

Concept Herziening Richtlijn Hematurie

30 **INITIATIEF**

Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU)

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Internisten Verenging (NIV)/Nederlandse Federatie voor Nefrologen (NFN)

35 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)

Patiëntenfederatie Nederland

Vereniging Leven met Blaas- of Nierkanker

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie van Medisch Specialisten

FINANCIERING

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

Colofon

HERZIENING RICHTLIJN HEMATURIE

© 2022

5 Nederlandse Vereniging voor Urologie
Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT
030 282 32 18
nvu@xs4all.nl
www.nvu.nl

10

15

20

25

30

35

40

45

Alle rechten voorbehouden:

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande

50 toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

	Samenstelling van de werkgroep	4
	Algemene inleiding	5
5	Verantwoording.....	6
	Inleiding Asymptomatische microscopische en macroscopische hematurie ouder dan 18 jaar	17
	Module 1a Instructies voor urineverzameling	22
	Module 1b Urinesediment na urinestrip analyse.....	26
	Module 1c De rol van urine biomarkers bij de diagnostiek van hematurie.....	32
10	Module 2 Cystoscopie bij vrouwen met microscopisch hematurie.....	40
	Module 3 Radiologische diagnostiek van hematurie	46
	Module 4 Nefrologische / urologische oorzaken van hematurie	59
	Module 5 Herevaluatie na negatieve analyse bij hematurie	65
	Module 6 Hematurie en antistolling.....	71
15	Module 7 Organisatie van zorg	76
	Bijlagen Concept Herziening Richtlijn Hematurie.....	79

Samenstelling van de werkgroep

De werkgroep leden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

5

Werkgroep

- Drs. M.C. (Marina) Hovius, uroloog, OLVG, NVU (voorzitter)
- Dr. P.W. (Paul) Veenboer, uroloog, Ommelander Ziekenhuis Groningen en UMCG, NVU
- Dr. L.S. (Laura) Mertens, uroloog, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, NVU
- 10 • Dr. B.P. (Bart) Schrier, uroloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, NVU
- Dr. A.H. (Arnold) Boonstra, internist-nefroloog, Flevoziekenhuis Almere, NIV
- Dr. A.Y. (Ayşe) Demir, klinisch chemicus, Meander Medisch Centrum Amersfoort, NVKC
- Dr. E.M. (Eelco) Fennema, heekunde, UMC Groningen, NVvH (tot mei 2022)
- Drs. S. (Saskia) Kolkman, radioloog, Amsterdam UMC, NVvR (tot mei 2021)
- 15 • Drs. B. (Bram) Westerink, radioloog, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, NVvR (vanaf mei 2021)

Namens patiëntenvereniging Leven met Blaas- of Nierkanker

- Dr. H. (Hans) Ubbels, patiëntenvereniging Leven met Blaas- of Nierkanker (tot mei 2021)
- 20 • E. (Else) Wolak, NFK

Klankbordgroep

- Dr. C.F. La Chapelle, urogynaecoloog, Elkerliek ziekenhuis (tot januari 2023) daarna Viecuri, NVOG
- 25 • Dr. M.E. (Mariëlle) Donker, gynaecoloog, Diaconessen Ziekenhuis Utrecht, NVOG
- Dr. J.G. (Iris) Ketel, NHG
- Drs. A.J. (Aart) van der Molen, radioloog, LUMC, NVvR

Met ondersteuning van

- 30 • Dr. I.M. (Irina) Mostovaya, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. J.H. (Hanneke) van der Lee, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

- 5 In dit project zal de huidige richtlijn Hematurie worden herzien. De huidige richtlijn is verjaard (2010) en voldoet niet aan de methodologische kwaliteitseisen van Richtlijnen 2.0.

Doel van de richtlijn

- 10 Het doel is het herzien van de richtlijn dat patiëntenzorg voor patiënten met hematurie beschrijft. Deze herziening richt zich op modules over de optimale diagnostiek en daaropvolgend ook beleid te bewerkstelligen bij patiënten die zich bij de uroloog presenteren met hematurie en het terugdringen van praktijkvariatie en onnodige kosten om de juiste onderliggende oorzaak van hematurie te vinden. De richtlijnmodules leveren een heldere beslisboom en patiënteninformatie op waardoor behandelaars de juiste diagnostiek kunnen inzetten voor de patiënt met hematurie.

15 Afbakening van de richtlijn

De aard en omvang

- Deze richtlijn bespreekt onder meer de diagnostiek die nodig is om een maligniteit aan te tonen dan wel uit te sluiten. In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan zowel de diagnostiek van macroscopische als microscopische hematurie.

20

Beoogde gebruikers van de richtlijn

De richtlijn is bedoeld voor met name urologen, maar ook aanpalende disciplines die met de diagnostiek van hematurie te maken hebben, zoals radiologen, nefrologen en klinisch chemici.

Verantwoording

Leeswijzer

- 5 Onderstaande conceptrichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar ‘tabbladen’ zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de ‘bijlagen’ aan het einde van de hoofdttekst. In verband met de modulaire opbouw van richtlijnen in de database wordt verwezen naar modules (in plaats van hoofdstukken) en aanverwante producten (bijlagen).

10 Methodologie richtlijnontwikkeling

Geldigheid

- 15 Voor het beoordelen van de actualiteit van deze richtlijn is de werkgroep niet in stand gehouden. Uiterlijk in 2028 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Urologie of de modules van deze richtlijn nog actueel zijn. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

- 20 De Nederlandse Vereniging voor Urologie is regiehouder van deze richtlijn en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Urologie

30 Autorisatie

Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie
Patiëntenfederatie Nederland

35 Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

- 40 De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

Doel en doelgroep

Doel van de richtlijn

- 45 Het doel is het herzien van de richtlijn dat patiëntenzorg voor patiënten met hematurie beschrijft. Deze herziening richt zich op modules over de optimale diagnostiek en daaropvolgend ook beleid te bewerkstelligen bij patiënten die zich bij de uroloog presenteren met hematurie en het terugdringen van praktijkvariatie en onnodige kosten om de juiste onderliggende oorzaak van hematurie te vinden. De richtlijnmodules leveren een heldere beslisboom en patiënteninformatie op waardoor behandelaars de juiste diagnostiek kunnen inzetten voor de patiënt met hematurie.

Herziening Richtlijn Hematurie
Commentaarfase december 2022

Beoogde gebruikers van de richtlijn

De richtlijn is met name bedoeld voor urologen. Voor de volgende disciplines is het ook waardevol om kennis te nemen van de richtlijn: huisartsen, radiologen, internisten, nefrologen en klinisch chemici.

5

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2020 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met hematurie (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

10

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroep leden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroep leden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

15

Achternaam werkgroep	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Getekend op	Actie
* Voorzitter werkgroep Hovius	Uroloog, OLVG Amsterdam	Lid kwaliteitsvisitatie NVU (onkostenvergoeding)	geen	geen	geen	geen	geen	04/07/2020	Geen restrictie
Demir	Klinisch Chemicus, Meander MC, Amersfoort	Voorzitter FMS-NVKC Richtlijn Eenduidige en accurate laboratoriumdiagnostiek bij bloed in urine (hematurie) (vacatiegelden) Medisch Coördinator voor de eerstelijns, Meander MC (betaald) Vakdeskundige Raad voor Accreditatie (betaald)	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	15/04/2020	Geen restrictie
Mertens	Uroloog, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis	Deelname werkgroep Europese richtlijn spierinvasief en gemetastaseerd blaascarcinoom	Nee	Nee	Nee	Nee	nvt	26/06/2020	Geen restrictie
Schrier	Uroloog, opleider Urologie JBZ	Proctor robotchirurgie (begeleidt onervaren urologen bij opstarten robotchirurgie)	geen	Nee	geen	geen	geen	28/06/2020	Geen restrictie
Ubbels	Patientenvereniging Leven met Blaas- of Nierkanker	Vrijwilliger, niet betaald	geen	Nee	geen	geen	geen	24/07/2020	Geen restrictie

