groter aantal cilinders aangetoond en ook in meer urine samples. Een filter raakt echter makkelijk verstopt bij een urine met een hoge concentratie vormelementen, waardoor juist fout negatieve uitslagen gevonden kunnen worden bij patiënten met bijvoorbeeld glomerulonefritis. De methode is ook erg bewerkelijk om routinematig te gebruiken. Kurup (2012) beschrijft een vergelijking tussen het gebruik van gecentrifugeerde en niet-gecentrifugeerde urine (n=167). Het gebruik van niet-gecentrifugeerde urine heeft als voordeel dat het onderzoek minder bewerkelijk is en een snellere doorlooptijd heeft. In dit semi-kwantitatieve onderzoek werden voor alle vormelementen meer negatieve uitslagen in de niet-gecentrifugeerde urines gevonden dan in de gecentrifugeerde urines. Van de onderzochte urines bevatte één urine korrelcilinders. Deze cilinders werden niet in de niet-gecentrifugeerde urine teruggevonden. Alhoewel niet alle verschillen significant waren, lijkt centrifugeren de kans op het detecteren van vormelementen in urine te vergroten.

Type buis en uitgangsvolume

In de bestaande richtlijnen (CLSI, ECLM en JCCLS) wordt een gestandaardiseerde hoeveelheid urine (8-15 mL) als uitgangsvolume gebruikt voor het maken van een sediment. Het gebruikte volume is (vaak) afhankelijk van het gebruikte type buis.

Kim (2002) beschrijft een speciaal ontworpen buis (YZ buis), waarin het sediment na centrifugeren in een balletje van 0.5 mL terecht komt, dat losgemaakt kan worden van de buis. Deze buis lijkt bruikbaar, maar is niet algemeen beschikbaar.

Topcuoglu (2017) vergelijkt urine afgenomen in vacuümbuizen en standaard buizen (n= 213). Er wordt geen statistisch significant verschil gevonden in de detectie van erythrocyten, leukocyten, epitheelcellen en gist in vacuümbuizen ten opzichte van niet-vacuümbuizen. Alhoewel de verschillen niet significant zijn, lijkt er een negatief effect te zijn op de detectie van kristallen en cilinders. De auteurs beschrijven kapotte cilinders in de urine, als gevolg van beschadiging van fragiele vormelementen door de vacuümkracht. Vacuümbuizen hebben echter een duidelijk voordeel bij het overbrengen van urine vanuit de verzamelcontainer naar een analysebuis wat eventueel door de patiënt zelf uitgevoerd kan worden.

Bunjevac (2018) beschrijft een vergelijking tussen rondbodembuizen en puntbuizen (n=47). Voor erythrocyten, epitheelcellen, hyaliene cilinders, celcilinders en bacteriën werd er geen significant verschil gevonden tussen het gebruik van beide type buizen. Er werden wel significant meer leukocyten gevonden bij het gebruik van rondbodembuizen. Tevens beschrijft Bunjevac (2018) een vergelijking tussen het gebruik van 5 mL en 10 mL urine (n=101). Het getelde aantal erythrocyten, leukocyten, epitheelcellen en cilinders was lager wanneer 5 mL urine werd onderzocht dan wanneer er 10 mL urine werd gebruikt. Een hoger volume vergroot de kans op het aantonen van vormelementen.

Centrifuge protocol

In de huidige CLSI en ECLM richtlijnen wordt gebruikt gemaakt van het centrifugatie-protocol van 5 minuten bij $400 \times g$. De Japanse richtlijn (JCCLS) gebruikt 5 min bij $500 \times g$. Deze protocollen zijn bedoeld om aan de ene kant zoveel mogelijk cellen in de celpellet te verkrijgen, maar om te voorkomen dat cellen en vormelementen kapotgaan of hun morfologie veranderen. In publicaties is vaak niet duidelijk welke instellingen voor de centrifugatie exact gebruikt worden. Er wordt in rpm (revolutions per minute) gesproken, i.p.v. g -kracht of rcf (relative centrifugal force). Ook de tijdsduur wordt niet altijd genoemd.

Chu-Su (2016) beschrijft een vergelijking tussen een protocol van 5 minuten bij $400 \times g$ en 5 minuten bij $500 \times g$ (n=20). De detectiegraad van zowel dysmorphe als isomorfe erythrocyten was significant hoger in urine gecentrifugeerd bij $500 \times g$. Analyse van het supernatant suggereert dat bij beide protocollen cellen in gelijke mate kapotgaan, waarbij de detectiegraad bij $500 \times g$ hoger is. De omvang van deze studie is beperkt. Bunjevac (2018) beschrijft een vergelijking tussen een protocol van 5 minuten bij $400 \times g$ en 10 minuten bij $1358 \times g$ (n=20). Hieruit blijkt dat na 10 minuten bij $1358 \times g$ de aantallen leukocyten, erythrocyten en epitheelcellen per gezichtsveld (gv, HPF, high power field) significant hoger waren dan in een urinesediment dat 5 minuten gecentrifugeerd is bij $400 \times g$. Deze studie is echter erg beperkt in omvang waarbij niet gekeken is naar dysmorphe erythrocyten.

Resuspenderen

In de huidige richtlijnen wordt na centrifugatie van de urine een gestandaardiseerde hoeveelheid supernatant verwijderd. In de literatuur worden zowel afschenken als afzuigen gebruikt. De overgebleven celpellet wordt vervolgens in een kleiner volume opgenomen. Bunjevac (2018) beschrijft in een vergelijking tussen het afschenken van het supernatant en het verwijderen van het supernatant d.m.v. een plastic pipet (n=100). Het aantal leukocyten en epitheelcellen was significant lager per gezichtsveld (gv, HPF, high power field) na het afzuigen van het supernatant m.b.v. niet gestandaardiseerde wegwerp plastic pipetten dan d.m.v. afgieten.

Er was geen verschil te zien voor erythrocyten en totaal aantal hyaliene en niet-hyaliene cilinders. De verklaring van de auteurs is dat het om een niet gestandaardiseerde plastic pipet gaat. Er zijn systemen op de markt om deze handeling gestandaardiseerd uit te kunnen voeren.

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs in de geraadpleegde studies is laag, vanwege het beperkte aantal en opzet. Daarnaast waren de meeste beschreven studies klein in omvang en geen van de studies uit de literatuursearch voldeed aan de PICO.

De uitkomsten zijn in lijn met de aanbevelingen vanuit de internationale richtlijnen.

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

Het gebruik van een vacuümbuis heeft als voordeel dat een patiënt zelf de urine vanuit een verzamelcontainer in de urinebuis kan overbrengen en alleen de buis hoeft in te leveren bij het laboratorium. Verder zijn er geen voor- of nadelen voor de patiënt.

Kosten (middelenbeslag)

De verschillen in kosten en middelen zijn vergelijkbaar tussen de verschillende methoden.

Haalbaarheid en implementatie

De werkgroep verwacht geen belemmerende factoren met betrekking tot het voorbereiden van urinemonsters.

Rationale voor aanbevelingen

Op basis van de beschikbare literatuur is er geen duidelijke aanbeveling te geven over het optimale type buis t.b.v. de morfologische beoordeling van urine bij hematurie. Het gebruik van vacuümbuizen zou kunnen resulteren in beschadiging van (fragiele) vormelementen, maar dit is wetenschappelijk niet voldoende aangetoond. Na validatie/verificatie en met goede onderbouwing zou een bepaald type buis gekozen kunnen worden, met daarbij aandacht voor de mogelijke nadelen van vacuümbuizen.

Het concentreren van vormelementen in urine door middel van centrifugeren en resuspenderen in een kleiner volume heeft een positief effect op de detectiegraad. Daarnaast wordt de kans op het aantonen van vormelementen bij gebruik van een hoger uitgangsvolume groter. Het standaardiseren van deze werkwijze helpt om variatie tussen medewerkers en dus in de uitslagen te verminderen. Hoewel de wetenschappelijke onderbouwing hiervoor beperkt is, wordt deze werkwijze aanbevolen in de internationale richtlijnen.

Onderbouwing

Achtergrond

In de bestaande richtlijnen (CLSI, ECLM en JCCLS) wordt voor manuele microscopie van urine gebruik gemaakt van een urinesediment. Een urinesediment wordt gemaakt door een vast volume urine te centrifugeren en vervolgens te resuspenderen in een kleiner volume. In de literatuur worden verschillende volumina, type buizen, centrifugatie-protocollen, en manieren van resuspenderen gebruikt. Wetenschappelijke onderbouwing voor de verschillende methoden is zeer beperkt. Op basis van de beschikbare literatuur

worden in deze module aanbevelingen gedaan voor de voorbereiding van urinemonsters voor manuele microscopie. Voorbereiding van het preparaat voor microscopische analyse staat beschreven in de module Optimale preparaat.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing. Er is een systematische literatuuranalyse verricht, maar deze heeft geen relevante literatuur opgeleverd die aan de PICO voldeed.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

P: Urinemonsters van patiënten met hematurie;

I: Gecentrifugeerd monster volgens aanbevolen centrifugatie-kracht en tijd;

C: Gecentrifugeerd monster met alternatieve centrifugatie-kracht en tijd;

O: Diagnostische accuratesse, diagnostische waarde van het monster (behoud van vormelementen).

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de diagnostische accuratesse en de diagnostische waarde van het monster beiden voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

Er zijn voor deze richtlijn twee overkoepelende literatuurzoekacties uitgevoerd, die alle relevante modules omvatten. Voor de eerste zoekactie is in de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) op 16 juni 2020 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerde trials, observationele studies en overig onderzoek gepubliceerd sinds 1975. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 3211 treffers op. In de tweede zoekactie werd specifiek gezocht op erythrocytenmorfologie en cilinders in de urine. Dit leverde 786 additionele publicaties op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: 1) systematische reviews of vergelijkende studies (origineel onderzoek), 2) pre-analyse of analyse van urinemonsters, en 3) patiënten met hematurie. Geen van deze studies voldeed aan de PICO bij deze uitgangsvraag (zie exclusietabel).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-01-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Bunjevac, A., Nikolac Gabaj, N., Miler, M., & Horvat, A. (2018). Preanalytics of urine sediment examination: effect of relative centrifugal force, tube type, volume of sample and supernatant removal. *Biochemia medica*, 28(1), 84-93.

- Chu-Su, Y., Shukuya, K., Yokoyama, T., Lin, W. C., Chiang, C. K., & Lin, C. W. (2017). Enhancing the detection of dysmorphic red blood cells and renal tubular epithelial cells with a modified urinalysis protocol. Scientific reports, 7(1), 1-10.
- Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). (2009). Document GP16-A3-Urinalysis: Approved Guideline – Third Edition (GP16-A3), vol 29, No 4.
- Fogazzi, G. B. (2010). The Urinary Sediment, Third Edition. An integrated view. Elsevier Srl.
- Horie, S., Ito, S., Okada, H., Kikuchi, H., Narita, I., Nishiyama, T.,... & Muto, S. (JCCLS). (2014). Japanese guidelines of the management of hematuria 2013. Clinical and experimental nephrology, 18(5), 679-689.
- Iversen, B. M., Andersen, K. J., Willassen, Y., & Ofstad, J. (1977). Membrane filtration in microscopical examination of urinary sediment. Acta Medica Scandinavica, 201(1-6), 453-456.
- Kim, Y., Jin, D. C., Lee, E. J., Lee, D. H., Chung, H. H., Kim, M.,... & Pai, S. H. (2002). Annals of Clinical & Laboratory Science, 32(1), 55-60.
- Kouri, T., Fogazzi, G., Gant, V., Hallander, H., Hofmann, W., & Guder, W. G. (ECLM). (2000). European urinalysis guidelines. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 60(sup231), 1-96.
- Kurup, R., & Leich, M. (2012). Comparison of urine analysis using manual and sedimentation methods. West indian medical journal, 61(3).
- Topcuoglu, C., Sezer, S., Kosem, A., Ercan, M., & Turhan, T. (2017). Comparison of vacuum and non-vacuum urine tubes for urinary sediment analysis. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 77(8), 592-594.

Optimale analysetechniek bij hematurie

Uitgangsvraag

Met welke techniek kan morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in de urine het beste uitgevoerd worden?

Aanbeveling

Maak gebruik van manuele microscopie voor de morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in de urine.

Overwegingen

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

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft, namelijk patiënten met hematurie.

Licht- en fasecontrast microscopie

De microscopische analyse van het urinesediment wordt van oudsher beschouwd als de gouden standaard voor de beoordeling van dysmorphe erythrocyten en erythrocytencilinders voor de diagnostische ondersteuning bij het opsporen van de oorzaak van hematurie. De beoordeling is afhankelijk van de bekwaamheid van de uitvoerder, hetgeen kan leiden tot inter-observer verschillen. Op basis van gerapporteerde sensitiviteit en specificiteit is er geen duidelijke voorkeur voor lichtmicroscopie of fasecontrastmicroscopie voor deze bepaling. De sensitiviteit van conventionele lichtmicroscopie varieert van 18,2% (specificiteit 100%) tot 100% (specificiteit 0; 17,6; 35,3; 52,9; 82,4; 94,1; 100%), en de specificiteit van 0% (sensitiviteit 100%) tot 100% (sensitiviteit 8,7; 53,8; 87,5; 90; 92; 94,8; 95,8; 100%); voor fasecontrastmicroscopie varieert de sensitiviteit van 3,6% (specificiteit 96,4%) tot 100% (specificiteit 85; 87,5; 94; 100%), en specificiteit van 17,9% (sensitiviteit 92,9%) tot 100% (sensitiviteit 25, 48,5; 61,1; 65,2; 68,5; 72,2; 80; 87,0; 87,7; 94,8; 95; 100%). Hierbij dient opgemerkt te worden dat de verschillende studies diverse (en sterk uiteenlopende) afkapwaarden hanteren voor de aanwezigheid van dysmorphe erythrocyten, hetgeen een vergelijking moeilijk maakt. De diagnostische accuratesse van microscopie voor de beoordeling van dysmorphe erythrocyten is onduidelijk. De meest gebruikte afkapwaarden voor glomerulaire hematurie liggen tussen de 20-40% dRBC, waarbij de sensitiviteit en specificiteit van lichtmicroscopie en fasecontrastmicroscopie > 80% zijn. Lagere afkapwaarden resulteren in een hogere sensitiviteit en een lagere specificiteit.

Uit de literatuursearch komt voor de analyse van hematurie in urinemonsters geen significant verschil naar voren tussen lichtmicroscopie of fasecontrastmicroscopie. Deze conclusie is in enige mate verrassend, omdat verschillende artikelen en monografieën gepubliceerd sinds het begin van de jaren 1950, voordelen hebben aangetoond van fasecontrastmicroscopie boven lichtmicroscopie (Fogazzi, 2018). Voor de manueel microscopische urinesedimentanalyse beveelt de Europese richtlijn (EUG, 2000) het gebruik van fasecontrastmicroscopie aan, terwijl de CLSI richtlijn (CLSI, 2009) lichtmicroscopie in het algemeen voldoende vindt, maar de meerwaarde van fasecontrastmicroscopie herkent. Deeltjes met lage refractieve index, zoals (hyaliene)cilinders en ghost erythrocyten, kunnen slechter met lichtmicroscopie worden gevisualiseerd in vergelijking met fasecontrastmicroscopie, hetgeen zou kunnen leiden tot een onderschatting van de hematurie. Met fasecontrastmicroscopie is een betere visualisatie van morfologische details mogelijk, met

name dysmorfe erythrocyten, renale tubulaire epitheelcellen, atypische urotheelcellen en celcilinders. Laboratoria zijn zich waarschijnlijk nog niet bewust van de voordelen van de (veel duurdere) fasecontrastmicroscopie, wat zou kunnen verklaren dat de lichtmicroscopie nog steeds veel gebruikt wordt.