Veenboer	Uroloog, Ommelander Ziekenhuis Groningen (0,6 FTE) en UMCG (0,2 FTE)	Redactielid Urograaf	geen	geen	geen	geen	In 2019 eenmalig vergoeding ontvangen van Sanofi voor EAU review van nieuwe chirurgische behandelingen voor BPH, in 2019 eenmalig vergoeding van Astra Zeneca voor congresbezoek.	02/07/2020	Geen restrictie
-----------------	--	----------------------	------	------	------	------	--	------------	--------------------

Boonstra	Internist-nefroloog in het Flevoziekenhuis te Almere	Principal Investigator voor Fidelio en Figaro studie, internationale multicenter trial bij diabetes mellitus patiënten met nefropathie, met betaald Consultant voor Bayer Pharmaceuticals, sporadisch advies ten aanzien van adherence in Nederland voor bovengenoemde studies, betaald Huisartsdocent geven van onderwijs aan AIOS huisartsengeneeskunde, betaald	geen	geen	geen	geen	geen	23/06/2020	Geen restrictie (Genoemde onderzoeken hebben geen relatie met de diagnostiek van hematurie)
Wolak	Projectleider Patientenorganisatie Leven met Blaas- of Nierkanker, neem in deze hoedanigheid deel aan de werkgroep (16 uur). Projectleider kwaliteit van zorg NFK (16 uur)	Geen	Geen	Geen	Geen	Werkzaam bij patiëntenorganisatie, geen boegbeeldfunctie.	Nee	11/09/2020	Geen restrictie

Kolkman	Radioloog, 80% aanstelling AmsterdamUMC	Screeningsradioloog voor het BOB-MW (bevolkingsonderzoek borstkanker), betaald omvang 1 dagdeel per week	geen	geen	geen	geen	nee	18/09/2020	Geen restrictie
Westerink	Radioloog, Antoni Van Leeuwenhoek Ziekenhuis - Nederlands Kanker Instituut	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	07/11/2022	Geen restrictie
Fennema	Traumachirurg, UMCG	Geen	geen	geen	geen	geen	nee	28/10/2020	Geen restrictie
Klankbordgroep									
Ketel	Wetenschappelijk medewerker NHG Utrecht, Kaderhuisarts Urogynaecologie Zorroo Oosterhout, waarnemend huisarts regio Eindhoven	deelname werkgroep richtlijn herziening PCOS, FMS kennisinstituut, betaald	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	31/08/2020	Geen restrictie
van der Molen	Radioloog, LUMC Leiden	geen	geen	geen	geen	geen	In afgelopen 3 jaar consultancy fees ontvangen van Guerbet; ging over publicatie over contrastmiddelen veiligheid (contrast nefropathie preventie)	24/07/2020	Geen restrictie

Donker	Urogynaecoloog, Diakonessenhuis Utrecht	geen	geen	geen	geen	geen	geen	14/11/2022	Geen restrictie
La Chapelle	Urogynaecoloog, Viecuri, Venlo	geen	nee	nee	nee	nee	nee	18/09/2020	Geen restrictie

Inbreng patiënten perspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiënten perspectief door een afgevaardigde van de Vereniging Leven met Blaas- of Nierkanker. De conceptringlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de Vereniging Leven met Blaas- of Nierkanker en de Patiëntenfederatie Nederland.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn (module) en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Het implementatieplan is te vinden in Module 7 Organisatie van zorg. De werkgroep heeft besloten geen indicatoren te ontwikkelen bij de huidige richtlijn, om de registratielast niet toe te laten nemen.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een evidence-based richtlijn tot stand komt wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. Tevens werden stakeholders uitgenodigd voor een knelpuntenbijeenkomst (Invitational conference). Het verslag van de Invitational Conference bevindt zich in de bijlage.

De werkgroep stelde vervolgens een *long list* met knelpunten op en prioriteerde de knelpunten op basis van: (1) klinische relevantie, (2) de beschikbaarheid van (nieuwe) evidence van hoge kwaliteit, (3) en de te verwachten impact op de kwaliteit van zorg, patiëntveiligheid en (macro)kosten.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Er was financiële ruimte om 8 uitgangsvragen uit te werken met een systematische literatuursuche. Daarom moest de werkgroep een prioritering maken van de relevante klinische knelpunten. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen zoekvragen geformuleerd. Zoekvragen werden vertaald naar PICO's (*Patient, Intervention, Control, Outcome*). Aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroep leden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekstrategie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met desbetreffende uitgangsvraag. De zoekstrategie voor de oriënterende zoekactie en patiënten perspectief zijn opgenomen onder aanverwante producten.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB) tabellen. De gebruikte RoB instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration: AMSTAR - voor systematische reviews; Cochrane - voor gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek; Newcastle-Ottawa - voor observationeel onderzoek; QUADAS II - voor diagnostisch onderzoek.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidence-tabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

- A) Voor interventievragen (vragen over therapie of screening)
- De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).
- GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	- er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk*	- er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	- er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	- er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - de literatuurconclusie is zeer onzeker.

**in 2017 heeft het Dutch GRADE Network bepaald dat de voorkeursformulering voor de op een na hoogste gradering 'redelijk' is in plaats van 'matig'*

- B) Voor vragen over diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd eveneens bepaald volgens de GRADE-methode: GRADE-diagnostiek voor diagnostische vragen (Schünemann, 2008), en een generieke GRADE-methode voor vragen over schade of bijwerkingen, etiologie en prognose. In de gehanteerde generieke GRADE-methode werden de basisprincipes van de GRADE-methodiek toegepast: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van bewijskracht op basis van de vijf GRADE-criteria (startpunt hoog; downgraden voor risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias).

Formuleren van de conclusies

- Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek. De werkgroep leden maakten de balans op van elke interventie (algehele conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de cruciale uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een algehele conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje Overwegingen.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

- Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals de expertise van de werkgroep leden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (*patient values and preferences*), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje Overwegingen.

Formuleren van aanbevelingen

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

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

- In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van Zorg.

Indicatorontwikkeling

Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptringlijn heeft de werkgroep overwogen om interne kwaliteitsindicatoren te ontwikkelen om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Meer informatie over de methode van indicatorontwikkeling is op te vragen bij het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten. De werkgroep heeft besloten geen indicatoren te ontwikkelen bij de huidige richtlijn, omdat er geen substantiële barrières konden worden geïdentificeerd die implementatie van de aanbeveling zouden kunnen bemoeilijken.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is als aanbeveling in de bijlage Kennislacunes beschreven (onder aanverwante producten).

Commentaar- en autorisatiefase

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

Literatuur

- Brouwers, M. C., Kho, M. E., Browman, G. P., Burgers, J. S., Cluzeau, F., Feder, G., ... & Littlejohns, P. (2010). AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. Canadian Medical Association Journal, 182(18), E839-E842.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijnendatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html.
- Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van Medisch Specialisten.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.htm.
- Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Brozek, J., Glasziou, P., Jaeschke, R., Vist, G. E., ... & Bossuyt, P. (2008). Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations: GRADE: Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ: British Medical Journal, 336(7653), 1106.
- Wessels, M., Hielkema, L., & van der Weijden, T. (2016). How to identify existing literature on patients' knowledge, views, and values: the development of a validated search filter. Journal of the Medical Library Association: JMLA, 104(4), 320.

Inleiding Asymptomatische microscopische en macroscopische hematurie ouder dan 18 jaar

In de inleiding van deze herziene richtlijn beschrijven we dat met de name de analyse van asymptomatische microscopische hematurie de afgelopen jaren wereldwijd veel aandacht krijgt en dat de tendens een meer risico-gestuurde werkwijze is. In 2010 heeft de NVU hier al een start mee gemaakt. De werkgroep is van mening dat we met onderstaande aanbevelingen hier een vervolgstap in hebben gezet. Een nog meer uitgebalanceerde risicostratificatie (man/vrouw, hoeveelheid microscopische hematurie, pakjaren bij roken) is zeer goed verdedigbaar, maar maakt het in de ogen van de werkgroep ook complex om hiermee in de dagelijkse praktijk te werken. Er is een risicoverdeling gemaakt: laag, matig en hoog risico op maligniteit.

Verandering ten opzichte van richtlijn asymptomatische hematurie NVU 2010:

1. Microscopische hematurie: leeftijd van 50 naar 60 jaar.
2. Zonder risicofactoren, jonger dan 60 jaar: geen analyse, tenzij na 6 maanden bij controle urinesediment aanhoudend microscopische hematurie wordt aangetoond.

Samenvatting van de aanbevelingen:

Laag risico	Matig risico	Hoog risico
<60 jaar ZONDER risicofactoren *: Nooit gerookt of <10 pakjaren	< 60 jaar MET risicofactoren	≥ 50 jaar met macroscopische hematurie
	≥ 60 jaar	
	< 50 jaar met macroscopische hematurie	
	< 60 jaar zonder risicofactoren, na 6 maanden aanhoudende microscopische hematurie.	

*Risicofactoren:

- Roken
- Irritatieve LUTS;
- Eerdere bestraling;
- Eerdere cyclofosfamide/ifosfamide behandeling;
- Familie-anamnese voor urotheelcarcinoom en Lynch-syndroom;
- Beroepsfactoren, blootstelling aan benzeen of aromatische amines (rubber, verfstoffen);
- Chronische blaaskatheter

De werkgroep adviseert bij asymptomatische hematurie zonder aanwijzingen voor een benigne oorzaak en/of gynaecologische pathologie of bewezen urinewegontsteking:

5

Microscopische hematurie: bij positieve dipstick altijd urinesediment om microscopische hematurie te bevestigen.
Bloeddruk, eGFR, urine op eiwit, lichamelijk onderzoek: afhankelijk hiervan eerst nefrologische analyse.

10

Laag risico: urinesediment herhalen na 6 maanden.
Microscopische hematurie, leeftijd < 60 jaar ZONDER risicofactoren

15

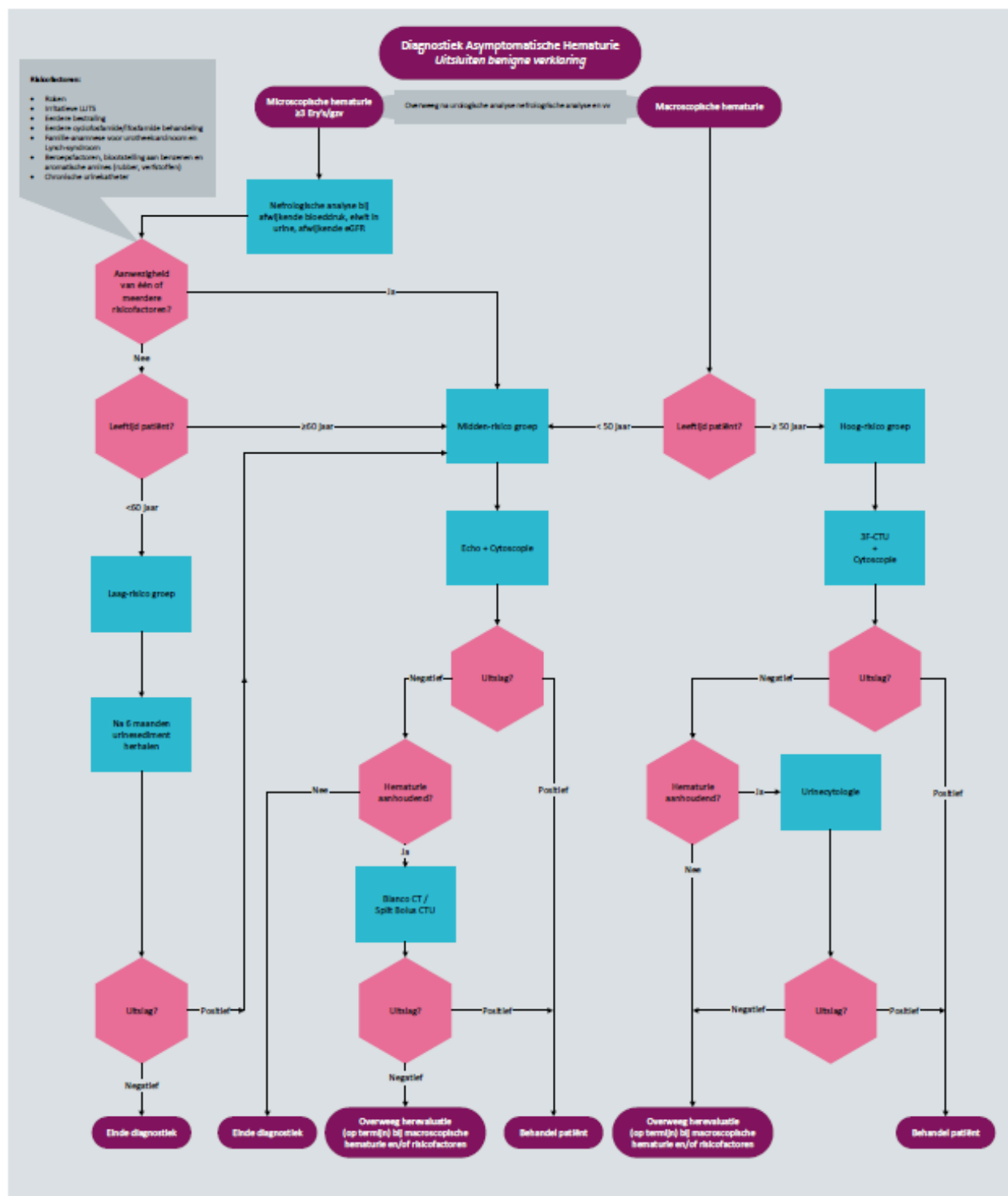
Matig risico: echo nieren en cystoscopie
Microscopische hematurie, leeftijd < 60 jaar MET risicofactoren
Na 6 maanden aanhoudende microscopische hematurie, leeftijd < 60 jaar ZONDER risicofactoren
Microscopische hematurie, leeftijd ≥ 60 jaar
Macroscopische hematurie, Leeftijd < 50 jaar

20

Hoog risico: Meerfasen CT-Urografie en cystoscopie
Macroscopische hematurie, leeftijd ≥ 50 jaar

25

(De flow chart op de volgende pagina wordt ook apart meegestuurd)



Volgorde van diagnostiek.

Na negatieve urologische analyse:

- 5 Bij aanhoudende macroscopische hematurie: urinecytologie
Bij aanhoudende microscopische hematurie overweeg: blanco CT of split-bolus CTU en eventueel urinecytologie met name bij patiënten met verhoogd risico, of macroscopische hematurie.
Overweeg: nefrologische analyse

- 10 De meeste centra werken met triage vooraf en/of hebben een one-stop poli, waarbij radiologisch onderzoek heeft plaatsgevonden voor cystoscopie. De recente EAU guideline voor niet-spierinvasieve blaaskanker geeft aan dat een CT-U om simultaan aanwezige kanker van de hoge urinewegen (UTUC) aan te tonen noodzakelijk is bij: tumoren in trigonum, multifocaal of hoog risico tumoren (Babjuk, 2022). Gold et al. beschrijven naar
15 aanleiding van de 2020 AUA richtlijn update dat ten op zichte van de eerdere AUA richtlijn uit 2012 de kosten per gediagnosticeerde maligniteit gereduceerd zijn van ruim 100.000\$ naar 62.000\$, dit komt met name door afname van het aantal (duurdere) CT-U's ten opzichte van de (goedkopere) echo nieren, waardoor de totale kosten van radiologisch onderzoek fors zijn afgenomen (Gold, 2022). Halpern et al. beschrijven een studie met
20 daarin een simulatie model, gebruik makend van onder andere de toen nog vigerende AUA guideline, de Canadese en Nederlandse richtlijn. Echo nieren in combinatie met cystoscopie is het meest kosteneffectief (Halpern, 2017). Georgieva et al. hebben het risico onderzocht op radiatie-geïnduceerde kanker en op schade bij fout-positieve uitslagen, als je uitgaat van de microscopische hematurie AUA richtlijn uit 2012, waarin
25 een CT-U bij alle patiënten boven de 35 jaar werd geadviseerd. Per 100.000 gescreende personen betrof dit respectievelijk 575 en 22.189 patiënten (Georgieva, 2019).