Geautomatiseerde sediment analyses

Er zijn diverse geautomatiseerde sediment analyzers beschikbaar gebaseerd op verschillende technieken, zoals digitale microscopie of flowcytometrie, voor de detectie van cellen, bacteriën en overige vormelementen in de urine.

Een beperkt aantal studies heeft het gebruik van geautomatiseerde sediment analyzers specifiek voor de detectie van dysmorfe erythrocyten onderzocht; erythrocytencilinders werden in deze onderzoeken niet specifiek benoemd. De sensitiviteit varieert van 23,4% (specificiteit 92,9%) tot 100% (specificiteit 92,7; 95,7; 97,4; 100%), en specificiteit van 27% (sensitiviteit 73%) tot 100% (sensitiviteit 58,8; 64,5; 100%). Hierbij dient opgemerkt te worden dat ook hier de verschillende studies diverse sterk uiteenlopende afkapwaarden hanteren voor de aanwezigheid van dysmorfe erythrocyten. Daarnaast maken de analyzers gebruik van verschillende technieken (flow cytometrie en Coulter telling), hetgeen een directe vergelijking moeilijk maakt. De gerapporteerde sensitiviteit en specificiteit liggen in dezelfde range als die van lichtmicroscopie en fasecontrastmicroscopie. Detectie van erythrocytencilinders is hierin niet meegenomen.

Buiten de bovenstaande literatuuranalyse zijn nog 34 additionele artikelen geanalyseerd waarin in totaal 8 verschillende types analyzers beschreven worden in vergelijking met manuele microscopie voor de beoordeling van een routine urinesediment. Algemeen geldt dat de kwantitatieve bepalingen door geautomatiseerde sediment analyzers, zoals aantal erythrocyten, leukocyten, epitheelcellen en bacteriën, goed correleren met microscopische analyses. Voor de detectie en (kwantitatieve) meting van erythrocyten ligt de gerapporteerde sensitiviteit tussen de 70 en 98% en de specificiteit tussen de 76 en 99%, waarbij de gevonden correlaties met manuele microscopie variëren van redelijk tot zeer goed. Er is geen specifieke analyzer of techniek die evident buiten 'het gemiddelde' valt. Voor de detectie en (kwantitatieve) analyse van cilinders (met name celcilinders), ligt de gerapporteerde sensitiviteit tussen de 39 en 91% de specificiteit tussen de 73 en 99%; hierbij dient vermeld te worden dat dit vaak de uitslagen betreft ná on-screen beoordeling en eventuele herclassificatie van digitale beelden door een analist. De gevonden correlaties met manuele microscopie zijn over het algemeen slecht tot matig, met een enkele uitschieter tot goed. Slechts een tweetal artikelen beschrijft specifiek de (morfologische) beoordeling van dysmorfe erythrocyten met behulp van digitale microscopie. Hierin lijkt de beoordeling en classificatie van dysmorfe erythrocyten mogelijk, maar de resolutie van de digitale beelden is niet altijd voldoende. Gebaseerd op eigen ervaringen is de werkgroep van mening dat dysmorfe erythrocyten mogelijk met digitale microscopie beoordeeld kunnen worden, maar dat dit sterk afhankelijk is van de ervaring van de uitvoerend analist en de beschikbare resolutie van de beelden.

De verwachting is dat in de toekomst verdere ontwikkeling van de geautomatiseerde urine apparatuur en met name beeldherkenningssoftware zal leiden tot betere performance voor de detectie van dysmorfe erythrocyten en pathologische cilinders. Samenvattend, op dit moment concludeert het merendeel van de literatuur dat geautomatiseerde sedimentanalyzers geschikt zijn voor gebruik in de routine diagnostiek wat betreft telling van erythrocyten en leukocyten, maar dat voor monsters met de specifieke vraagstelling naar de oorzaak van hematurie, manuele microscopie superieur blijft voor de morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders.

Aanvullende argumenten

De manuele microscopische beoordeling van urinesedimenten is een arbeidsintensief proces. Geautomatiseerde sedimentanalyses zijn minder arbeidsintensief en zorgen in het algemeen voor een kortere doorlooptijd en goede reproduceerbaarheid. Indien gebruik gemaakt wordt van een geautomatiseerd systeem kan bij een dergelijke specifieke vraagstelling nog altijd teruggevallen worden op een manuele beoordeling. Daarentegen is een van de voordelen van manuele (fasecontrast- of licht-) microscopie de optie om met gepolariseerd licht te beoordelen, zoals voor herkennen van vetcellen, vetcilinders of kristallen.

Kwaliteit van het bewijs

Vanwege de heterogeniteit tussen studies, het niet direct met elkaar vergelijken van verschillende analysemethoden en het risico op bias door inclusie van case-control studies is de bewijskracht zeer laag. Er geen eenduidigheid wat betreft afkapwaarden voor een glomerulaire- of niet-glomerulaire oorzaak van hematurie, waardoor de vergelijking van de diagnostische accuratesse weinig betrouwbaar is.

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

Betrouwbare diagnostiek is voor de patiënt belangrijk. De methode die op het laboratorium gebruikt wordt voor de analyse van een urinemonster heeft geen specifieke voor- of nadelen voor de patiënt.

Kosten (middelenbeslag)

Een geautomatiseerde sediment analyzer brengt grotere investeringskosten met zich mee in vergelijking met manuele microscopie. Daar staat tegenover dat met een automatische analyzer handmatige arbeidstijd bespaard kan worden, hetgeen een kostenbesparing betekent. Een fasecontrastmicroscopie is duurder dan een lichtmicroscopie.

Haalbaarheid en implementatie

Geautomatiseerde analyse van routine urinesedimenten en daarnaast manuele microscopische beoordeling van pathologische monsters zal in de meeste Nederlandse laboratoria haalbaar zijn. Vaak beschikken laboratoria over een automatische urine sediment analyzer en een manuele (licht)microscopie. Een fasecontrastmicroscopie zal in de meeste laboratoria aanwezig zijn. Tenslotte, niet in alle laboratoria komen aanvragen voor de beoordeling van dysmorfe erythrocyten frequent voor, met als gevolg dat er in die betreffende laboratoria minder expertise aanwezig is. Dit bemoeilijkt ook het bekwaam houden van analisten/laboratoriumspecialisten.

Rationale voor de aanbeveling

Uit de beschikbare literatuur komt voor de diagnostische waarde geen significant verschil naar voren tussen lichtmicroscopie of fasecontrastmicroscopie voor de analyse van hematurie in urinemonsters. Fasecontrastmicroscopie biedt mogelijk betere visualisatie van morfologische details, hetgeen de beoordeling van erythrocyten makkelijker kan maken. De werkgroep is van mening dat zowel licht- als fasecontrastmicroscopie geschikt is voor een betrouwbare beoordeling van dysmorfe erythrocyten en (cel)cilinders, waarbij het van belang is dat die methode gebruikt wordt waarin de uitvoerder ook getraind is. Geautomatiseerde sedimentanalyzers kunnen aantrekkelijk zijn in verband met een goede reproduceerbaarheid en vermindering van handmatige handelingen en tijd, en worden in de routine diagnostiek al veelvuldig gebruikt voor telling van erythrocyten en leukocyten. Er is echter slechts zeer

beperkte literatuur beschikbaar over het presteren van deze apparatuur met betrekking tot specifiek de detectie en beoordeling van erythrocytenmorfologie en (pathologische) cilindres in de urine. Gerapporteerde sensitiviteit en specificiteit voor de detectie van dysmorphe erythrocyten liggen in de dezelfde orde van grootte als die van de manuele microscopische technieken. Echter, de variatie is groot en goede vergelijking is moeilijk, omdat er verschillende afkapwaarden gehanteerd worden, detectie van erythrocytencilinders niet altijd is meegenomen, en er diverse meetmethoden gebruikt worden door de verschillende types apparatuur. In een groot deel van de conclusies wordt benoemd dat voor pathologische monsters manuele microscopische analyse noodzakelijk blijft, hetgeen door de werkgroep wordt onderschreven.

Onderbouwing

Achtergrond

De manuele microscopische analyse van het urinesediment wordt van oudsher beschouwd als de gouden standaard voor de beoordeling van eventueel aanwezige dysmorphe erythrocyten en erythrocytencilinders, waarmee het opsporen van de oorzaak van hematurie wordt ondersteund. Tegenwoordig zijn er ook automatische urinesediment analyzers beschikbaar voor routine urineonderzoek. In deze module wordt beschreven welke analysetechniek geschikt is voor de morfologische beoordeling van urine bij hematurie.

Conclusies

<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is onzeker of de diagnostische accuratesse van fasecontrastmicroscopie hoger is ten opzichte van lichtmicroscopie voor de beoordeling van dysmorphe erythrocyten en (cel)cilinders in de urine.</p> <p><i>Bronnen: (Abolfathi, 2007; Barros Silva, 2010; Martinez, 2014; Rodgers, 2006)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is onzeker of de diagnostische accuratesse van automatische sedimentanalyzers hoger is ten opzichte van lichtmicroscopie voor de beoordeling van dysmorphe erythrocyten en cel(cilinders).</p> <p><i>Bronnen: (Rodgers, 2006; Kim, 2019; Scharnhorst, 2006)</i></p>
<p>Geen GRADE</p>	<p>Er is geen literatuur gevonden die het gemak van beoordeling van erythrocytenmorfologie met lichtmicroscopie ten opzichte van fasecontrastmicroscopie of automatische sedimentanalyse beschrijft.</p>

Samenvatting literatuur

Description of studies

The basis of this literature review is a systematic review (SR) by Rodgers (2006), which includes a chapter with 48 studies that addressed methods to localize the source of urinary bleeding (renal, i.e. glomerular hematuria; or lower urinary tract, i.e. non-glomerular hematuria). Of those studies described by Rodgers (2006), 41 meet the criteria of our PICO's and are included in this guideline (see table Summary of literature in Supplement).

The final search of this SR was conducted in August 2004, and hence six additional relevant studies published after 2004 are included separately. The total of 47 included studies evaluated the diagnostic accuracy of three main methods as described below.

Conventional light microscopy/brightfield microscopy

In the SR, Rodgers (2006) included 13 studies on the diagnostic accuracy of conventional light microscopy to differentiate between glomerular and non-glomerular hematuria. A few of these described index tests did not match ours and were hence excluded from this guideline. The remaining eight, plus an additional four studies published after 2004, are included here (Abolfathi, 2007; Barros Silva, 2010; Costa, 1996; Fünfstück, 1989; Janssens, 1992; Martinez, 2014; Nagy, 1985; Ohsaki, 2013; Rath, 1991; Saito, 1999; Singbal, 1996; Uhl, 1995). Of these 12 studies, 8 were case-control studies (using a previously established diagnosis as the reference standard) and the remainder used final diagnosis as the reference standard (Costa, 1996; Fukuzaki, 1996; Ohsaki, 2013; Singbal, 1996). The four more recent studies included 407 participants; 6 studies described by Rodgers (2006) included a total of 794 participants and two studies had an unknown number of participants (Saito, 1999; Uhl, 1995).

Phase-contrast microscopy

The diagnostic accuracy of phase-contrast microscopy to localize the source of hematuria was described in a total of 27 studies (22 described in Rodgers, 2006; Abolfathi, 2007; Ahmad, 1993; Andreev, 1995; Barros Silva, 2010; Birch, 1983; Catalá López, 2002; Chu, 1990; de Kermerchou, 1993; de Metz, 1991; De Santo, 1987; Fairley, 1982; Fassett, 1982; Fukuzaki, 1996; Gamé, 2003; Gerc, 1997; Goncalves, 1986; Kim, 2019; Köhler, 1991; Martinez, 2014; Mohammad, 1993; Naicker, 1992; Obroniecka, 1998; Roth, 1991; Scharnhorst, 2006; Singbal, 1996; Wankowicz, 1991; Wann, 1986). Eleven of these studies used a diagnostic case-control design (Abolfathi, 2007; Andreev, 1995; Catalá López, 2002; Chu, 1990; de Kermerchou, 1993; Kim, 2019; de Metz, 1991; Gerc, 1997; Martinez, 2014; Naicker, 1992; Roth, 1991) and 14 used the final diagnosis as the reference standard (Ahmad, 1993; Barros Silva, 2010; Birch, 1983; De Santo, 1987; Fairley, 1982; Fassett, 1982; Fukuzaki, 1996; Gamé, 2003; Goncalves, 1986; Mohammad, 1993; Obroniecka, 1998; Scharnhorst, 2006; Singbal, 1996; Wann, 1986). One study reported two data sets, one using the case-control design and one using final diagnosis as the reference standard (Wankowicz, 1991). The cumulative number of participants in 18 studies described by Rodgers (2006) is 2207; four studies had an unknown number of participants (Andreev, 1995; Chu, 1990; Goncalves, 1986; Wann, 1986). Abolfathi (2007), Barros Silva (2010), Kim (2019), Martinez (2014) and Scharnhorst (2006) describe another 550 participants.

Automated analysis

A total of 16 studies that evaluated automated analyzers to differentiate between glomerular and non-glomerular origin of bleeding are included here: 14 described in Rodgers, 2006; Apeland, 2001; Apeland, 1995; Banks, 1989; de Caestecker, 1992; Docci, 1990; Docci, 1988; Gamé, 2003; Hyodo, 1997; Hyodo, 1999; Jean, 1993; Kore, 1999; Naicker, 1992; Sayer, 1990; Shichiri, 1988 (1571 participants total); Kim, 2019, (103 participants) and Scharnhorst, 2006 (92 participants). Eight of these studies used a diagnostic case-control design (Apeland, 2001; de Caestecker, 1992; Hyodo, 1997; Hyodo, 1999; Jean, 1993; Naicker, 1992; Sayer, 1990) and eight used the final diagnosis as the reference standard (Apeland, 1995; Banks, 1989; Docci, 1990; Docci, 1988; Gamé, 2003; Kore, 1999; Scharnhorst, 2006; Shichiri, 1988).

Results

Conventional light microscopy/brightfield microscopy

The index test thresholds above which glomerular hematuria was diagnosed varied from 1 to 90% dysmorphic erythrocytes (dRBC). Most of the included studies report single cut-off values for glomerular bleeding (table Summary of literature in Supplement, Single threshold), whereas three others reported cut-offs for both glomerular and non-glomerular bleeding (table Summary of literature in Supplement, Dual threshold). Non-glomerular bleeding was defined as $\geq 80\%$ isomorphic erythrocytes in two of the dual threshold studies, with a sensitivity and specificity of 92 and 100% (Fünfstück, 1989); and of 90.9 and 86% (Rath, 1991). The third study reported a sensitivity of 100% and specificity of 95.8%, but did not mention which cut-off was used (Nagy, 1985).

In general, a low dRBC cut-off value for glomerular bleeding has a high sensitivity and low specificity (up to 100% and 0%, respectively, with 1% dRBC cut-off; Costa, 1996; Janssens, 1992; Saito, 1999). On the contrary, high cut-off values demonstrated low sensitivity and high specificity for the diagnosis of glomerular bleeding, e.g. 18.2% and 100%, respectively, at a 90% dRBC cut-off (Costa, 1996). Two studies differentiated between total dysmorphic erythrocytes, doughnut/target cells and acanthocytes (Martinez, 2014; Ohsaki, 2013); reaching high sensitivity and specificity with cut-offs of $\geq 22\%$ total dRBC (sensitivity 78-90% and specificity 84-85%); $\geq 6\%$ acanthocytes (sensitivity 85% and specificity 82-84%) or $\geq 17\%$ doughnut cells (sensitivity 70-90% and specificity 85-87%) (Martinez, 2014). Ohsaki (2013) reported sensitivities of 100% ($>1\%$ doughnut/target cells) and 87.5% ($>1\%$ acanthocytes), with corresponding specificities of 100%.

Phase-contrast microscopy

Of the 27 studies that use phase-contrast microscopy as the index test, 16 used a single threshold for glomerular bleeding, and the other 11 report separate thresholds for glomerular and non-glomerular bleeding. Some of the (mostly older) studies do not mention specific cut-offs (Ahmad, 1993; Birch, 1983; Fairley, 1982; Gamé, 2003) or an impractical cut-off (dRBC per mm^3 of urine; de Kermermchou, 1993). Cut-offs are comparable with those reported in the light-microscopy studies and range from $>6.7\%$ to $>80\%$ dRBCs. Similar to analysis using light microscopy, sensitivities are high with low cut-off values (and low specificities) and specificities are high with high cut-off values (and correspondingly low sensitivities). Those cut-offs most applied range between 20-40% dRBCs, with sensitivities and corresponding specificities above 80%.

Compared to light microscopy, more studies that use phase contrast microscopy to morphologically assess dysmorphic erythrocytes report cut-offs for acanthocytes and/or doughnut cells. Catalá López (2002) reports a sensitivity of 68.5% with a specificity of 100% with a cut-off of $\geq 35\%$ dRBC, and a sensitivity of 87.7% (specificity 100%) with $\geq 5\%$ acanthocytes. Köhler (1991) reports a slightly lower sensitivity (52.4%) with $\geq 5\%$ acanthocytes, whereas Martinez (2014) uses a cut-off of $\geq 7\%$ to reach sensitivities of 92-96% with specificities of 85-87%. In this same study, applying a cut-off of $\geq 27\%$ doughnut cells yields a sensitivity/specificity combination of 70-74/74-84%. One study specifically mentions presence of one or more erythrocyte- or cell-containing casts diagnostic for glomerular bleeding (Scharnhorst, 2006).

Automated analysis

As with light microscopy and phase contrast microscopy, definitions of a positive index test varied widely across the included studies. The cut-off measures used in the automated analysis studies were based on the principle of volumetric analysis of RBC volume, for example, RBC size (Apeland, 1995; Banks, 1989; de

Caestecker, 1992; Docci, 1990; Docci, 1988; Jean, 1993; Kore, 1999), RBC density (Apeland, 1995), shape of cell volume distributions (Gamé, 2003; Naicker, 1992; Sayer, 1990; Scharnhorst, 2006; Schichiri, 1988) or the percentage of cells above/below set thresholds (Apeland, 2001; Hyodo, 1997; Hyodo, 1999; Kim, 2019). The difference in measures between the studies makes it difficult to observe any consistent pattern of results across studies. Eight of the fifteen studies used a Coulter Counter to analyze RBC (Banks, 1989; de Caestecker, 1992; Docci, 1990; Docci, 1988; Jean, 1993; Naicker, 1992; Sayer, 1990; Shichiri, 1988); the remainder used flow cytometry.

Studies that used a Coulter Counter reported sensitivities of 58.8 to 100% and specificities of 85.7 to 100% for diagnosis of glomerular bleeding. Two of these are dual threshold studies that report sensitivities of 20.3% (Shichiri, 1988) and 70.7% (de Caestecker, 1992) and specificities of 100% (de Caestecker, 1992; Schichiri, 1988) to predict non-glomerular bleeding.

The sensitivities of diagnosing glomerular bleeding using flow cytometry-based automated analyzers ranged from 23.4% (specificity 92.9% (Kim, 2019)) to 100% (specificity 92.7 (Hyodo, 1999) and 95.7% (Hyodo, 1997)) and specificities of 27% (sensitivity 73%; Scharnhorst, 2006)) to 95.9% (sensitivity 90%; Kore, 1999).

Direct comparison between methods

Three studies directly compared a flow cytometry-based autoanalyser with phase-contrast microscopy (Gamé, 2003; Kim, 2019; Scharnhorst, 2006). No cut-off values were reported by Gamé, but sensitivity was lower with phase-contrast microscopy (62.5%, with a specificity of 83.3%) than with automated analysis (87.5% with a specificity of 58.3%), which in turn demonstrated lower specificity. Kim, 2019, compared three cut-offs for small RBC (<70 forward scatter intensity) to phase-contrast microscopy. In this study, small RBCs showed a diagnostic power (sensitivity 70.2%; specificity 76.8%) similar to that of phase-contrast microscopy (sensitivity 74.5%; specificity 73.2%) at a cut-off of >40.5% small RBC, compared to >6.7% dRBC. Scharnhorst (2006) classified samples with $\geq 70\%$ microcytic RBC as glomerular and those with $\geq 70\%$ normal RBC as non-glomerular when analyzed by flow cytometry. Cut-offs for phase contrast microscopy were presence of ≥ 1 cellular casts (glomerular) or absence of casts and <30% dRBC (non-glomerular). Sensitivities for diagnosis of glomerular hematuria were 81% for phase contrast microscopy (specificity 19%) and 73% for automated analysis (specificity 27%). The sensitivity for diagnosis of non-glomerular bleeding using phase contrast microscopy was 35% (specificity 64%); in comparison to 27.8% (specificity 72.2%) using flow cytometry. This demonstrates a low specificity for predicting glomerular bleeding using both methods, and a low sensitivity for predicting non-glomerular bleeding.

Naicker (1992) reported a sensitivity and specificity of 95 and 94.4%, respectively, using a Coulter Counter looking at urinary RBC size distribution curve that peaked at a volume less than that of the peripheral RBCs (Naicker, 1992). A mixed pattern was recorded if distinct glomerular and non-glomerular populations were present and the glomerular portion was >2% of the total. Compared to phase-contrast microscopy with a cut-off of >50% dRBC (sensitivity 65% and specificity 33%), their reported diagnostic accuracy of the Coulter Counter is markedly higher.

Brightfield- and phase-contrast microscopy were directly compared in a number of studies (Abolfathi, 2007; Barros Silva, 2010; Martinez, 2014; Singbal, 1996). In all four studies, sensitivities and specificities ranged between 79-96% and 93-100%, depending on the chosen cut-offs. The diagnostic accuracy did not differ by much between the two microscopic methods, with a slight advantage of phase-contrast microscopy (Abolfathi, 2007; Barros Silva, 2010).

Quality of evidence

Rodgers (2006) describes that the 48 included studies (of which 41 are included here) met between two and 13 of the 14 QUADAS validity criteria, with the median number of criteria met being seven. In the majority of studies (43/48), partial verification could be seen to be avoided (it was reported that all participants received verification using the reference standard). Most studies also provided descriptions of how the index test was conducted (41/48), stated that the same reference standard was used regardless of the index test result (39/48) and explained withdrawals from the study (39/48). However, only one study reported attempts to avoid clinical review bias, and very few described the execution of the reference standard (8/48) or gave any indication of the time elapsed between the index test and reference standard (6/48).

To investigate possible explanations for the observed heterogeneity, a regression analysis was performed (Rodgers, 2006), which included variables for methodological quality in the form of QUADAS items. In the thirteen studies on light microscopy (of which eight are included here), the model demonstrated a significant relationship between description of the reference standard and diagnostic odds ratio (DOR) ($p=0.10$). This means that the diagnostic efficiency was higher in studies that provided details of the reference standard. No significant variables were found for studies on phase-contrast microscopy or automated analysis ($p=0.10$). Rodgers (2006) applied pooled likelihood ratios (LR) to describe the included studies, but remarked that these values should be interpreted with extreme caution because the studies are clinically and statistically heterogeneous. Part of this heterogeneity is due to the discrepancy in cut-off values, hampering direct comparison between studies.

When applying GRADE methodology, the initial grade of diagnostic studies starts high. Certainty is rated down because of inconsistency (heterogeneity between studies, 1 point), indirectness (most studies do not directly compare the different types of microscopy, 1 point) and risk of bias due to inclusion of case-control studies (i.e. inflation of results; 1 point), resulting in a very low GRADE of evidence.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

- P:** Urinemonsters van patiënten met hematurie;
- I:** Fasecontrastmicroscopie, automatische urinesediment analyzers;
- C:** Lichtmicroscopie;
- R:** Nierbiopt, klinische diagnose;
- O:** Diagnostische accuratesse, gemak van beoordeling.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte diagnostische accuratesse een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat. Gemak van beoordeling wordt voor de besluitvorming beschouwd als belangrijke uitkomstmaat.

Zoeken en selecteren (methode)

Er zijn voor deze richtlijn twee overkoepelende literatuurzoekacties uitgevoerd, die alle relevante modules omvatten. Voor de eerste zoekactie is in de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) op 16 juni 2020 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerde trials,

observationele studies en overig onderzoek gepubliceerd sinds 1975. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 3211 treffers op. In de tweede zoekactie werd specifiek gezocht op erythrocytenmorfologie en cilinders in de urine. Dit leverde 786 additionele publicaties op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: 1) systematische reviews of vergelijkende studies (origineel onderzoek), 2) pre-analyse of analyse van urinemonsters, en 3) patiënten met hematurie. Voor studies met betrekking tot analyse van urinemonsters werden artikelen gepubliceerd voor 2004 geëxcludeerd wegens inclusie van een systematische review over dit onderwerp. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 277 artikelen voorgeselecteerd, waarvan 41 artikelen werden geëxcludeerd omdat dit een abstract bleek, er geen volledige tekst kon worden gevonden, of in een andere taal dan Nederlands of Engels was geschreven. Na raadpleging van de volledige tekst en toetsing aan de PIC(R)O's, werden 230 studies geëxcludeerd en zes studies definitief geselecteerd (zie exclusietabel).

Resultaten

In de literatuuranalyse zijn zes artikelen opgenomen, waarvan drie cohort studies, twee case control studies en één systematische review. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-01-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Ahmad, G., Segasothy, M., & Morad, Z. (1993). Urinary erythrocyte morphology as a diagnostic aid in haematuria. *Singapore medical journal*, 34, 486-486.
- Ahmed, A. I., Baz, H., & Lotfy, S. (2016). Urinalysis: The Automated Versus Manual Techniques; Is It Time To Change?. *Clinical laboratory*, 62(1-2), 49-56.
- Akin, O. K., Serdar, M. A., Cizmeci, Z., Genc, O., & Aydin, S. (2009). Comparison of LabUMat-with-UriSed and iQ200 fully automatic urine sediment analysers with manual urine analysis. *Biotechnology and applied biochemistry*, 53(Pt 2), 139-144.
- Altekin, E., Kadiçesme, O., Akan, P., Kume, T., Vupa, O., Ergor, G., & Abacioglu, H. (2010). New generation IQ-200 automated urine microscopy analyzer compared with KOVA cell chamber. *Journal of clinical laboratory analysis*, 24(2), 67-71.
- Alves, L., Ballester, F., Camps, J., & Joven, J. (2005). Preliminary evaluation of the Iris IQ™ 200 automated urine analyser. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 43(9), 967-970.
- Andreev, E., Bunkova, M., Stojanova, M., & Andreeva, M. (1995). Auswahl von Kriterien und von Diskriminationswerten bei der Untersuchung. *Nieren-und Hochdruckkrankheiten*, 24, 549-553.
- Apeland, T., Mestad, O., & Hetland, Ø. (2001). Assessment of haematuria: automated urine flowmetry vs microscopy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 16(8), 1615-1619.
- Apeland, T. (1995). Flow cytometry of urinary erythrocytes for evaluating the source of haematuria. *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 29(1), 33-37.
- Bakan, E., Ozturk, N., Kilic Baygutalp, N., Polat, E., Akpinar, K., Dorman, E.,... & Bakan, N. (2016). Comparison of Cobas 6500 and Iris IQ200 fully-automated urine analyzers to manual urine microscopy. *Biochemia medica*, 26(3), 365-375.
- Banks, R. A., REYNOLDS, S., & Hanbury, D. (1989). Identification of the source of haematuria by automated measurement of

red cell volume. *British journal of urology*, 64(1), 45-48.

Bartosova, K., Kubicek, Z., Franekova, J., Louzensky, G., Lavrikova, P., & Jabor, A. (2016). Analysis of Four Automated Urinalysis Systems Compared to Reference Methods. *Clinical laboratory*, 62(11), 2115-2123.

Beňovská, M., Wiewiorka, O., & Pinkavová, J. (2018). Evaluation of FUS-2000 urine analyzer: analytical properties and particle recognition. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 78(1-2), 143-148.

Birch, D. F., Fairley, K. F., Whitworth, J. A., Forbes, I., Fairley, J. K., Cheshire, G. R., & Ryan, G. B. (1983). Urinary erythrocyte morphology in the diagnosis of glomerular hematuria. *Clinical nephrology*, 20(2), 78-84.

Bogaert, L., Peeters, B., & Billen, J. (2017). Evaluation of a new automated microscopy urine sediment analyser - sediMAX conTRUST®. *Acta clinica Belgica*, 72(2), 91-94.

Bottini, P. V., Martinez, M. H., & Garlipp, C. R. (2014). Urinalysis: comparison between microscopic analysis and a new automated microscopy image-based urine sediment instrument. *Clinical laboratory*, 60(4), 693-697.

Boven, L. A., Kemperman, H., & Demir, A. (2012). A comparative analysis of the Iris iQ200 with manual microscopy as a diagnostic tool for dysmorphic erythrocytes in urine. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 50(4), 751-753.

van den Broek, D., Keularts, I. M., Wielders, J. P., & Kraaijenhagen, R. J. (2008). Benefits of the iQ200 automated urine microscopy analyser in routine urinalysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 46(11), 1635-1640.

De Caestecker, M. P., & Ballardie, F. W. (1992). Volumetric analysis of urinary erythrocytes: a standardized methodology to localize the source of haematuria. *American journal of nephrology*, 12(1-2), 41-48.

Catalá López, J. L., Fabregas Brouard, M. (2002). Acanthocyturia is more efficient in to differentiate glomerular from non-glomerular hematuria than dysmorphic erythrocytes. *Archivos Espanoles de Urologia*, 55(2), 164-166.