- Lokaal kan een afweging gemaakt worden om bij patiënten ouder dan 50 jaar met macroscopische hematurie te starten met een cystoscopie voor CT-U in plaats van een CT-U voor cystoscopie. Afhankelijk van de bevindingen bij cystoscopie zal een CT-U moeten
30 volgen bij negatieve analyse of bij die patiënten waar blaaskanker wordt gevonden met de eerdergenoemde risicofactoren op simultaan UTUC.

- De werkgroep doet geen uitspraak over de volgorde van aanvullende diagnostiek: cystoscopie voor of na radiologisch onderzoek.
35

Wel of niet PSA bepalen.

- De NICE criteria (voor huisartsen) adviseren een RT en PSA test na informed consent bij mannen met macroscopische hematurie ouder dan 45 jaar (NICE, 2015). Bromage et al.
40 beschrijven in een retrospectieve single-center studie dat bij 4,7% van de mannen ouder dan 50 jaar met macroscopische hematurie prostaatkanker is aangetoond. Opvallend is dat deze kliniek dit zelfs bij 8,5% van de mannen met microscopische hematurie aantoonde (Bromage, 2006). Chandrasekharan et al. beschrijven dat in hun praktijk de kans op prostaatkanker bij mannen van 50-69 jaar 3,1% was, waaruit zij concludeerden
45 dat dit lager was dan de kans hierop in de meeste prostaatkanker screening studies uit die tijd (Chandrasekaran, 2010).

De werkgroep is van mening dat het standaard verrichten van een PSA bepaling zonder informed consent niet hoort bij de initiële analyse van hematurie. Wel hoort lichamelijk onderzoek, waaronder een rectaal toucher (RT) hiertoe.

5

Referenties:

Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, et al. European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1, and carcinoma in situ). Eur Urol. 2022 Jan; 81(1): 75-94.

10 Bromage SJ, Napier-Hemy RD, Payne SR, Pearce I, McIntyre IG. The use of prostate-specific antigen testing in men presenting with haematuria. BJU Int. 2006 Dec; 98(6): 1221-1224; discussion 1224.

Chandrasekharan S, Shafik AA, Eaton JD. PSA testing of men in the haematuria clinic, a useful additional test or unnecessary investigation. Br J Med Surg Urol. 2010; 3: 11-14.

15

Georgieva MV, Wheeler SB, Erim D, Smith-Bindman R, Loo R, Ng C, et al. Comparison of the harms, advantages, and costs associated with alternative guidelines for the evaluation of hematuria. JAMA Intern Med. 2019 Oct 1; 179(10): 1352-136.

Gold SA, Kenigsberg AP, Lotan Y. Diagnostic and cost implications of the 2020 AUA microhematuria guidelines: modeling impact in a large public health care system. J Urol. 2022 Jan; 207(1): 52-60.

20

Halpern JA, Chughtai B, Ghomrawi H. Cost-effectiveness of common diagnostic approaches for evaluation of asymptomatic microscopic hematuria. JAMA Intern Med 2017; 177: 800–807.

25

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Suspected cancer: recognition and referral. NICE guideline NG-12 (2015). Beschikbaar via: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12/resources/suspected-cancer-recognition-and-referral-pdf-1837268071621> Laatst geraadpleegd 15 November 2022.

30

Module 1a Instructies voor urineverzameling

Uitgangsvraag

5 Welke instructies voor het verzamelen van urine dient de uroloog aan de patiënt mee te geven?

Inleiding

10 Voor urineonderzoek in het kader van hematurie is het van belang dat urine vanaf het verzamelmoment tot de laboratoriumanalyse betrouwbaar en representatief materiaal blijft. Hiermee wordt bedoeld dat de erythrocyten en cilinders (met name de erythrocytencilinders) hun integriteit behouden en dat er geen irrelevante vormelementen zoals contaminanten aanwezig zijn die de beoordeling kunnen bemoeilijken. Het ontbreekt op dit moment aan wetenschappelijk bewijs wat de meest geschikte manier en het meest geschikte moment van urineverzameling zijn. Voor deze uitgangsvraag zijn de overwegingen van de recent gepubliceerde FMS-NVVC-richtlijn 'Eenduidige en accurate laboratoriumdiagnostiek bij hematurie' overgenomen

15 (<https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/eenduidige-en-accurate-laboratoriumdiagnostiek-bij-hematurie/sartpagina-eenduidige-en-accurate-laboratoriumdiagnostiek-bij-hematurie.html>). Deze richtlijn geeft aanbevelingen en instructies die zorgverleners en laboratoria kunnen helpen bij het optimaal inrichten van diagnostiek bij hematurie. Duidelijke instructies, zowel mondeling als op papier, zijn essentieel voor een juiste verzameling. Hieronder worden enkele aandachtspunten en handvatten explicieter beschreven met het oog op de belangrijke rol van de uroloog in de voorlichting aan de patiënt

20 (<https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/eenduidige-en-accurate-laboratoriumdiagnostiek-bij-hematurie/sartpagina-eenduidige-en-accurate-laboratoriumdiagnostiek-bij-hematurie.html#attachment-1>).

25

Zoeken en selecteren

Niet van toepassing. Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de werkgroep van mening is dat deze vraag zich niet goed laat beantwoorden door middel van een literatuursamenvatting.

30

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing. Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de werkgroep van mening is dat deze vraag zich niet goed laat beantwoorden door middel van een literatuursamenvatting.

35

Conclusies

Niet van toepassing. Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de werkgroep van mening is dat deze vraag zich niet goed laat beantwoorden door middel van een literatuursamenvatting.

40

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voorafgaand aan urinesedimentanalyse is het van belang om na te gaan of er voor de hand liggende oorzaken voor hematurie of voor een positief resultaat op de urinestrip voor het erythrocytentestveld aanwezig zijn. In dergelijke gevallen is een urinesedimentanalyse niet bijdragend.

45

Mogelijke oorzaken van hematurie zijn:

- urineweginfectie
- menstruatie
- 50 • recente seksuele activiteit
- intensieve fysieke inspanning

- recente urologische of gynaecologische interventies

Om deze redenen 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.

- 5 Naast hematurie kunnen ook hemoglobinurie, myoglobinurie of de aanwezigheid van oxiderende stoffen zoals povidon-jodium een positief resultaat op de urinestrip voor het erytrocytentestveld veroorzaken.

- 10 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 metabolieten bij bepaalde aandoeningen (bijv. porfyrie, alkaptonurie) of toxische stoffen (bijv. lood, kwik).

- 15 Diverse factoren kunnen de stabiliteit van vormelementen (cellen en cilinders) beïnvloeden, met als gevolg dat een verzameld urinemonster na enige tijd niet representatief en betrouwbaar meer is. Verschillende (inter)nationale richtlijnen doen aanbevelingen over het verzamelen en bewaren van urinemonsters voor sedimentanalyse, om zo goed mogelijk de kwaliteit en stabiliteit te waarborgen (Kouri, 2000; CLSI, 2009; Barocas, 2020; FMS-NVKG, 2022). De bewijskracht van de aanbevelingen is echter laag, wegens gebrek aan overtuigend
20 wetenschappelijk bewijs. Gebaseerd op deze richtlijnen en ervaringen uit de praktijk is de verzameling van middenstroom eerste of tweede ochtendurine het meest optimale monster voor de beoordeling van erythrocyten 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). De
25 eerste en tweede ochtendurine zijn relatief geconcentreerd en zuur, omdat in het algemeen de voedsel- en vochtinname in de nacht en ochtend beperkt zijn, en zijn daarom het meest geschikt voor urineanalyse. Het verzamelen van middenstroom urine heeft als doel om bijmenging van urethrale en/of vaginale cellen en secreties, die een adequate beoordeling van de urine zouden kunnen hinderen, te verminderen.

- 30 Indien er wordt besloten om de middenstroom eerste of tweede ochtendurine te verzamelen, eventueel met assistentie, dan zijn een duidelijke uitleg van de werkwijze en heldere instructie op papier van belang
([https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/eenduidige_en_accurate_laboratoriumdiagnostiek_bij_hematurie/s_tartpagina - eenduidige en accurate laboratoriumdiagnostiek bij hematurie.html#attachment-1](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/eenduidige_en_accurate_laboratoriumdiagnostiek_bij_hematurie/s_tartpagina_-_eenduidige_en_accurate_laboratoriumdiagnostiek_bij_hematurie.html#attachment-1)).
35 Willekeurige (niet-middenstroom) verzamelingen hoeven niet bij voorbaat uitgesloten te worden. Bijvoorbeeld bij patiënten die na een poliklinisch bezoek een monster willen inleveren of patiënten met een langere reistijd naar het dichtstbijzijnde inleverpunt of patiënten met beperkte vaardigheden, kan het lastig zijn om de ochtendurine vers (binnen
40 een uur) bij een ziekenhuis, prikpunt of laboratorium af te leveren. Indien in de work-up van een geconstateerde hematurie bij herhaling van het urine onderzoek bij een pH>7 en/of soortgelijk gewicht <1,010 geen erythrocyten worden gevonden of geen duidelijk onderscheid mogelijk is tussen niet-glomerulaire en glomerulaire hematurie, kan overwogen worden om het onderzoek te herhalen met eerste of tweede ochtendurine, eventueel na beperking van
45 voedsel- en vochtinname in de nacht en ochtend voorafgaand aan de urineverzameling.

- Verder wordt er ook aanbevolen om het vers verzamelde monster zo snel mogelijk te analyseren, bij voorkeur binnen vier uur. Hoe langer de tijd tussen urinelozing en analyse, hoe groter de kans op lysis van cellen, desintegratie van cilinders en overgroei van bacteriën.
50 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 voorbewerking en analyse van het monster binnen de aanbevolen vier uur plaats kunnen vinden.

5

Aanbevelingen

Sluit voor de hand liggende oorzaken voor hematurie, zoals urineweginfectie en recente urologische en gynaecologische interventies die kunnen hebben geleid tot bloed in de urine uit. Instrueer de patiënt om urine te verzamelen buiten de menstruatieperiode en om zware fysieke inspanning of seksuele activiteit te vermijden vanaf de dag voorafgaand aan het verzamelen.

Bespreek de stap-voor-stap instructie voor het verzamelen van de urine met de patiënt. Geef een instructie en achtergrondinformatie op papier mee.

Als het laboratorium vraagt om (meegeleverde) buizen in te leveren in plaats van een urinepotje, bespreek ook het vullen van de buizen.

10

Instrueer de patiënt om middenstroom eerste of tweede ochtendurine te verzamelen. Als het verzamelen van eerste of tweede ochtendurine praktisch niet haalbaar is, instrueer de patiënt om een willekeurige portie urine te verzamelen.

Wanneer een ingeleverde willekeurige urineportie niet geschikt blijkt, laat de patiënt alsnog een eerste of tweede ochtendurine inleveren.

Instrueer de patiënt om de urine met het aanvraagformulier zo snel mogelijk na verzamelen in te leveren bij een inleverpunt zoals vermeld op het aanvraagformulier.

Kennislacunes

15 Welke urineportie (timing van de verzameling en tijd na lozing tot de analyse) is het meest geschikt voor het urineonderzoek in het kader van hematurie?

Literatuur

20 Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD, Downs TM, Gross CP, Hamilton BD, Kobashi KC, Lipman RR, Lotan Y, Ng CK, Nielsen ME, Peterson AC, Raman JD, Smith-Bindman R, Souter LH. Microhematuria: AUA/SUFU Guideline. J Urol. 2020 Oct;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 GB (2010). The Urinary Sediment, An integrated view, Third Edition. Milan: Elsevier Srl.

- Georgopoulos M, Schuster FX, Porpacz P, Schramek P. Evaluation of asymptomatic microscopic haematuria--influence and clinical relevance of osmolality and pH on urinary erythrocyte morphology. Br J Urol. 1996 Aug;78(2):192-6.
- 5 Kouri T, Fogazzi G, Gant V, Hallander H, Hofmann W, Guder WG. European urinalysis guidelines. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. 2000 Jan 1;60(sup231):1-96.
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC). (2022). Richtlijn 'Eenduidige en accurate laboratoriumdiagnostiek bij hematurie'. FMS-Richtlijndatabase
- 10 [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/eenduidige_en_accurate_laboratoriumdiagnostiek_bij_hematurie/startpagina -
eenduidige en accurate laboratoriumdiagnostiek bij hematurie.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/eenduidige_en_accurate_laboratoriumdiagnostiek_bij_hematurie/startpagina_-_eenduidige_en_accurate_laboratoriumdiagnostiek_bij_hematurie.html)

Module 1b Urinesediment na urinestrip analyse

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de meerwaarde van het bevestigen van een positieve urinestrip (urinedipstick) met urinesedimentanalyse bij patiënten met onverklaarde (asymptomatische) microscopische hematurie en kan deze stap overgeslagen worden, zodat alleen urinestrip analyse kan worden toegepast?

Inleiding

- 10 Het overgrote deel van de huisartsen voert urinestrip analyse (ook wel urinedipsticktest of urinedipstick genoemd, hierna: dipstick) uit als onderdeel van hun routinescreening en/of consult, waarbij bij een aanzienlijk percentage van de patiënten microscopische hematurie gevonden wordt. Volgens de huidige aanbevelingen (NVU Richtlijn Hematurie, 2010; Ketel, 2020) zou een persisterend positieve dipstick (twee van de drie dipsticks positief binnen enkele weken) geverifieerd moeten worden door middel van urinesedimentanalyse. In de praktijk gebeurt dit niet altijd en is het onduidelijk of het meerwaarde heeft om deze extra stap uit te voeren.

Search and select

- 20 A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the evidence on the superiority of a two-step approach (dipstick combined with urine sediment analysis) over a one-step approach (dipstick only), to identify the underlying cause of (asymptomatic) microscopic hematuria?
- P: patients Asymptomatic patients with (micro)hematuria
- 25 I: intervention Dipstick followed by urine sediment analysis
- C: control Only dipstick
- R:reference Underlying cause of hematuria identified (nephrological or urological cause , malignancy of urinary tract, urolithiasis)
- O: outcome Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity), survival, morbidity

30

Relevant outcome measures

The guideline development group considered the diagnostic accuracy as a critical outcome measure; and survival and morbidity as important outcome measures for decision making.

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

The working group did not define a minimal clinically (patient) important difference a priori.

40 Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from January 1st, 2000, to October 22nd, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 343 hits. Studies were selected based on the following criteria: 1) the study compared dipstick followed by urine sediment analysis with the use of only dipstick; 2) the underlying cause of hematuria was reported.

45

Initially, thirteen studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all thirteen studies were excluded (see Table of excluded studies under the Methods tab).

50

Results

None of the studies resulting from the literature search were included in the literature analysis and hence no evidence tables or risk of bias tables were constructed.

5 Summary of literature

A systematic literature search was conducted but did not yield any hits that met the selection criteria. A number of studies that did not meet the PICO, but were considered relevant for the subject, as well as a few existing guidelines, were used to write the considerations.

10

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

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

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 en enkele bestaande richtlijnen zijn gebruikt voor het schrijven van de overwegingen.