Chien, T. I., Kao, J. T., Liu, H. L., Lin, P. C., Hong, J. S., Hsieh, H. P., & Chien, M. J. (2007). Urine sediment examination: a comparison of automated urinalysis systems and manual microscopy. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 384(1-2), 28-34.

Cho, J., Oh, K. J., Jeon, B. C., Lee, S. G., & Kim, J. H. (2019). Comparison of five automated urine sediment analyzers with manual microscopy for accurate identification of urine sediment. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 57(11), 1744-1753.

Chu, Y. D., Kitamoto, Y., Tomita, M., Nakayama, M., & Sato, T. (1990). Differentiation of hematuria by differential interference microscopy with a simple criterion. *Kumamoto Med J*, 42, 63-71.

Chu-Su, Y., Shukuya, K., Yokoyama, T., Lin, W. C., Chiang, C. K., & Lin, C. W. (2017). Enhancing the Detection of Dysmorphic Red Blood Cells and Renal Tubular Epithelial Cells with a Modified Urinalysis Protocol. *Scientific reports*, 7, 40521.

Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). (2009). Document GP16-A3-Urinalysis: Approved Guideline – Third Edition (GP16-A3), vol 29, No 4.

Cobbaert, C. M., Arslan, F., Caballé Martín, I., Serra, A. A., Picó-Plana, E., Sánchez-Margalet, V., Carmona-Fernández, A., Burden, J., Ziegler, A., & Bechel, W. (2019). Automated urinalysis combining physicochemical analysis, on-board centrifugation, and digital imaging in one system: A multicenter performance evaluation of the cobas 6500 urine work area. *Practical laboratory medicine*, 17, e00139.

Costa, R. S., Souza, R. M. B. E., Franco, P. B., Dantas, M., Gomes, U. A., & Dos Reis, M. A. (1996). Evaluation of erythrocyte morphology in the urinary sediment for the differential diagnosis of haematurias using standard light microscopy. *Nephrology*, 2(3), 181-185.

Docci, D., Delvecchio, C., Turci, A., Turci, F., Baldrati, L., & Martinelli, A. (1988). Detection of glomerular bleeding by urinary-red-cell-size distribution. *Nephron*, 50(4), 380-382.

Docci, D., Maldini, M., Delvecchio, C., Baldrati, L., Turci, F., & Gilli, P. (1990). Urinary red blood cell volume analysis in the investigation of haematuria. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 5(suppl_1), 69-70.

Enko, D., Stelzer, I., Böckl, M., Derler, B., Schnedl, W. J., Anderssohn, P., Meinitzer, A., & Herrmann, M. (2020). Comparison of the diagnostic performance of two automated urine sediment analyzers with manual phase-contrast microscopy. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 58(2), 268-273.

Fairley, K. F., & Birch, D. F. (1982). Hematuria: a simple method for identifying glomerular bleeding. *Kidney international*, 21(1), 105-108.

Falbo, R., Sala, M. R., Bussetti, M., Cappellini, F., Giacobone, C., Fania, C., & Brambilla, P. (2019). Performance evaluation of a new and improved cuvette-based automated urinalysis analyzer with phase contrast microscopy. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 491, 126-131.

- Fassett, R. G., Horgan, B., & Mathew, T. H. (1982). Detection of glomerular bleeding by phase-contrast microscopy. *The Lancet*, 319(8287), 1432-1434.
- Fünfstück, R., Schuster, F. X., Stein, G., Beintker, M., Schramek, P., & Jansa, U. (1989). The significance of erythrocyte morphology in glomerular and non-glomerular hematuria. *Zeitschrift für Urologie und Nephrologie*, 82(2), 85-91.
- Fukuzaki, A., Kaneto, H., Ikeda, S., & Orikasa, S. (1996). Determining the origin of hematuria by immunocytochemical staining of erythrocytes in urine for Tamm-Horsfall protein. *The Journal of urology*, 155(1), 248-251.
- Gamé, X., Soulié, M., Fontanilles, A. M., Benoit, J. M., & Plante, P. (2003). Comparison of red blood cell volume distribution curves and phase-contrast microscopy in localization of the origin of hematuria. *Urology*, 61(3), 507-511.
- Gerc, V., Schubert, A., & Burnier, M. (1997). Differentiation between glomerular and non-glomerular erythrocyturia: what is the value of differential microhematuria diagnosis?. *Praxis*, 86(31-32), 1198-1203.
- Goncalves, L. F. S., Rauber, L., Fiori, A. M. C., Kopstein, J. (1986). Urinary erythrocyte morphology: method for detecting glomerular hematuria. *Revista Associação Médica do Rio Grande do Sul*, 30, 185-190.
- Hyodo, T., Kumano, K., Haga, M., & Sakai, T. (1997). The validity of the criteria to differentiate the origin of hematuria in the automated urinary flow cytometer. *Nephron*, 75(1), 112.
- Hyodo, T., Kumano, K., & Sakai, T. (1999). Differential diagnosis between glomerular and nonglomerular hematuria by automated urinary flow cytometer. *Nephron*, 82(4), 312-323.
- İnce, F. D., Ellidağ, H. Y., Koseoğlu, M., Şimşek, N., Yalçın, H., & Zengin, M. O. (2016). The comparison of automated urine analyzers with manual microscopic examination for urinalysis automated urine analyzers and manual urinalysis. *Practical laboratory medicine*, 5, 14-20.
- Janssens, P. M., Monnens, L. A., & Willems, J. L. (1992). Distinction between renal and nonrenal hematuria using immunoperoxidase staining of erythrocytes in urine for Tamm-Horsfall protein. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 136(33), 1605-1610.
- Jean, G., François, B., Drai, J., Pellet, H., Durieu, I., Cahen, R., & Trolliet, P. (1993). Volumetric analysis of urinary erythrocytes in the etiological diagnosis of hematuria. *Presse medicale (Paris, France)*, 22(30), 1392-1396.
- Jiang, T., Chen, P., Ouyang, J., Zhang, S., & Cai, D. (2011). Urine particles analysis: performance evaluation of Sysmex UF-1000i and comparison among urine flow cytometer, dipstick, and visual microscopic examination. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 71(1), 30-37.
- De Kermerchou, S., Makdassi, R., Deturck, M., Canarelli, B., Eb, F., & Fournier, A. (1993). Clinical value of studying hematuria using phase-contrast microscopy. *Nephrologie*, 14(5), 231-237.
- Kim, H., Kim, Y. O., Kim, Y., Suh, J. S., Cho, E. J., & Lee, H. K. (2019). Small red blood cell fraction on the UF-1000i urine analyzer as a screening tool to detect dysmorphic red blood cells for diagnosing glomerulonephritis. *Annals of laboratory medicine*, 39(3), 271.
- Köhler, H., Wandel, E., & Brunck, B. (1991). Acanthocyturia—a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney international*, 40(1), 115-120.
- Kore, R. N., Dow, C. S., & Desai, K. M. (1999). A new automated system for urine analysis: a simple, cost-effective and reliable method for distinguishing between glomerular and nonglomerular sources of haematuria. *BJU international*, 84(4), 454-460.
- Kouri, T., Fogazzi, G., Gant, V., Hallander, H., Hofmann, W., & Guder, W. G. (ECLM). (2000). European urinalysis guidelines. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 60(sup231), 1-96.
- Kucukgergin, C., Ademoglu, E., Omer, B., & Genc, S. (2019). Performance of automated urine analyzers using flow cytometric and digital image-based technology in routine urinalysis. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 79(7), 468-474.
- Laiwejithaya, S., Wongkrajang, P., Reesukumal, K., Bucha, C., Meepanya, S., Pattanavin, C., Khejonit, V., & Chuntarut, A. (2018). UriSed 3 and UX-2000 automated urine sediment analyzers vs manual microscopic method: A comparative performance analysis. *Journal of clinical laboratory analysis*, 32(2), e22249.
- Lee, W., Ha, J. S., & Ryoo, N. H. (2016). Comparison of the Automated cobas u 701 Urine Microscopy and UF-1000i Flow Cytometry Systems and Manual Microscopy in the Examination of Urine Sediments. *Journal of clinical laboratory analysis*, 30(5), 663-671.
- Linko, S., Kouri, T. T., Toivonen, E., Ranta, P. H., Chapoulaud, E., & Lalla, M. (2006). Analytical performance of the Iris iQ200 automated urine microscopy analyzer. *Clinica chimica acta*, 372(1-2), 54-64.
- Mayo, S., Acevedo, D., Quinones-Torrel, C., Canós, I., & Sancho, M. (2008). Clinical laboratory automated urinalysis:

- comparison among automated microscopy, flow cytometry, two test strips analyzers, and manual microscopic examination of the urine sediments. *Journal of clinical laboratory analysis*, 22(4), 262-270.
- De Metz, M., Schiphorst, P. P., & Go, R. I. (1991). The analysis of erythrocyte morphologic characteristics in urine using a hematologic flow cytometer and microscopic methods. *American journal of clinical pathology*, 95(2), 257-261.
- Mohammad, K. S., Bdesha, A. S., Snell, M. E., Witherow, R. O., & Coleman, D. V. (1993). Phase contrast microscopic examination of urinary erythrocytes to localise source of bleeding: an overlooked technique?. *Journal of clinical pathology*, 46(7), 642-645.
- Nagy, J., Csermely, L., Tovari, E., Trinn, C., & Burger, T. (1985). Differentiation of glomerular and non-glomerular haematurias on basis of the morphology of urinary red blood cells. *Acta morphologica Hungarica*, 33(3-4), 157-160.
- Naicker, S., Poovalingam, V., Mlisana, K., Christopher, N., Nadesan, D., & Seedat, Y. K. (1992). Comparative assessment of phase contrast microscopy and Coulter counter measurements in localising the site of haematuria. *South African medical journal= Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*, 82(3), 183-185.
- Obroniecka, I. (1998). Values of phase-contrast microscopy in the etiological diagnosis of hematuria in adults. Part I. Establishing individual norms for glomerular hematuria. *Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 5(29), 277-279.
- Ottiger, C., & Huber, A. R. (2003). Quantitative urine particle analysis: integrative approach for the optimal combination of automation with UF-100 and microscopic review with KOVA cell chamber. *Clinical chemistry*, 49(4), 617-623.
- Rath, B., Turner, C., Hartley, B., & Chantler, C. (1991). Evaluation of light microscopy to localise the site of haematuria. *Archives of disease in childhood*, 66(3), 338-340.
- Ren, C., Jin, M., Wu, J., Wang, X., Wang, Y., & Cao, H. (2019). Improving the Detection of Urine Sediment with a Modified Urinalysis Review Procedure. *Clinical laboratory*, 65(4), 10.7754/Clin.Lab.2018.180830.
- Rodgers, M., Nixon, J., Hempel, S., Aho, T., Kelly, J., Neal, D.,... & Westwood, M. (2006). Diagnostic tests and algorithms used in the investigation of haematuria: systematic reviews and economic evaluation. *HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT-SOUTHAMPTON-*, 10(18).
- Roth, S., Renner, E., & Rathert, P. (1991). Diagnosis of glomerular microhematuria. Study of general practice-relevant form stability and stainability of dysmorphic glomerular erythrocytes. *Der Urologe. Ausg. A*, 30(2), 127-133.
- Saito, T. (1999). Microscopic examination of urinary red blood cells for a diagnosis of the source of hematuria: a reappraisal. *Eur J Lab Med*, 7, 55-60.
- Sánchez-Mora, C., Acevedo, D., Porres, M. A., Chaqués, A. M., Zapardiel, J., Gallego-Cabrera, A.,... & Maesa, J. M. (2017). Comparison of automated devices UX-2000 and SediMAX/AutionMax for urine samples screening: A multicenter Spanish study. *Clinical biochemistry*, 50(12), 714-718.
- De Santo, N. G., Nuzzi, F., Capodicasa, G., Lama, G., Caputo, G., Rosati, P., & Giordano, C. (1987). Phase contrast microscopy of the urine sediment for the diagnosis of glomerular and nonglomerular bleeding-data in children and adults with normal creatinine clearance. *Nephron*, 45(1), 35-39.
- Sayer, J., McCarthy, M. P., & Schmidt, J. D. (1990). Identification and significance of dysmorphic versus isomorphic hematuria. *The Journal of urology*, 143(3), 545-548.
- Shayanfar, N., Tobler, U., von Eckardstein, A., & Bestmann, L. (2007). Automated urinalysis: first experiences and a comparison between the Iris iQ200 urine microscopy system, the Sysmex UF-100 flow cytometer and manual microscopic particle counting. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 45(9), 1251-1256.
- Shichiri, M., Nishio, Y., Suenaga, M., Tomura, S., Hosoda, K., Ogura, M.,... & Shiigai, T. (1988). Red-cell-volume distribution curves in diagnosis of glomerular and non-glomerular haematuria. *The Lancet*, 331(8591), 908-911.
- Singbal, R., & Mittal, B. V. (1996). Haematuria: glomerular or non-glomerular?. *Indian journal of pathology & microbiology*, 39(4), 281-286.
- Uhl, Z., & Borso, G. (1995). Differentiation of glomerular erythrocyturia by light-microscopy. *Nieren-und Hochdruckkrankheiten*, 24(10), 559-561.
- Wańkiewicz, Z., & Smoszna, J. (1991). Value of phase-contrast microscopy in differential diagnosis of erythrocyturia. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 86(1), 31-38.
- Wann, S., Su, Y. L., & Huang, T. P. (1986). RBC morphology in differential diagnosis of hematuria. *Taiwan yi xue hui za zhi. Journal of the Formosan Medical Association*, 85(3), 289-297.
- Wesarachitti, B., Khejonit, V., Pratumvinit, B., Reesukumal, K., Meepanya, S., Pattanavin, C., & Wongkrajang, P. (2016).

Performance Evaluation and Comparison of the Fully Automated Urinalysis Analyzers UX-2000 and Cobas 6500. *Laboratory medicine*, 47(2), 124–133.

Yüksel, H., Kiliç, E., Ekinci, A., & Evliyaoğlu, O. (2013). Comparison of fully automated urine sediment analyzers H800-FUS100 and labumat-urised with manual microscopy. *Journal of clinical laboratory analysis*, 27(4), 312-316.

Zaman, Z., Fogazzi, G. B., Garigali, G., Croci, M. D., Bayer, G., & Kránicz, T. (2010). Urine sediment analysis: Analytical and diagnostic performance of sediMAX - a new automated microscopy image-based urine sediment analyser. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 411(3-4), 147–154.

Zhao, F., Jin, Y., Chen, X., & Xie, X. (2013). Clinical application of UF-1000i in combination with AX-4280 for the screening test ability of urinary formed elements. *Journal of clinical pathology*, 66(3), 229–231.

Optimale preparaat bij hematurie

Uitgangsvraag

Wat is het optimale microscopisch preparaat voor de morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in de urine?

Aanbeveling

Gebruik bij voorkeur een zo ruim mogelijk volume voor het preparaat.

Gebruik een dekglasje dat past bij het opgebrachte volume.

Concentreer of verdun het sediment dusdanig dat de cellen los van elkaar liggen.

Beoordeel meerdere gezichtsvelden, zodat het totale preparaat in acht wordt genomen.

Ga voor het vinden van erythrocytencilinders vooral de randen van het preparaat langs.

Overwegingen

Volume van het sediment en telkamer

De CLSI richtlijn GP16-A3 (2009) geeft de voorkeur aan het gebruik van telkamers met een gestandaardiseerd volume voor een urinesediment. Hierbij gaat het met name om de telling van de erythrocyten en wordt de morfologiebeoordeling niet expliciet benoemd.

Er zijn geen artikelen gevonden waar het volume van het sediment dat gebruikt wordt voor het microscopisch preparaat voor morfologische beoordeling van urine bij hematurie is onderzocht.

In een artikel van Emerson (2005) werd gebruik gemaakt van één druppel sediment voor het maken van het preparaat op een standaard objectglas met een dekglasje. Deze methode werd vergeleken met een gestandaardiseerde telkamer, waarvoor 15 individuele monsters en 90 aliquots uit vijf gepoolde monsters geteld werden. De conclusie van deze studie is dat de telling met de gestandaardiseerde telkamer beter presteert in termen van het verminderen van intra- en interoperator variabiliteit. Er wordt niet beschreven welke invloed deze beide methoden hebben op de kwalitatieve beoordeling van de vormafwijkingen van de erythrocyten.

Ko (2016) is het enige artikel dat op basis van een enquête naar 20 lokale ziekenhuizen en een literatuurstudie geprobeerd heeft vast te stellen wat de consensus is tussen de laboratoria, de literatuur en de beschikbare richtlijnen. Slechts 1 van de 18 ziekenhuizen die de enquête heeft ingevuld maakt gebruik van een vastgesteld volume van 20 μL voor het bereiden van het sediment. De overige laboratoria beschrijven het volume; een druppel of 15 – 20 μL .

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de beschikbare richtlijnen waarin onder anderen de grootte van de aanbevolen dekglasjes en het volume voor urinesedimentanalyse is samengevat. Verder geven sommige richtlijnen ook aanwijzingen voor de mate van concentratie van de urine bij de sedimentbereiding.

	CLSI GP16-A3	CLSI POCT 10	ECLM	JCCLS	KSLM
Uitgangsvolume (mL)	n.g. 8, 10, 12, of 15)	12	5-15	10	10
Eind volume (mL)*	n.g.	n.g.	n.g.	0,2	1 of 0,5 mL
Concentratiefactor	n.g.	n.g.	n.g. (10-25 x)	50 voud	10-20 voud
Grootte dekglasje (mm)	n.g.	n.g.	n.g.	18 × 18	n.g.
Volume sediment op het glaasje	n.g., vast volume (door laboratorium vastgesteld)	1 druppel	n.g., vast volume (door laboratorium vastgesteld)	15 µL	1 druppel
Centrifugatie	400 × <i>g</i> , 5 min (KT)	400 × <i>g</i> , 5 min (KT)	400 × <i>g</i> , 5 min	500 × <i>g</i> , 5 min	400-500 × <i>g</i> , 5 min
Eenheid rapportage	/mm ³	/gezichtsveld	/L	/gezichtsveld	/gezichtsveld

*volume sediment na centrifugatie en afpipetteren van supernatant; n.g.: niet gespecificeerd; KT: kamer temperatuur. CLSI, Clinical and Laboratory Standards institute; ECLM, European Confederation of Laboratory Medicine; JCCLS, Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards; KSLM, Korean Society for Laboratory Medicine.

Vanuit de werkgroep is vastgesteld dat het optimale preparaat voldoende te beoordelen cellen moet bevatten, zodat er voldoende cellen kunnen worden beoordeeld (zie de module Toelaatbare fout).

De dichtheid van de cellen in het preparaat is van belang; er moet gestreefd worden naar een goede vulling van het gezichtsveld met erythrocyten. Wanneer er te veel cellen in het preparaat aanwezig zijn en de erythrocyten daardoor niet goed beoordeeld kunnen worden, dient het sediment verdund te worden. Om dit te bereiken wordt over het algemeen gebruik gemaakt van een preparaat van 20 µL sediment in combinatie met een dekglasje van 18 × 18 mm, of 50 µL in combinatie met een dekglasje van 24 × 32 mm.

De cilinders bevinden zich vooral aan de randen van het preparaat en met name langs de buitenrand. Die zijn vaak slechts sporadisch aanwezig. Om ze op te sporen dienen ten minste de vier randen van het preparaat met een kleine vergroting (objectief 10x) geheel afgezocht te worden. Het is belangrijk ook op te letten of er hyaliencilinders in het sediment aanwezig zijn. Is dit niet het geval, dan is het mogelijk dat er in het geheel geen cilinders gevormd konden worden. Er kunnen dan geen conclusies worden verbonden aan het ontbreken van pathologische cilinders. Oorzaak van het afwezig zijn van cilindervorming is meestal een onvoldoende zure of te weinig geconcentreerde urine. Voor de interpretatie van het sediment is daarom informatie over pH en soortelijk gewicht van de urine van belang (Snoek, 1990). Bij een pH > 7 en/of soortelijk gewicht < 1,010 is het aan te bevelen om het onderzoek te herhalen met eerste of tweede ochtendurine, na beperking van voedsel- en vochtinname in de nacht en ochtend vóór de urineverzameling (zie de module Urineverzameling).

Bij gebruik van een ruimer volume wordt de kans op het aantreffen van met name (cel)cilinders vergroot. Deze kans wordt ook vergroot bij het beoordelen van meerdere preparaten (bijvoorbeeld twee afzonderlijke preparaten) door twee verschillende analisten, wat ook de sampling bias en imprecisie vermindert.

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

Door het beperkte wetenschappelijk bewijs uit de literatuur is het moeilijk vast te stellen wat de effectgrootte van de interventie zou kunnen zijn. Het is aannemelijk dat optimalisatie van het preparaat de diagnostische accuratesse van de beoordeling zal verbeteren.

Op basis van de samenvatting van de literatuur kan geen duidelijke richting gegeven worden aan de besluitvorming. Er zijn bij verbetering van het preparaat geen bijwerkingen of complicaties te verwachten. De diagnostische accuratesse van beoordeling van erythrocyten in het urinesediment wordt hoger naarmate er meer cellen in afzonderlijke preparaten door meerdere personen worden beoordeeld (zie de module [Toelaatbare fout](#)).

De kwaliteit van het bewijs in de geraadpleegde studies is laag, vanwege het zeer beperkte aantal studies. Bovendien betrof het studies waarin een klein aantal monsters bestudeerd werd en waarin geen specifieke conclusie getrokken werd over de telling of morfologische beoordeling van vormelementen in de urine. Mede hierdoor voldeed geen van de studies uit de literatuursearch aan de PICO.

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

De interventie heeft tot doel de diagnostische accuratesse van de morfologische beoordeling van urine bij hematurie te verbeteren. Er zijn vanuit de patiënt geen noemenswaardige bezwaren te verwachten die van invloed zouden kunnen zijn op de besluitvorming.

Kosten (middelenbeslag)

Het laten beoordelen van een preparaat door meerdere personen zal mogelijk leiden tot meerkosten voor de analyse. Vanuit de literatuur is hier echter geen onderbouwing voor gevonden.

Haalbaarheid en implementatie

Er zijn geen belemmerende factoren te verwachten met betrekking tot het bereiden van een extra sediment, of het standaardiseren van de werkwijze. Mogelijk is inzet van extra personeel voor het dubbel beoordelen van de sedimenten bezwaarlijk.

Rationale voor de aanbevelingen

Op basis van de beschikbare literatuur en richtlijnen is er geen duidelijke aanbeveling te geven over wat de optimale voorbereiding is voor een preparaat t.b.v. de beoordeling van de morfologie van de erythrocyten. De werkgroep concludeert dat het optimale preparaat voldoende te beoordelen cellen dient te bevatten, zodat er voldoende cellen kunnen worden beoordeeld (zie de module [Toelaatbare fout](#)). De cellen moeten los van elkaar liggen, zodat de morfologie goed te beoordelen is. Om dit te bereiken wordt over het algemeen gebruik gemaakt van een preparaat van 20 μ L sediment in combinatie met een dekglasje van 18 \times 18 mm, of 50 μ L (ongeveer een druppel met een plastic Pasteur pipet) en een dekglasje van 24 \times 32 mm. Het sediment kan verder worden geconcentreerd of verdund indien er onvoldoende cellen in het preparaat aanwezig zijn, of de cellen juist te dicht opeen liggen.

De kans op het vinden van een (cel)cilinder, m.n. erythrocytencilinder, wordt vergroot bij het beoordelen van een groter volume urinesediment, wanneer er twee preparaten worden gemaakt en de imprecisie wordt kleiner wanneer de beoordeling plaatsvindt door twee analisten.

Onderbouwing

Achtergrond

Er is zeer beperkt bewijs welk preparaat de meest optimale basis biedt voor het beoordelen van vormelementen in de urine. Op dit moment zijn er in de diverse laboratoria verschillende werkwijzen in gebruik, waardoor er een verschil kan ontstaan in monsterkwaliteit en dus in de betrouwbaarheid van de beoordeling van het urinesediment. Wanneer er in alle laboratoria kan worden gewerkt met een zo veel mogelijk geoptimaliseerd en geharmoniseerd protocol zou dit de betrouwbaarheid van de morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in de urine ten goede komen. In deze module worden aanbevelingen gedaan met betrekking tot het optimale preparaat voor manuele microscopische analyse. Voorbewerking van urinemonsters staat beschreven in de module Voorbewerking van urinemonsters.

Samenvatting literatuur

Er is een systematische literatuuranalyse verricht, maar deze heeft geen literatuur opgeleverd die aan de PICO voldeed. Enkele artikelen die niet aan de PICO voldeden zijn gebruikt voor het schrijven van de overwegingen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht met de volgende zoekvraag:

P: Urinemonsters van patiënten met hematurie;

I: Gedefinieerd volume (druppel); met telkamer;

C: Ongedefinieerd volume; zonder telkamer;

O: Diagnostische accuratesse, klinische uitkomstmaten, gemak van beoordeling.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de diagnostische accuratesse een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat. Gemak van beoordeling wordt voor de besluitvorming beschouwd als belangrijke uitkomstmaat.

Zoeken en selecteren (Methode)

Er zijn voor deze richtlijn twee overkoepelende literatuurzoekacties uitgevoerd, die alle relevante modules omvatten. Voor de eerste zoekactie is in de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) op 16 juni 2020 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerde trials, observationele studies en overig onderzoek gepubliceerd sinds 1975. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 3211 treffers op. In de tweede zoekactie werd specifiek gezocht op erythrocytenmorfologie en cilinders in de urine. Dit leverde 786 additionele publicaties op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: 1) systematische reviews of vergelijkende studies (origineel onderzoek), 2) pre-analyse of analyse van urinemonsters, en 3) patiënten met hematurie. Geen van deze studies voldeed aan de PICO bij deze uitgangsvraag (zie exclusietabel).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-01-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). (2009). Document GP16-A3-Urinalysis: Approved Guideline – Third Edition (GP16-A3), vol 29, No 4.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2011). Physician and Nonphysician Provider-Performed Microscopy Testing; Approved Guideline – 2nd ed.

Emerson, J. F., & Emerson, S. S. (2005). Evaluation of a standardized procedure for counting microscopic cells in body fluids. *Journal of clinical laboratory analysis*, 19(6), 267-275.

Horie, S., Ito, S., Okada, H., Kikuchi, H., Narita, I., Nishiyama, T.,... & Muto, S. (JCCLS). (2014). Japanese guidelines of the management of hematuria 2013. *Clinical and experimental nephrology*, 18(5), 679-689.

Ko, D. H., Ji, M., Kim, S., Cho, E. J., Lee, W., Yun, Y. M., ... & Min, W. K. (2016). An approach to standardization of urine sediment analysis via suggestion of a common manual protocol. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 76(3), 256-263.

The Korean Society for Laboratory Medicine (KSLM). (2014) Urinalysis. *Laboratory Medicine*, 5th ed. Ch 49; Panmun Education: Korea.

Kouri, T., Fogazzi, G., Gant, V., Hallander, H., Hofmann, W., & Guder, W. G. (ECLM). (2000). European urinalysis guidelines. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 60(sup231), 1-96.

van der Snoek, B. E., Gerlag, P. G., & Koene, R. A. (1990). Analysis of the urinary sediment. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 134(34), 1636-1639.

Categorisatie van morfologische afwijkingen bij hematurie

Uitgangsvraag

Hoe worden morfologische afwijkingen in de urine bij hematurie beoordeeld en gecategoriseerd?

Aanbeveling

Categoriseer de erythrocyten in drie groepen: isomorf, dysmorf en acanthocyt.

Overwegingen

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

Verschillende studies beschrijven diversiteit in de morfologie van urinaire erythrocyten (dysmorphie en polymorfie) bij patiënten met glomerulaire hematurie. Dit in tegenstelling tot patiënten met een bloeding uit nierbekken, urineleiders en/of blaas waarbij men isomorfie en monomorfie ziet.

Het is van belang om een onderscheid te maken tussen dysmorf vs. isomorf en polymorf vs. monomorf. Tevens geeft een nauwkeurige beoordeling van de aanwezige cilindres waardevolle informatie over de oorzaak van de hematurie, namelijk glomerulair vs niet-glomerulair. Aanbevelingen met betrekking tot rapportage zijn beschreven in de module [Rapportage](#).

Hieronder zijn in de literatuur beschreven kenmerken van glomerulaire en niet-glomerulaire hematurie, inclusief cilindres, samengevat en weergegeven in figuur 1 (zie ook de Bijlage [Mini atlas](#)).