15

Afhankelijk van de gescreende populatie varieert de prevalentie van asymptomatische microscopische hematurie onder gezonde vrijwilligers tussen de 2,4% en 31,1% (Davis, 2012; Loo, 2013; Tan, 2018; Barocas, 2020). De differentiaaldiagnose van (asymptomatische) microscopische hematurie omvat een breed scala aan urologische, gynaecologische en nefrologische aandoeningen, waarbij een urogenitale maligniteit bij ongeveer 3% van de patiënten voorkomt. Het risico hierop is sterk afhankelijk van factoren als geslacht, leeftijd, roken en de mate van hematurie (Davis, 2012; Loo, 2013; Tan, 2018; Barocas, 2020).

20

In bestaande richtlijnen varieert de rol van dipstick analyse om microscopische hematurie aan te tonen. Europese richtlijnen (EAU; NICE; BAUS/RA) vermelden weinig over dipstick- en urinesedimentanalyse (Anderson, 2008; Jefferies, 2015; Linder, 2018); andere richtlijnen, zoals de NVU Richtlijn Hematurie (2010) en Noord-Amerikaanse richtlijnen (Wollin, 2009; Davis, 2012; Kassouf, 2015; Nielsen, 2016; Barocas, 2020), stellen dat dipstick analyse alleen niet toereikend is om (asymptomatische) microscopische hematurie vast te stellen. Over het algemeen wordt aanbevolen om bij een (zwak)positieve urinedipstick voor het erythrocyttestveld (meer dan 5-10 erythrocyten/ μ L, spoor) voor de hand liggende oorzaken van hematurie of van een positief resultaat op de dipstick uit te sluiten. Mogelijke voor de hand liggende oorzaken van hematurie zijn urineweginfectie, menstruatie, recente seksuele activiteit, intensieve fysieke inspanning of recente urologische interventies. Een positief resultaat voor het erythrocyttestveld op de dipstick kan (naast hematurie) veroorzaakt worden door hemoglobininurie, myoglobininurie of de aanwezigheid van oxiderende stoffen zoals povidonjodium. Rode of donkergekleurde urine zonder (zwak)positieve dipstick komt voor bij kleurstoffen uit voeding (bijv. rode bieten, rabarber, zwarte bessen) of uit medicijnen (bijv. rifampicine), verhoogde metabolieten bij bepaalde aandoeningen (bijv. porfyrie, alkaptonurie) of toxische stoffen (bijv. lood, kwik).

25

30

35

40

Als een (zwak)positief resultaat op de dipstick onverklaard blijft, verdient het de aanbeveling om dit resultaat door middel van urinesedimentanalyse te verifiëren. Wanneer met deze aanvullende analyse hematurie wordt bevestigd, wordt microscopische beoordeling van erythrocytenmorfologie en erythrocytencilinders aanbevolen om het onderscheid tussen glomerulaire en niet-glomerulaire oorsprong van de bloeding te maken (<https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/eenduidige-en-accurate-laboratoriumdiagnostiek-bij-hematurie/indicatie-en-patientengroep-bij-hematurie.html>). Aanwezigheid van een verhoogd percentage morfologisch afwijkende erythrocyten (dysmorphe erythrocyten) en/of erythrocytencilinders kan wijzen op een glomerulaire oorsprong van de bloeding

45

50

(https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/eenduidige_en_accurate_laboratoriumdiagnostiek_bij_hematurie/kwaliteitsborging_bij_hematurie/rapportage_bij_hematurie.html). Met deze diagnostische work-up

kan onnodige en potentieel invasieve vervolgdagnostiek, mogelijk gepaard gaand met hoge kosten, onrust en morbiditeit, voorkomen worden (Woolhandler, 1989; Huussen, 2006;

5 Crop, 2010; Rao, 2010; Bradley, 2016; Koo, 2016).

Dipstick analyse wordt beschouwd als een methode met een hoge sensitiviteit en een lage specificiteit voor het aantonen van hematurie (Messing, 1987). Mede vanwege de

toegankelijkheid en de lage kosten, wordt dipstick analyse in de eerste lijn veelvuldig

10 uitgevoerd als een initiale screeningstest aansluitend aan een consult. Ondanks de voordelen is het belangrijk om op te merken dat dipstick analyse geen kwantitatieve bepaling is. Bij de meeste dipsticks wordt de kleuromslag op het erythrocytenveld

15 waarneembaar vanaf 5-10 erythrocyten per μL (meer dan twee erythrocyten per gezichtsveld). Dit aantal is afhankelijk van de fabrikant en vormt een tussencategorie, die als spoor, zwak

positief of 1+ wordt beschreven. De studies over de diagnostische accuratesse van dipstick ten opzichte van microscopische analyse van het urinesediment (referentietest) zijn zeer

20 heterogeen en moeilijk met elkaar te vergelijken voor een betrouwbare conclusie (Rodgers, 2006). Er ontbreekt vaak informatie over de analytische bias en gevoeligheid van de gebruikte dipstick en veelal is het geïnccludeerde patiënten cohort ongeschikt of onvoldoende beschreven. De gebruikte afkapwaarde bij de referentietest varieert tussen 1 en 20 erythrocyten per gezichtsveld; afhankelijk hiervan varieert de sensitiviteit van dipstick analyse tussen 20% en 100% en de specificiteit tussen 18% en 100% (Rodgers, 2006). Bij een afkapwaarde van meer dan drie erythrocyten per gezichtsveld is de sensitiviteit voor erythrocyten of vrij hemoglobine 92%, terwijl de specificiteit 57% is (Rodgers, 2006).

25 Op basis van een recentere studie (Aper, 2021) en praktijkervaringen komen 85-100% van de negatieve dipstickuitslagen voor het erythrocytentestveld overeen met een negatieve urinesedimentanalyse (het aantal erythrocyten onder de afkapwaarde, gedefinieerd voor de desbetreffende fabrikant door het laboratorium). Van de positieve dipstickuitslagen (spoor tot 5+) kan 5 tot 80% niet bevestigd worden met urinesedimentanalyse. Mogelijke verklaringen voor de discrepantie tussen twee methodes kunnen liggen in de mate van cellysis en aanwezigheid van een van de boven genoemde interferenties (myoglobine- of microbiële peroxidase, etc.) (Franz, 1999).

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

De werkgroep ziet geen nadelen voor de patiënt wat betreft de bevestiging van dipstick met urinesedimentanalyse (eventueel aangevuld met de morfologische beoordeling van erythrocyten en erythrocytencilinders in de urine). Het is in het voordeel van de patiënt om tot een correcte verwijzing te komen en onnodige, potentieel invasieve diagnostiek te

40 voorkomen. Mogelijk brengt de aanvullende diagnostiek praktische en logistieke bezwaren voor de patiënt met zich mee, bijvoorbeeld als dit betekent dat er een tweede monster ingeleverd moet worden.

Kosten (middelenbeslag)

45 Aanvullende urinesedimentanalyse, eventueel inclusief morfologische beoordeling van erythrocyten en erythrocytencilinders, zal extra kosten met zich meebrengen. Hoewel hier in de literatuur geen wetenschappelijke onderbouwing voor is, is de werkgroep ervan overtuigd dat de gunstige effecten van deze analytische verificatie opwegen tegen de extra kosten. Een hogere diagnostische accuratesse van het screenend urineonderzoek zal naar

50 verwachting resulteren in een efficiënter diagnostisch traject, wat onderaan de streep een kostenbesparing oplevert.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

- 5 Vanuit het oogpunt van de zorgverleners en de laboratoria verwacht de werkgroep geen belemmerende factoren met betrekking tot de bevestiging van positieve dipstickuitslagen door middel van urinesedimentanalyse.