Isomorf

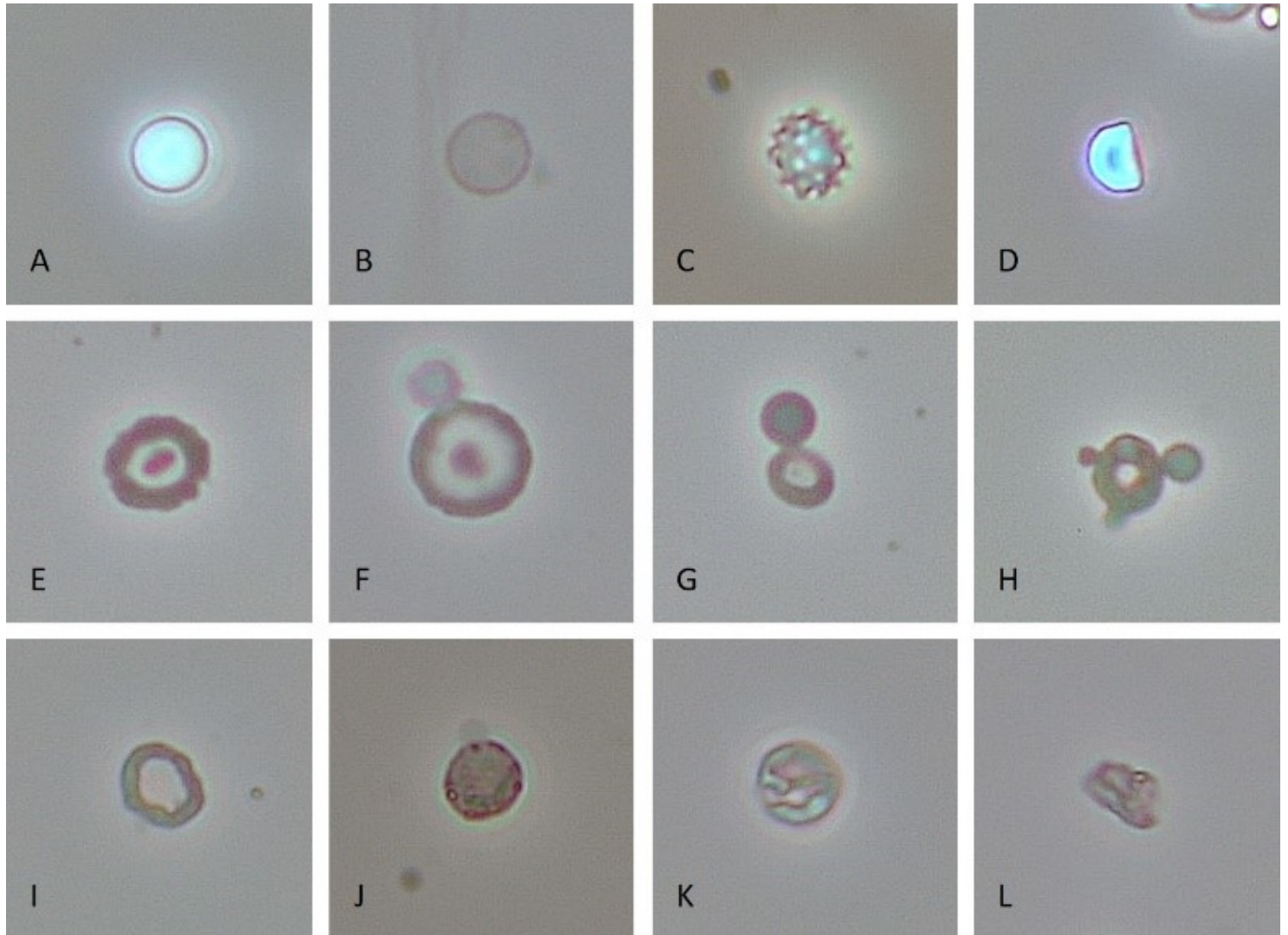
1. Erythrocyten met een normale biconcave schijfvorm (discocyten; figuur 1A). De ghosts hebben een gelijkmatige omtrek (figuur 1B).
2. Erythrocyten met een grotere diameter (gezwollen) en een glad oppervlak, of met meerdere projecties door osmotische veranderingen in de urine (echinocyten, echinodiscs, doornappelcellen; figuur 1C).
3. Erythrocyten in de vorm van een 'gebeten' cel (bite cel, pseudo-G1 cellen; figuur 1D).

Dysmorf

1. Urinaire erythrocyten en hun ghosts* (hierna beschreven als erythrocyten) in een annulaire vorm (ook genoemd als: een fietsband of een donut of een ring) met vesiculae (ook genoemd als: protrusie, blaasjes, uitsteeksels of uitlopers) naar binnen (endoconi; figuur 1E) of naar buiten (exoconi; figuur 1F-1H). Deze type afwijkingen worden onder andere acanthocyten genoemd (ook wel bekend als G1 cellen, Mickey Mouse cellen, D1 cellen of D2 cellen). In patiënten met hematurie is een acanthocyturi groter dan 5% een goede voorspellende marker voor glomerulaire hematurie. Voor deze afkapwaarde is de specificiteit 98% en de sensitiviteit 52%. Die laatste neemt toe tot boven de 80% als de analyse drie keer wordt herhaald (Wander, 1998). De vorm acanthocyt is pathognomonisch voor een glomerulaire hematurie in tegenstelling tot de andere vormen van dysmorphie.
2. Erythrocyten in een annulaire vorm zonder vesiculae (figuur 1I).
3. Erythrocyten met dense aggregaten in het cytoplasma of aan het membraan, zoals gezien bij fasecontrastmicroscopie (figuur 1J).

4. Erythrocyten met een irregulair cytoplasma en/of een membraan (figuur 1K).
5. Erythrocyten die door lysis of mechanische effecten ernstig beschadigd zijn (figuur 1L).

*Ghosts zijn geassocieerd met osmotische hemolyse en de omkering ervan. In dit proces wordt de erythrocyt permeabel voor hemoglobine en resulteert in een envelop of een celachtige structuur (ook wel post-hemolytisch residu of stroma genoemd). Ghosts zijn erythrocyten die dit proces hebben overleefd.



Figuur 1. Fasecontrastbeelden van isomorfe (A-D) en dysmorfe (E-L) erythrocyten in urine. Onder acanthocyten vallen erythrocyten met kenmerkende endoconi of exoconi (E-H).

Monomorf vs. polymorf

Glomerulaire hematurie kenmerkt zich door polymorfie. Dit geeft aan dat er meer dan twee vormafwijkingen zijn, wat leidt tot een heterogeen beeld. Bij niet-glomerulaire hematurie is het beeld monomorf en homogeen.

Cilinders

Cilinders zijn afgietsels van het tubuluslumen, en ontstaan doordat het tubulaire eiwit uromoduline (ook

Tamm-Horsfall- glycoproteïne genoemd) bij zure pH een geleachtige substantie vormt (hyaliencilinders), waarin cellen, celfragmenten of grofgranulair materiaal die zich in het tubuluslumen bevinden, worden ingesloten (celcilinders of grofgegranuleerde cilinders). Hyaliencilinders kunnen in normale urine worden aangetroffen. Het vinden van celcilinders (erythrocyten, leukocyten of epitheelcellen) of grofgegranuleerde cilinders duidt op een aandoening van het nierparenchym en is dus van grote diagnostische betekenis. In het kader van hematurie zijn erythrocytencilinders pathognomonisch voor een glomerulaire hematurie (Snoek, 1994). Een combinatie van proteïnurie, dysmorphie en erythrocytencilinders is een sterke aanwijzing voor een glomerulonefritis of vasculitis (Fogazzi, 2010).

Rationale voor de aanbevelingen

Het is van belang dat voordat de uiterlijke kenmerken van de erythrocyten worden beoordeeld, het totaal preparaat wordt beoordeeld. Om de categorisatie overzichtelijk en werkbaar te houden, is de werkgroep van mening dat de morfologische diversiteit van erythrocyten in drie groepen ondergebracht dient te worden: isomorf, dysmorf en acanthocyt. Hiervoor kan de [Mini atlas](#) in de bijlage een leidraad geven. Een glomerulaire hematurie kenmerkt zich niet alleen door dysmorphie, maar ook door polymorfie en de aanwezigheid van erythrocytencilinders. Aanbevelingen met betrekking tot rapportage zijn beschreven in de module [Rapportage](#).

Onderbouwing

Achtergrond

Erythrocyten in de urine van patiënten met glomerulaire ziekte vertonen verschillende soorten vormafwijkingen. Door de grote variatie is het vaak moeilijk de morfologische veranderingen te herkennen en correct te categoriseren. Er ontstaan grote intra- en inter-laboratorium verschillen en is behoefte aan een duidelijke benaming en categorisatie. In een recent gepubliceerd artikel (Luimstra, 2020) zijn deelnemers (n=167) van verschillende Nederlandse laboratoria (n=119 waarvan 34% respons) gevraagd om 160 foto's van erythrocyten te categoriseren in vier groepen, namelijk isomorf, dysmorf, acanthocyt, en twijfelachtig. De categorie isomorf werd anders beoordeeld door 44% van de deelnemers. 31% van hen noemde de erythrocyten dysmorf of acanthocyten. De verschillen werden vooral gezien bij afbeeldingen van doornappelcellen of bite cellen. Een vergelijkbare verschil werd waargenomen in de rangschikking van dysmorphe categorie. 24% van de deelnemers categoriseerde de erythrocyten als isomorf. Deze discrepantie kon worden herleid tot afbeeldingen van erythrocyten met onregelmatigheden in het membraan of het cytoplasma. De beste overeenkomst werd gevonden bij het classificeren van de acanthocyten: 86% van de deelnemers was het erover eens dat de vorm van deze erythrocyten afwijkend was (acanthocyt of dysmorf). Zie voor de details onderstaande tabel.

Zoals in het artikel beschreven is, worden door de diverse laboratoria verschillende categorisatie gebruikt, waardoor er een verschil kan ontstaan in de beoordeling van dysmorphe erythrocyten. Indien er in alle laboratoria kan worden gewerkt met een geoptimaliseerd en geharmoniseerd protocol, waarin een duidelijke benaming en categorisatie zijn weergegeven, zou dit de binnen- en tussen laboratoria verschillen verminderen.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische search verricht voor deze uitgangsvraag, omdat deze zich niet liet omvatten door een zoekvraag en PICO.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-01-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Birch, D. F. (1979). Hematuria: glomerular or non-glomerular?. *Lancet*, 2, 845-846.
- Birch, D. F., Fairley, K. F., Whitworth, J. A., Forbes, I., Fairley, J. K., Cheshire, G. R., & Ryan, G. B. (1983). Urinary erythrocyte morphology in the diagnosis of glomerular hematuria. *Clinical nephrology*, 20(2), 78-84.
- Chu-Su, Y., Shukuya, K., Yokoyama, T., Lin, W. C., Chiang, C. K., & Lin, C. W. (2017). Enhancing the detection of dysmorphic red blood cells and renal tubular epithelial cells with a modified urinalysis protocol. *Scientific reports*, 7(1), 1-10.
- Fairley, K. F., & Birch, D. F. (1982). Hematuria: a simple method for identifying glomerular bleeding. *Kidney international*, 21(1), 105-108.
- Fogazzi, G. B. (2010). *The Urinary Sediment, Third Edition. An integrated view.* Elsevier Srl.
- Horie, S., Ito, S., Okada, H., Kikuchi, H., Narita, I., Nishiyama, T.,... & Muto, S. (JCCLS). (2014). Japanese guidelines of the management of hematuria 2013. *Clinical and experimental nephrology*, 18(5), 679-689.
- Huussen, J., Koene, R. A. P., & Hilbrands, L. B. (2004). The (fixed) urinary sediment, a simple and useful diagnostic tool in patients with haematuria. *Medicine*, 2(1), 1-6.
- Hyodo, T., Ono, K., Koumi, T., Sofikitis, N., Watanabe, N., Miyagawa, I.,... & Iino, A. (1991). Application of the confocal scanning laser microscope for observing biological specimens: Detection of glomerular bleeding. *Nephron*, 59(4), 685-686.
- Kitamoto, Y., Yide, C., Tomita, M., & Sato, T. (1992). The mechanism of glomerular dysmorphic red cell formation in the kidney. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 167(2), 93-105.
- Kitamoto, Y., Tomita, M., Akamine, M., Inoue, T., Itoh, J., Takamori, H., & Sato, T. (1993). Differentiation of hematuria using a uniquely shaped red cell. *Nephron*, 64(1), 32-36.
- Kubota, H., Yamabe, H., Ozawa, K., Fukushi, K., Ohsawa, H., Chiba, N.,... & Onodera, K. (1988). Mechanism of urinary erythrocyte deformity in patients with glomerular disease. *Nephron*, 48(4), 338-339.
- Luijstra, J.J., Koçer, R.G., Jerman, A., Klein Gunnewiek, J., Gijzen, K., Jacobs, L.H.J., Demir, A.Y. (2020). Current state of the morphological assessment of urinary erythrocytes in The Netherlands: a nation-wide questionnaire. *Clin Chem Lab Med*, 58(11), 1891-1900.
- Martinez, M. G., Silva, V. D. S., Do Valle, A. P., Amaro, C. R., Corrente, J. E., & Martin, L. C. (2014). Comparison of different methods of erythrocyte dysmorphism analysis to determine the origin of hematuria. *Nephron Clinical Practice*, 128(1-2), 88-94.
- Nagahama, D., Yoshiko, K., Watanabe, M., Morita, Y., Iwatani, Y., & Matsuo, S. (2005). A useful new classification of dysmorphic urinary erythrocytes. *Clinical and experimental nephrology*, 9(4), 304-309.
- Nguyen, G. K. (2003). Urine cytology in renal glomerular disease and value of G1 cell in the diagnosis of glomerular bleeding. *Diagnostic cytopathology*, 29(2), 67-73.
- Japanese Association of Medical Technologists; Editorial Committee of the Special Issue: Urinary Sediment. (2017). Volume 66 Issue J-STAGE-1 Pages 9-17 (<https://doi.org/10.14932/jamt.17J1-1e>)
- Pillsworth Jr, T. J., Haver, V. M., Abrass, C. K., & Delaney, C. J. (1987). Differentiation of renal from non-renal hematuria by microscopic examination of erythrocytes in urine. *Clinical chemistry*, 33(10), 1791-1795.
- Roth, S., Renner, E., & Rathert, P. (1991). Microscopic hematuria: advances in identification of glomerular dysmorphic erythrocytes. *The Journal of urology*, 146(3), 680-684.
- Snoek, B. E., Hoitsma, A. J., Weel, C., & Koene, R. A. (1994). Dysmorfe erythrocyten in het urinesediment bij het onderscheiden van urologische en nefrologische oorzaken van hematurie (Dysmorphic erythrocytes in urinary sediment in

differentiating urological from nephrological causes of haematuria). *Net Tijdschr Geneeskd*, 138, 721-726.

Tomita, M., Kitamoto, Y., Nakayama, M., & Sato, T. (1992). A new morphological classification of urinary erythrocytes for differential diagnosis of glomerular hematuria. *Clinical nephrology*, 37(2), 84-89.

Wandel, E., Kohler, A. (1998). Acanthocytes in urinary sediment - a pathognomonic marker? *Nephrol Dial Transplant*, 13, 206-207.

Kwaliteitsborging bij hematurie

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Toelaatbare fout
- Rapportage
- Scholingsprogramma
- Kwaliteitsprogramma

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-01-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Toelaatbare fout bij hematurie

Uitgangsvraag

Wat is de toelaatbare fout voor de morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in de urine en aan welke eisen dient de sedimentanalyse te voldoen om de analytische fout zo klein mogelijk te krijgen?

Aanbeveling

Houd bij validatie/verificatiestudies van de erythrocytentelling rekening met een toelaatbare fout van $5/\mu\text{L}$ (= 1 erythrocyt per gezichtsveld) rondom de afkapwaarde van >15 erythrocyten/ μL (>3 erythrocyten per gezichtsveld).

Tel bij de microscopische beoordeling van dysmorfe erythrocyten bij voorkeur minimaal 100 cellen. Richt de diagnostiek zo in dat elementen die pathognomonisch van aard zijn niet gemist worden.

Overwegingen

Laboratoria dienen te beschikken over procedures die ervoor zorgen dat de analyses betrouwbaar en met hoge mate van reproduceerbaarheid worden uitgevoerd. Hierbij is het van belang dat materialen die worden aangeboden altijd op dezelfde wijze worden verwerkt, en dat er gedocumenteerde procedures zijn om de kwaliteit te borgen. Ten aanzien van de keuzes voor preanalyse en analysemethoden, zie relevante modules in deze richtlijn.

Wat is de toelaatbare fout van de sedimentanalyse?

De toelaatbare fout (total error allowable; TE_a) zegt iets over de wenselijke eigenschappen van een analytische test, met betrekking tot systematische afwijkingen (bias) en reproduceerbaarheid (precisie). Een veelgebruikte manier om de toelaatbare fout van een analytische test vast te stellen, is door deze te relateren aan de biologische variatie van het te meten analiet. Data m.b.t. biologische variatie zijn niet beschikbaar voor partikels (bijv. cellen, cilinders, kristallen, etc.) in het urinesediment.

Literatuur met betrekking tot de analytische kwaliteit van de sedimentanalyse (cellen en andere vormelementen) beperkt zich grotendeels tot studies waar gekeken is naar inter-observer overeenstemming. Daarbij is het van belang om de pre-analyse zodanig te standaardiseren dat de intra- en interobserver bias op basis van technische gronden geminimaliseerd worden. Er is geen literatuur beschikbaar waarin gekeken is naar de toelaatbare fout van de sedimentanalyse.

In 2014 zijn de doelen voor het stellen van kwaliteitseisen ten aanzien van laboratoriumdiagnostiek herzien (Sandberg, 2015), waarbij drie modellen worden beschreven om analytische kwaliteitsdoelen vast te stellen. Welk model het meest geschikt is hangt af van de aard van de test, en de beschikbare literatuur. Model 1 is gebaseerd op het effect van de analytische performance op de klinische uitkomst. Model 2 is gebaseerd op het beschouwen van de analytische prestaties in relatie tot de biologische variatie. Model 3 gaat uit van state-of-the-art, met andere woorden: de momenteel technisch haalbare analytische performance (NVKC, 2016).

In het geval van bepalingen uit het urinesediment is model 2, dat gebaseerd is op de biologische variatie van het te bepalen element, niet toepasbaar. Model 3, dat uitgaat van de best mogelijke analytische

performance, doet geen recht aan de klinische eisen die gesteld worden aan sedimentanalyse. Model 1, waarbij het effect van analytische performance wordt gerelateerd aan klinische uitkomstmaten, heeft de voorkeur. Echter, er zijn geen gegevens beschikbaar om dit te ondersteunen.

Gesteld dat microhematurie gedefinieerd is als >3 erythrocyten per gezichtsveld ($= 15/\mu\text{L}$), stelt de werkgroep in dit klinisch relevante gebied een toelaatbare fout voor van $5/\mu\text{L}$ ($= 1$ erythrocyt per gezichtsveld). Hiermee past de toegestane fout ongeveer 3 maal in het interval, waarbij er sprake is van irrelevante hematurie (0-15 erythrocyten per μL). Het voorstel voor deze toelaatbare fout is gebaseerd op verificaties van geautomatiseerde celtellers.

Betrouwbaarheid van celtellingen

Ten aanzien van het bepalen van het percentage dysmorphe erythrocyten zijn geen gegevens uit literatuur beschikbaar. Richtlijnen binnen andere domeinen, i.e. Rümketabellen voor handmatige differentiatie van leukocyten of WHO-tabellen voor de telling spermatozoa, geven wel handvatten met betrekking tot te accepteren verschillen tussen percentages van celtellingen. Dit zijn wiskundige benaderingen op basis van betrouwbaarheidsintervallen, die ook voor dit onderzoek van toepassing zijn (Rümke, 1975; WHO, 2010). Bijvoorbeeld bij telling van 100 cellen wordt, in het voor dysmorphe erythrocyten vaak genoemde relevante gebied rond 40% dysmorphe cellen, een acceptabel verschil van 14% genoemd tussen herhaalde tellingen (WHO, 2010, tabel A7.2). Bij een telling van 200 cellen daalt dit percentage naar 10% (WHO, 2010, tabel A7.3).

Bovenstaande acceptabele verschillen zijn gebaseerd op 95% betrouwbaarheidsintervallen rondom een waargenomen percentage (x). De breedte van deze intervallen zijn afhankelijk van het aantal beoordeelde cellen, zie tabel 1 (naar Rümke, 1975). De werkgroep is van mening dat bij de beoordeling van dysmorphe erythrocyten ten minste 100 cellen geteld dienen te worden.

Voor andere elementen dan cellen (cilinders, kristallen) worden geen criteria gesteld. Wel is de werkgroep van mening dat de diagnostiek zo ingericht dient te worden dat elementen die pathognomonisch van aard zijn niet gemist worden. Denk hierbij aan celcilinders (m.n. erythrocytencilinders).

Tabel 1. 95% betrouwbaarheidsintervallen rondom waarnemingspercentages (x) bij beoordeling van verschillende aantallen cellen.

x	95% betrouwbaarheidsinterval van percentage microscopisch getelde cellen		
	50 beoordeelde cellen	100 beoordeelde cellen	200 beoordeelde cellen
10	2-18	4-16	6-14
20	9-31	12-28	15-26
30	17-43	21-39	24-36
40	26-54	30-50	33-47
50	36-64	40-60	43-57
60	46-74	50-70	53-67
70	57-83	61-79	64-76
80	69-91	72-88	75-86
90	82-98	84-96	86-94

Rationale voor de aanbevelingen

De werkgroep concludeert dat er geen literatuur is die als basis gebruikt kan worden om een toelaatbare fout voor de telling van morfologisch afwijkende erythrocyten in de urine (dysmorphe erythrocyten) vast te stellen. Door de pre-analyse zo veel mogelijk te standaardiseren kan de intra- en interobserver bias op basis van technische gronden geminimaliseerd worden. Om toch een handvat te geven wordt er wel een toelaatbare fout voorgesteld, gebaseerd op expert ervaringen uit de praktijk.

Met het oog op het tellen van cellen ten behoeve van de beoordeling op dysmorphe erythrocyten baseert de werkgroep zich op wiskundige achtergronden die ook in andere deelspecialismen worden gebruikt.

Onderbouwing

Achtergrond

Er is veel inter-observer en –laboratorium variatie in de morfologische beoordeling van urine bij hematurie. Om tot een eenduidige en accurate conclusie te komen dient de analytische fout geminimaliseerd te worden. In deze module worden adviezen gegeven om de analytische kwaliteit van de urinesedimentanalyse te borgen.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische search verricht voor deze uitgangsvraag, omdat deze zich niet liet omvatten door een zoekvraag en PICO.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-01-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie (NVKC). (2016). Richtlijn Validatie en Verificatie van onderzoeksprocedures.

Rümke, C. L., Bezemer, P. D., & Kuik, D. J. (1975). Normal values and least significant differences for differential leukocyte counts. *Journal of chronic diseases*, 28(11-12), 661-668.

Sandberg, S., Fraser, C. G., Horvath, A. R., Jansen, R., Jones, G., Oosterhuis, W.,... & Panteghini, M. (2015). Defining analytical performance specifications: consensus statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 53(6), 833-835.

Vereniging Hematologische Laboratoriumdiagnostiek (VHL). (2013). Richtlijn Aanbevolen werkwijze en terminologie bij de microscopische beoordeling van het bloedbeeld ("Difboekje").

World Health Organization (WHO). (2010). WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen.

Rapportage bij hematurie

Uitgangsvraag

Hoe dienen uiteindelijke bevindingen uit de morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in de urine te worden gerapporteerd?

Aanbeveling

Rapporteer:

- het totaal percentage dysmorphe erythrocyten (inclusief acanthocyten) en (indien aanwezig) separaat het percentage acanthocyten ten opzichte van het totaal aantal erythrocyten
- de aanwezigheid en aard van cilinders

Formuleer een integrale conclusie op basis van het percentage dysmorphe erythrocyten, percentage acanthocyten en aan- of afwezigheid van erythrocytencilinders. Neem hierbij indien beschikbaar de tijd tussen urineverzameling en analyse (of preservatie), het getelde aantal erythrocyten, pH en soortelijk gewicht of osmolaliteit in overweging.

Overwegingen

In Nederland hebben laboratoria hun werkprocessen rondom urinediagnostiek op verschillende manieren georganiseerd. In het algemeen is de urinestripanalyse de eerste stap in het diagnostisch proces. Bij afwijkende testvelden voor erythrocyten (hemoglobine), leukocyten en/of eiwit (albumine), wordt er vaak automatisch een urinesedimentanalyse uitgevoerd. Urinesedimentanalyse kan ook afzonderlijk aangevraagd worden en sommige laboratoria voeren dit altijd uit i.c.m. urinestripanalyse. Morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in de urine is meestal een separaat diagnostisch proces. In sommige instellingen is dit altijd automatisch i.c.m. een strip- en/of sedimentanalyse, terwijl dit bij anderen niet is gecombineerd. De werkgroep is van mening dat een integrale rapportage en conclusie van urinestrip- en sedimentanalyse, inclusief beoordeling van erythrocytenmorfologie en erythrocytencilinders, van groot belang is voor de interpretatie van de uitslagen.

De werkgroep is van mening dat in de rapportage een signalering over de kwaliteit van het urinemonster (pH, soortelijk gewicht en tijd tussen verzameling en analyse of preservatie) voor de clinicus als hulpmiddel kan dienen bij de interpretatie. Hierover kunnen lokale werkafspraken worden gemaakt. In de andere modules van deze richtlijn zijn het belang van pH, concentratie van de urine en tijd tussen verzameling en analyse voor de integriteit van erythrocyten en cilinders benoemd (zie de modules [Urineverzameling](#) en [Bewaarcondities](#)). Het is bekend dat bij een te hoge pH (>7; Fogazzi, 2010) of een te laag soortelijk gewicht (<1,010) of osmolaliteit (<308 mOsm/L) van de urine het aantal dysmorphe erythrocyten foutief verlaagd kan zijn door cellysis (Georgopoulos, 1996). Tevens wordt de kans op het vinden van erythrocytencilinders aanzienlijk kleiner door desintegratie (zie Fogazzi, 2010). Momenteel wordt in veel laboratoria de osmolaliteit van urine niet standaard gemeten en wordt het soortelijk gewicht niet altijd mee gerapporteerd met de rest van de urinestripuitslagen.

Vervolgens is de beschrijving van het preparaat of er een polymorf of monomorf beeld wordt gezien informatief, omdat glomerulaire hematurie zich kenmerkt door polymorfie (Fogazzi, 2010). Er is geen

eenduidige afkapwaarde voor glomerulaire hematurie, maar over het algemeen wordt hiervoor in Nederlandse laboratoria 40% dysmorphe erythrocyten aangehouden (Snoek, 1994). Acanthocyten als specifieke vorm van dysmorfie zijn meer indicatief voor glomerulaire oorsprong. Bij een verhoogd percentage acanthocyten (>5%), is de kans op een glomerulaire oorzaak zeer hoog (module [Categorisatie van morfologische afwijkingen](#); Wandel, 1998). Specifiek dient te allen tijde het percentage acanthocyten te worden gerapporteerd en of er erythrocytencilinders en/of andere type cilinders aanwezig zijn. Aanwezigheid van cilinders laat zien dat de omstandigheden (pH en concentratie van de urine) voor de vorming van de cilinders optimaal was. In het geval van een laag aantal getelde erythrocyten (<100 per preparaat) is het van belang om aan te geven hoeveel cellen in totaal geteld zijn, om een inschatting over de betrouwbaarheid te kunnen maken. Indien geen betrouwbare conclusie te trekken is (zie de module [Toelaatbare fout](#)), is het wenselijk om geen percentages dysmorfie te rapporteren.

Een integrale rapportage bevat minimaal de volgende onderdelen:

- Percentage dysmorphe erythrocyten en acanthocyten
- Aanwezigheid van de cilinders: Er zijn geen/enkele (1-4/gv)/meerdere (>4/gv) hyaliene-/korrel-/erythrocyten-/leukocyten-/epitheelcel-/vet- cilinders aanwezig.
- Slotconclusie: Op basis van het percentage dysmorphe erythrocyten, percentage acanthocyten en aan- of afwezigheid van erythrocytencilinders is de conclusie... (zie onderstaande tabel).

Optioneel kan de rapportage worden aangevuld met:

- Beschrijving van het totale beeld. Bijvoorbeeld: beeld is monomorf en isomorf of polymorf en dysmorf.
- Indien relevant en beschikbaar:
 - Tijdstip van urineverzameling en van analyse (of preservatie)
 - Geteld aantal erythrocyten
 - pH en soortelijk gewicht of osmolaliteit

% dysmorphe erythrocyten	>5% acanthocyten en/of aanwezigheid van erythrocytencilinder(s)	Conclusie
<40%*	nee	Glomerulaire hematurie onwaarschijnlijk
<40%*	ja	Geen duidelijk onderscheid te maken tussen glomerulaire en niet-glomerulaire hematurie, mogelijk mengbeeld
>40%*	nee	Mogelijk glomerulaire hematurie
>40%*	ja	Waarschijnlijk glomerulaire hematurie

*Ruwe afkapwaarde. Houd bij het interpreteren van de gegevens rekening met de betrouwbaarheidsintervallen (module [Toelaatbare fout](#)).

Onderbouwing

Achtergrond

Het gevonden percentage afwijkende erythrocyten (dysmorfe erythrocyten) wordt in diverse laboratoria op verschillende manieren gerapporteerd: als percentage dysmorfe erythrocyten (exact getal of in een categorie) met of zonder afzonderlijke rapportage van acanthocyten, met of zonder vermelding van erythrocytencilinders, en met of zonder conclusie. Er is behoefte aan harmonisering en optimalisering van de rapportage zodat aan de klinische vraag voldaan wordt.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische search verricht voor deze uitgangsvraag, omdat deze zich niet liet omvatten door een zoekvraag en PICO.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-01-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Fogazzi, G. B. (2010). *The Urinary Sediment, Third Edition. An integrated view.* Elsevier Srl.

Georgopoulos, M., Schuster, F. X., Porpaczy, P., & Schramek, P. (1996). Evaluation of asymptomatic microscopic haematuria— influence and clinical relevance of osmolality and pH on urinary erythrocyte morphology. *British journal of urology*, 78(2), 192-196.

Snoek, B. E., Hoitsma, A. J., Weel, C., & Koene, R. A. (1994). Dysmorfe erythrocyten in het urinesediment bij het onderscheiden van urologische en nefrologische oorzaken van hematurie (Dysmorphic erythrocytes in urinary sediment in differentiating urological from nephrological causes of haematuria). *Net Tijdschr Geneeskd*, 138, 721-726.

Wandel, E., Kohler, A. (1998). Acanthocytes in urinary sediment - a pathognomonic marker? *Nephrol Dial Transplant*, 13, 206-207.

Scholingsprogramma bij hematurie

Uitgangsvraag

Aan welke eisen moet een scholingsprogramma voor de morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in de urine voldoen?

Aanbeveling

De werkgroep heeft bij deze uitgangsvraag geen aanbevelingen geformuleerd, omdat ieder laboratorium geaccrediteerd is volgens ISO 15189. In deze norm zijn eisen omtrent opleiding, scholing en competenties gespecificeerd. Er is behoefte aan een scholingsprogramma voor de morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in de urine. De werkgroep is van mening dat hier een rol ligt voor landelijke organisaties.