Rationale voor de aanbevelingen

- 10 Op basis van de beschikbare literatuur is er geen duidelijke aanbeveling te geven over de meerwaarde van het bevestigen van een positieve dipstick voor het erythrocytentestveld door middel van urinesedimentanalyse bij (asymptomatische) patiënten met een onverklaarde microscopische hematurie. Omdat de analytische bias en gevoeligheid van de gebruikte dipstick per fabrikant kunnen verschillen en in het algemeen dipstick analyse een lage specificiteit heeft, is bevestiging van een positieve dipstickuitslag door middel van urinesedimentanalyse aan te bevelen. Theoretisch en gebaseerd op expert ervaringen uit de praktijk is de werkgroep van mening dat urinesedimentanalyse pas zinvol is na uitsluiten van voor de hand liggende oorzaken van hematurie of van een positieve dipstick resultaat voor het erythrocytentestveld. Afhankelijk van lokale afspraken met het uitvoerende laboratorium kan de diagnostiek verder uitgebreid worden met de morfologische beoordeling van erythrocyten en erythrocytencilinders.
- 20

Excludeer voorafgaand aan urinesedimentanalyse voor de hand liggende oorzaken van hematurie of van een positieve urine dipstickuitslag voor het erythrocytentestveld.

Bevestig een dipstickuitslag positief voor het erythrocytentestveld altijd door middel van urinesedimentanalyse.

Kennislacunes

- 25 Wat zijn de sensitiviteit en negatief voorspellende waarde van urinedipstick analyse voor verschillende fabrikanten en patiëntcohorten?

Literatuur

- 30 Anderson J, Fawcett D, Feehally J, Goldberg L, Kelly MJ, MacTier R, Unit SK. Joint consensus statement on the initial assessment of haematuria. BAUS/RA Guidelines. 2008 Jul;2008:1-5.
- Aper SJA, Gijzen K, Luimstra JJ, van der Valk JTMH, Russcher A, Koçer RG, Liesting EC, Jacobs LHJ, Lentjes EGWM, Demir AY. Evaluation of the Atellica® UAS 800: a new member of the automated urine sediment analyzer family. Scand J Clin Lab Invest. 2021 Nov;81(7):585-592.
- 35 Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD, Downs TM, Gross CP, Hamilton BD, Kobashi KC, Lipman RR, Lotan Y, Ng CK, Nielsen ME, Peterson AC, Raman JD, Smith-Bindman R, Souter LH. Microhematuria: AUA/SUFU Guideline. J Urol. 2020 Oct;204(4):778-786.
- 40 Bradley MS, Willis-Gray MG, Amundsen CL, Siddiqui NY. Microhematuria in Postmenopausal Women: Adherence to Guidelines in a Tertiary Care Setting. J Urol. 2016 Apr;195(4 Pt 1):937-41.

- Brigden ML, Edgell D, McPherson M, Leadbeater A, Hoag G. High incidence of significant urinary ascorbic acid concentrations in a west coast population--implications for routine urinalysis. *Clin Chem*. 1992 Mar;38(3):426-31.
- Canadian Urological Association. Guidelines: Levels of evidence and grades of recommendation. Asymptomatic microscopic hematuria
 5 https://www.cua.org/guidelines?specialty=All&topic=All&type=All&tools=All&keyword=hematuria&items_per_page=10
- Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, Messing EM, Miller SD, Peterson AC, Turk TM, Weitzel W; American Urological Association. Diagnosis, evaluation and
 10 follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *J Urol*. 2012 Dec;188(6 Suppl):2473-81.
- Franz M, Hörl WH. Common errors in diagnosis and management of urinary tract infection. I: pathophysiology and diagnostic techniques. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 Nov;14(11):2746-53.
- 15 Jefferies ER, Brewster SF; BAUS Section on Oncology. Urological recommendations from the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline, June 2015: Suspected cancer: recognition and referral. *BJU Int*. 2016 Jun;117(6):857-60.
- Ketel I, Teunissen D. Microscopisch erythrocytenverlies in de urine. *Huisarts en wetenschap*. 2020 Nov;63(11):63-6.
- 20 Kassouf W, Aprikian A, Black P, Kulkarni G, Izawa J, Eapen L, Fairey A, So A, North S, Rendon R, Sridhar SS, Alam T, Brimo F, Blais N, Booth C, Chin J, Chung P, Drachenberg D, Fradet Y, Jewett M, Moore R, Morash C, Shayegan B, Gotto G, Fleshner N, Saad F, Siemens DR. Recommendations for the improvement of bladder cancer quality of care in Canada: A consensus document reviewed and endorsed by Bladder Cancer Canada (BCC), Canadian
 25 Urologic Oncology Group (CUOG), and Canadian Urological Association (CUA), December 2015. *Can Urol Assoc J*. 2016 Jan-Feb;10(1-2):E46-80.
- Linder BJ, Bass EJ, Mostafid H, Boorjian SA. Guideline of guidelines: asymptomatic microscopic haematuria. *BJU Int*. 2018 Feb;121(2):176-183.
- Loo RK, Lieberman SF, Slezak JM, Landa HM, Mariani AJ, Nicolaisen G, Aspera AM, Jacobsen SJ.
 30 Stratifying risk of urinary tract malignant tumors in patients with asymptomatic microscopic hematuria. *Mayo Clin Proc*. 2013 Feb;88(2):129-38.
- Mazouz B, Almagor M. False-positive microhematuria in dipsticks urinalysis caused by the presence of semen in urine. *Clin Biochem*. 2003 May;36(3):229-31.
- Messing EM, Young TB, Hunt VB, Emoto SE, Wehbie JM. The significance of asymptomatic
 35 microhematuria in men 50 or more years old: findings of a home screening study using urinary dipsticks. *J Urol*. 1987 May;137(5):919-22.
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC). (2022). Richtlijn 'Eenduidige en accurate laboratoriumdiagnostiek bij hematurie'. FMS-Richtlijnen database
 40 https://richtlijnen database.nl/richtlijn/eenduidige_en_accurate_laboratoriumdiagnostiek_bij_hematurie/startpagina_eenduidige_en_accurate_laboratoriumdiagnostiek_bij_hematurie.html
- Nielsen M, Qaseem A. Hematuria as a Marker of Occult Urinary Tract Cancer. *Ann Intern Med*. 2016 Oct 18;165(8):602.
- 45 Rao PK, Gao T, Pohl M, Jones JS. Dipstick pseudohematuria: unnecessary consultation and evaluation. *J Urol*. 2010 Feb;183(2):560-4.
- Rao PK, Jones JS. How to evaluate 'dipstick hematuria': what to do before you refer. *Cleve Clin J Med*. 2008 Mar;75(3):227-33.
- Rodgers M, Nixon J, Hempel S, Aho T, Kelly J, Neal D, Duffy S, Ritchie G, Kleijnen J, Westwood M.
 50 Diagnostic tests and algorithms used in the investigation of haematuria: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2006 Jun;10(18):iii-iv, xi-259.

- Shaw ST Jr, Poon SY, Wong ET. 'Routine urinalysis'. Is the dipstick enough? JAMA. 1985 Mar 15;253(11):1596-600. doi: 10.1001/jama.253.11.1596.
- 5 Tan WS, Sarpong R, Khetrpal P, Rodney S, Mostafid H, Cresswell J, Hicks J, Rane A, Henderson A, Watson D, Cherian J, Williams N, Brew-Graves C, Feber A, Kelly JD; DETECT I Trial Collaborators. Can Renal and Bladder Ultrasound Replace Computerized Tomography Urogram in Patients Investigated for Microscopic Hematuria? J Urol. 2018 Nov;200(5):973-980. doi: 10.1016/j.juro.2018.04.065. Epub 2018 Apr 24.
- Wollin T, Laroche B, Psooy K. Canadian guidelines for the management of asymptomatic microscopic hematuria in adults. Can Urol Assoc J. 2009 Feb;3(1):77-80.
- 10 Woolhandler S, Pels RJ, Bor DH, Himmelstein DU, Lawrence RS. Dipstick urinalysis screening of asymptomatic adults for urinary tract disorders. I. Hematuria and proteinuria. JAMA. 1989 Sep 1;262(9):1214-9.

Module 1c De rol van urine biomarkers bij de diagnostiek van hematurie

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de rol van urine biomarkers bij de diagnostiek van hematurie?