Overwegingen

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

Er is weinig informatie over scholing in de beoordeling van het urinesediment beschikbaar, en nog minder over de morfologische beoordeling van erythrocyten in de urine. Het onderwerp krijgt beperkt aandacht in de opleiding voor laboratoriumanalisten en maakt geen onderdeel meer uit van de meeste geneeskunde opleidingen.

Bestaande scholing in de beoordeling van het urinesediment bestaat gewoonlijk uit twee onderdelen: 1. Een theoretische verdieping betreffende de potentieel aanwezige vormelementen in het urinesediment, en 2. Oefening in de beoordeling aan de hand van foto's of door gesuperviseerd microscopisch onderzoek van (gefixeerde) urinesedimenten. Fotografische opnames van urinesedimenten zijn beschikbaar in boeken, op websites, en als onderdeel van digitale instructieprogramma's zoals Urinalysis-Tutor.

Er zijn slechts twee studies waarin de effectiviteit van scholingsprogramma's is onderzocht:

1. Het programma Urinalysis-Tutor kan in 2 uur worden doorlopen en bij 300 2^e jaars medische studenten werd aangetoond dat het de identificatie van structuren in urinesedimenten significant verbetert (Phillips, 1998).
2. Combinatie van een theoretisch deel en een praktisch deel waarbij circa 20 urinesedimenten door cursisten onder supervisie werden beoordeeld met een multikop-microscopie resulteerde in een significant verbeterde herkenning van verschillende structuren, en met name in een betere classificatie van subtypes van erythrocyten (Fogazzi, 2007). Ook leidde het tot een verhoogd gebruik van gepolariseerd licht en fase-contrast microscopie in de dagelijkse praktijk.

De precieze effectmaat van de scholing is op grond van deze twee studies moeilijk te schatten, maar lijkt wel klinisch relevant. Beide studies beperkten zich tot korte termijn uitkomsten. Hoe goed de opgedane kennis beklijft of onderhouden kan worden, is niet onderzocht.

Omdat er maar twee studies zijn, die ieder een verschillend scholingsprogramma onderzoeken is de bewijskracht laag.

De beoordeling van het urinesediment vertoont veel overeenkomsten met het microscopisch onderzoek in de hematologie (leukocytendifferentiatie), pathologie, cytologie, en microbiologie. Ook hier vindt de scholing plaats met boeken, digitale programma's (e-learnings) en cursussen met patiëntenmateriaal. Met name voor

digitale scholingsprogramma's is effectiviteit aangetoond (zie bijv. Van Es, 2016), hetgeen suggereert dat soortgelijke programma's ook voor scholing in de beoordeling van het urinesediment van waarde kunnen zijn. Algemeen wordt erkend dat er voor de beoordeling van het urinesediment specifieke expertise en kennis nodig is. Er is een algemene behoefte aan brede beschikbaarheid van een scholingsprogramma. Landelijke organisaties zoals SKML of NVKC zouden een rol kunnen spelen in de opzet en het onderhoud hiervan.

Kosten (middelenbeslag)

Het ontwikkelen van een scholingsprogramma vereist een investering, maar zeker wanneer dit digitaal wordt vormgegeven, kan het op grote schaal gebruikt worden en wegen de kosten op tegen de verwachte winst. Praktische cursussen in de beoordeling van het urinesediment zijn per definitie kleinschalig en vragen om een relatief grote inzet van docenten. Dit moet afgewogen worden tegen de meerwaarde van het onder supervisie leren beoordelen van 'echte' sedimenten door zelf gebruik te maken van de microscoop. Hierbij zou ook 'training-on -the-job' ingezet kunnen worden.

Haalbaarheid en implementatie

De beschikbaarheid van scholingsprogramma's voor het urinesediment is beperkt. In Nederland zijn er momenteel geen e-learning's beschikbaar. Er is één cursus beschikbaar waarbij in een dagprogramma theoretisch onderwijs en praktische oefening door het zelf beoordelen van urinesedimenten wordt gecombineerd. De opzet van deze cursus lijkt op die zoals beschreven door Fogazzi et al. met als verschil dat elke cursist van een 'eigen' microscoop gebruik kan maken.

Rationale voor de aanbeveling

Een goede beoordeling van het urinesediment vereist specifieke scholing. Deze scholing kan bestaan uit het bestuderen van boeken en/of beeldmateriaal op internet, maar een specifieke e-learning en een praktische cursus lijken van aanvullende waarde.

Er is in Nederland behoefte aan een ruimer aanbod van scholingsprogramma's waarin de morfologische beoordeling van urine bij hematurie is opgenomen.

Aan dergelijke scholingsprogramma's kan ook (her)toetsing van competenties gekoppeld worden.

Onderbouwing

Achtergrond

Het beoordelen van het urinesediment en met name het onderscheid tussen glomerulaire en niet-glomerulaire hematurie wordt beschouwd als een lastig onderdeel van de laboratoriumdiagnostiek. Om deze vaardigheid te verkrijgen en te behouden is er behoefte aan een scholingsprogramma met aangetoonde effectiviteit. Een dergelijk scholingsprogramma is momenteel slechts zeer beperkt beschikbaar.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische search verricht voor deze uitgangsvraag, omdat deze zich niet liet omvatten door een zoekvraag en PICO.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-01-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

van Es, S. L., Kumar, R. K., Pryor, W. M., Salisbury, E. L., & Velan, G. M. (2016). Cytopathology whole slide images and adaptive tutorials for senior medical students: a randomized crossover trial. *Diagnostic Pathology*, 11(1).

Eogazzi, G. B., Garigali, G., Pirovano, B., Muratore, M. T., Raimondi, S., & Berti, S. (2007). How to improve the teaching of urine microscopy. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 45(3), 407-412.

Phillips, C., Henderson, P. J., Mandel, L., Kim, S., Schaad, D., Cooper, M., Bien, C., Orkand, A., Wener, M. H., Fine, J. S., & Astion, M. L. (1998). Teaching the microscopic examination of urine sediment to second year medical students using the Urinalysis-Tutor computer program. *Clinical chemistry*, 44(8), 1692-1700.

Kwaliteitsprogramma bij hematurie

Uitgangsvraag

Wat is een optimaal intern en extern kwaliteitsprogramma voor de morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in de urine?

Aanbeveling

De werkgroep heeft bij deze uitgangsvraag geen aanbevelingen geformuleerd, omdat ieder laboratorium geaccrediteerd is volgens ISO 15189. In deze norm zijn eisen omtrent kwaliteitsprogramma's gespecificeerd.

Overwegingen

Onder de norm ISO 15189, waaraan veel Nederlandse laboratoria voldoen, valt ook het urinesedimentonderzoek. Aspecten van deze standaard zijn het trainen en documenteren van personeel, beschrijven van de routine procedures en de intra- en interlaboratorium vergelijking (hoofdstuk 5.6 van de ISO norm; module Toelaatbare fout), waarbij commuteerbare controlematerialen worden gebruikt die patiëntenmonsters zo dicht mogelijk benaderen. Indien niet voorhanden, moet het laboratorium een alternatieve aanpak ontwikkelen en objectief bewijs leveren om de acceptatie van de onderzoeksresultaten vast te stellen.

Literatuur over interne of externe kwaliteitsprogramma's voor de urinesedimenten is schaars of ontbreekt voor de beoordeling van de erythrocytenmorfologie.

Er is één beschrijving van een Poolse rondzending voor celtellingen, waarin gebruik wordt gemaakt van gelyophiliseerde of vloeibare monsters waaraan gefixeerde erythrocyten en latex partikels (pseudo-leukocyten) zijn toegevoegd. Er waren tevens instructies meegestuurd om de methoden van celtelling en omrekeningen te standaardiseren, waardoor er meer correcte inzendingen waren, hoewel maar 29% van de laboratoria de gestandaardiseerde procedures gebruikte (Ćwiklińska, 2011).

Het rondsturen van foto's van sedimenten gerelateerd aan een klinische casus is een andere mogelijkheid voor een externe rondzending. In Italië zijn 10 klinische casus rondgestuurd. Elke casus omvatte een beschrijving van de casus, laboratoriumdata en vier kenmerkende sedimentbevindingen, verkregen met fasecontrastmicroscopie. De deelnemers konden kiezen uit een menu van 4-5 mogelijke diagnoses (Secchiero, 2015). Daarnaast is er in de periode 2012-2015, ook in Italië, een externe rondzending geweest voor het urinesediment, waar vier keer per jaar foto's werden verstuurd. In twee van de vier rondes werden 6-8 foto's van één sediment gebruikt, waarop de cellen, cilinders, kristallen, micro-organismen, of verontreinigingen moesten worden geïdentificeerd en voor sommigen uit een lijst de meest waarschijnlijke diagnoses werden gekozen. In de andere twee rondes werd een klinische casus beschreven en tevens 4-5 foto's van de gevonden deeltjes in het sediment meegestuurd. Ook hierin moesten de sedimenten worden beschreven en uit 4-5 diagnoses een keuze worden gemaakt. De resultaten werden met een scoresysteem geëvalueerd. Dezelfde groep heeft 6 jaar later een uitgebreide evaluatie van deze rondzending over een periode van 20 jaar beschreven (Secchiero, 2021). Het belang van continue herziening van kwaliteitsprogramma's werd hierin benadrukt, om zo goed mogelijk de beoordelingen te toetsen. Een voorbeeld hiervan is dat het gebruik van meerkeuzevragen correcte classificatie ten onrechte kan faciliteren, maar dat bij het gebruik van vrije teksten

antwoorden juist ten onrechte incorrect worden gescoord. Uit de evaluatie kwam ook naar voren dat acanthocyten relatief vaak onjuist geclassificeerd worden, wat het belang van scholing en kwaliteitsprogramma's onderstreept.

In een Finse rondzending waren er vier rondes per jaar, met elk vier foto's van licht- en fasecontrastmicroscopische opnames van een gekleurd preparaat van één patiënt (Kouri, 2015). Deelnemers konden antwoorden geven door te kiezen uit categorieën van een basaal of geavanceerd niveau. Gerapporteerd werden erythrocyten- en leukocytenaantallen, epitheelcellen en cilinders. Recent is er een enquête gehouden onder 119 Nederlandse laboratoria (respons rate 65 laboratoria) met vragen over de organisatie rondom het urinesedimentonderzoek en een vraag om 160 foto's van erythrocyten te categoriseren in isomorf, dysmorf, acanthocyt en twijfel (Luimstra, 2020). Er bleek een grote variatie in de beoordeling van de foto's ten opzichte van de consensus. De auteurs concludeerden dat er een noodzaak is voor een duidelijke en uniforme richtlijn, uniforme training en een externe rondzending voor de gestandaardiseerde resultaten tussen laboratoria.

De in de literatuur benoemde voordelen van deelname aan externe rondzendingen:

- Het geeft inzicht in de tussen-laboratorium variatie en maakt de noodzaak van nationale standaardisatie duidelijk, b.v. procedure van de manuele tellingen.
- Biedt een mogelijkheid om de variatie in uitslagen te reduceren, door scholing en advies over procedures.
- Standaardisatie door uniformering van de terminologie en uitwisseling van voorbeeldfoto's
- Voor de medewerkers is het een vorm van onderwijs en bewustwording van het belang van een goede beoordeling.

Interne controle procedure

Voor de interne kwaliteitscontrole van de microscopische sedimentbeoordelingen kunnen urines, in fixatief, worden gebruikt die gedurende een beperkte tijd (zie de module [Urineverzameling](#)) als controle kunnen worden gebruikt.

Een andere mogelijkheid is dat urinesediment foto's op afgesproken tijden (bijv. 1 tot 3 maandelijkse periode) door de analisten beoordeeld worden. Vervolgens kan een gezamenlijke bespreking van de foto's en resultaten georganiseerd worden, waardoor de grootste leereffect bereikt wordt. De urinesediment foto's kunnen verschillende manier verkregen worden:

- Door de laboratorium zelfgemaakte lichtmicroscopie en/of fasecontrastmicroscopie foto's van diverse urinesedimenten, met aandacht voor erythrocytenmorfologie en erythrocytencilinders
- Via de externe rondzendingen verkregen foto's

Externe controle procedure

Uit beschrijvingen van bestaande externe rondzendingen is gebleken dat het correct classificeren van vormelementen van een enkele foto lastig kan zijn, onder anderen omdat er geen mogelijkheid is tot focuseren met behulp van een microschoef, tot overgaan op andere vergrotingen, of in het preparaat te zoeken naar vergelijkbare vormelementen. Voor de externe kwaliteitsrondzendingen zou het gebruik van

gestabiliseerde urines daarom wenselijk zijn, maar dat is vanwege de beperkte houdbaarheid van urinemonsters (nog) niet mogelijk. Voor de flow analyse van urine sedimenten bestaat er wel gestabiliseerd extern controlemateriaal, maar hierin zijn geen dysmorfe erythrocyten meegenomen. De toepasbaarheid van deze materialen voor de manuele microscopie moet worden onderzocht.

Alternatief voor de microscopische analyse zou met het rondsturen van foto's gewerkt kunnen worden, eventueel in combinatie met een klinische casus. Deelnemers kunnen dan uit de beelden en de casusbeschrijving een keuze maken uit een diagnose. De beoordeling van de beelden en het stellen van de diagnose kunnen apart worden gescoord.

Onderbouwing

Achtergrond

Voor de beoordeling van erythrocytenmorfologie en cilinders in urine ontbreken goede externe kwaliteitscontroleprogramma's, met name vanwege de lage stabiliteit van vormelementen in de urine. Wel zijn er rondzendingen beschikbaar, die gebaseerd zijn op beeldmateriaal van verschillende partikels. Er is echter geen specifiek onderdeel voor de beoordeling van erythrocytenmorfologie. In deze module willen we opties geven voor de beste oplossingen.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische search verricht voor deze uitgangsvraag, omdat deze zich niet liet omvatten door een zoekvraag en PICO.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-01-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Ćwiklińska, A., Kąkol, J., Kuchta, A., Kortas-Stempak, B., Pacanis, A., Rogulski, J., & Wróblewska, M. (2012). The standardization of urine particle counting in medical laboratories—a Polish experience with the EQA programme. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 72(1), 52-58.

Kouri, T. T., & Makkonen, P. (2015). External quality assessment of urine particle identification: a Northern European experience. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 53(s2), s1489-s1493.

Luimstra, J. J., Koçer, R. G., Jerman, A., Gunnewiek, J. K., Gijzen, K., Jacobs, L. H., & Demir, A. Y. (2020). Current state of the morphological assessment of urinary erythrocytes in The Netherlands: a nation-wide questionnaire. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*; 58(11):1891-1900.

Secchiero, S., Fogazzi, G. B., Manoni, F., Epifani, M., Garigali, G., & Plebani, M. (2015). The Italian External Quality Assessment (EQA) program on urinary sediment: results of the period 2012–2015. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 53(s2), s1495-s1502.

Secchiero, S., Fogazzi, G. B., Manoni, F., Epifani, M., & Plebani, M. (2021). The Italian External Quality Assessment (EQA) program on urinary sediment by microscopy examination: a 20 years journey. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 59(5), 845-856.