Inleiding

- 10 Bij patiënten met hematurie is het van belang dat met name urotheelcarcinoom van de hoge en lage urinewegen tijdig gediagnosticeerd wordt. In 95% van de gevallen betreft dit urotheelcarcinoom van de blaas (Raman, 2011). Tal van urine markers zijn ontwikkeld die het risico op urotheelcarcinoom van de blaas kunnen aantonen. Als er een accurate urinemarker test zou zijn, betekent dat minder belasting voor patiënt en behandelaar met mogelijk ook een kosten reductie. Een aantal van deze testen is inmiddels op de markt. De vraag is wat de exacte waarde en toepasbaarheid zijn bij patiënten met hematurie.

- 15 Er is een scala van urinemarkers op de markt, die allen op verschillende manieren werken. Voorbeelden zijn:

- ADXBladder (ELISA-test om het eiwit MCM5 in de urine aan te tonen)
- 20 • AssureMDX (het aantonen van een combinatie van epigenetische [DNA-methylering] en genetische [mutaties] afwijkingen in de urine)
- UroVysion (fluorescentie in situ hybridisatie (FISH) probe set)
- NMP-22 (aanwezigheid van nucleair matrix proteïne in de urine)
- 'BTA' (blaas tumor antigeen)
- 25 • ImmunoCyt/uCyt+ (fluorescente monoclonale antilichamen tegen M344, LDQ10 en 19A211)
- CxBladder (reverse transcription quantitative polymerase chain reaction van 5 genen die een verhoogd risico op blaaskanker geven)

Search and select

- 30 A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the diagnostic performance of biomarkers tests versus cystoscopy in the evaluation of primary hematuria for bladder cancer?

- 35 P: patients Patients with primary hematuria
I: intervention Biomarker tests
C: control Cystoscopy
O: outcome Diagnostic performance in detecting bladder cancer

Relevant outcome measures

- 40 The guideline development group considered diagnostic performance in detecting bladder cancer as a critical outcome measure for decision making.

Search and select (Methods)

- 45 The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until September 28th, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 483 hits. Studies were selected based on the following criteria:
- Patients diagnosed with primary hematuria and no history of bladder cancer.
 - Investigation of an FDA approved biomarker test compared to cystoscopy.
 - 50 - Diagnostic performance in detecting bladder cancer.
 - Systematic review or cohort designs.

After reading the full text, 90 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 2 studies were included.

5 Results

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

10 **Summary of literature**

Description of studies

Sathianathen (2018) performed a systematic review and meta-analysis about the diagnostic performance of FDA-approved biomarkers in the evaluation of primary hematuria. The SR only included studies that investigated the accuracy of an FDA approved biomarker in
15 detecting primary bladder cancer. Participants were individuals presenting with hematuria for the first time for evaluation. The biomarker test was compared to cystoscopy. Only cohort studies were included, case control studies were excluded. The search period was up to June 2017. Searches were performed in the databases MEDLINE, EMBASE, ScienceDirect, Cochrane Libraries, HTA database, Google Scholar, and Web of Science. The quality of
20 included studies was assessed using the QUADAS-2 tool. The biomarkers investigated in these studies were AssureMDx, Bladder tumor antigen (BTA), CxBladder, NMP22, UroVysion and ImmunoCyt/uCyt+. A total of 14 studies were found to meet the inclusion criteria. The review did not find studies that compared the diagnostic accuracy of several biomarkers within one study. The diagnostic accuracy of a biomarker was pooled when possible.

25 Dudderidge (2019) performed a prospective cohort study about the diagnostic performance of the ADXBladder test. The study was performed in seven centres in the UK, investigating patients presenting with visible or nonvisible hematuria at urology clinics. Patients with a diagnosis of bladder, prostate, or renal cancer were excluded. In total, 856 patients were
30 enrolled of whom 74 were found to have a bladder cancer. The performance of the ADXBladder test was compared to cytology data of 178 patients, and the final diagnosis of bladder cancer based on the reference cystoscopy and imaging data. The objective of the study was to investigate if the ADXBladder test could be used to replace cytology.

35 Results

Diagnostic performance of biomarkers in detecting bladder cancer

1. Sensitivity and specificity

40 The systematic review by Sathianathen (2018) investigated the biomarker test AssureMDx, BTA, CxBladder, NMP22, UroVysion and ImmunoCyt/uCyt+. The cohort study by Dudderidge (2019) investigated the biomarker test ADXbladder. The diagnostic performance of each test will be discussed.

45 1.1 AssureMDx

The systematic review by Sathianathen (2018) included two studies (van Kessel 2016 and van Kessel 2017) with 154 and 200 participants respectively, to investigate the diagnostic
50 performance of the AssureMDx test. Both studies used a cut off value of 0.1917196. The

pooled sensitivity and specificity were 0.95 (95%CI 0.87 to 0.98) and 0.85 (95%CI 0.79 to 0.89) respectively. No significant heterogeneity among the two studies was found.

1.2 BTA qualitative

The systematic review by Sathianathen (2018) included two studies (Chong 1999 and Kirollos 1997) with 154 and 200 participants respectively, to investigate the diagnostic performance of the BTA qualitative test. The cut off value for this test was not applicable. The pooled sensitivity and specificity were 0.67 (95%CI 0.40 to 0.85) and 0.68 (95%CI 0.55 to 0.79) respectively. No significant heterogeneity among the two studies was found (Table 1).

1.3 CxBladder

The systematic review by Sathianathen (2018) included one study (O'sullivan, 2012) with 485 participants to investigate the diagnostic performance of the CxBladder test. The cut off value for this test was not reported. The sensitivity and specificity were 0.82 (95%CI 0.71 to 0.89) and 0.85 (95%CI 0.81 to 0.88) respectively.

1.4 Qualitative NMP-22

The systematic review by Sathianathen (2018) included four studies (Arora, 2009, Gonzalo Rodriguez 2008, Lotan 2008 and Moonen 2005) with 53, 15, 1166, 28 participants respectively, to investigate the diagnostic performance of the qualitative NM-22P. The cut off value for this test not applicable (two studies), not reported (one study) or 10 (one study). The pooled sensitivity and specificity were 0.70 (95%CI 0.46 to 0.87) and 0.85 (95%CI 0.83 to 0.87) respectively. Heterogeneity among studies (sensitivity) was significant $\chi^2 = 17.8$, $p < 0.01$. The cause of heterogeneity is not described, however different cut off values were often not described.

1.5 Quantitative NMP-22

The systematic review by Sathianathen (2018) included five studies (Akagashi, 2001, Miyanaga, 1999, Oge, 2001, Sanchez-Carbayo 2001, Zippe, 1999) with 121, 309, 37, 112 and 180 participants respectively, to investigate the diagnostic performance of the quantitative NMP-22. The cut off value for this test was 9.2, 12, 10, 10 and 10 respectively. The pooled sensitivity and specificity were 0.79 (95%CI 0.63 to 0.90) and 0.76 (95%CI 0.67 to 0.93) respectively. Heterogeneity among studies (sensitivity and specificity) was significant: $\chi^2 = 15.4$, $p = 0.004$ and $\chi^2 = 15.0$, $p = 0.005$. The cause of heterogeneity was not described, however different cut off values were reported.

1.6 ImmunoCyt/uCyt+

The systematic review by Sathianathen (2018) included two studies (Cha, 2012, Schmitz-Drager, 2008) with 1182 and 293 participants respectively, to investigate the diagnostic performance of ImmunoCyt/uCyt+. The cut off value for this test was not applicable. The pooled sensitivity and specificity were 0.83 (95%CI 0.78–0.87) and 0.87 (95%CI 0.85 to 0.89) respectively. No significant heterogeneity among the two studies was found (Table 1).

1.7 UroVysion

- 5 The systematic review by Sathianathen (2018) included one study (Sarosdy, 2006) with 497 participants, to investigate the diagnostic performance of UroVysion. The cut off value was not reported. The sensitivity and specificity were 0.69 (95%CI 0.55 to 0.80) and 0.68 (95%CI 0.55 to 0.79) respectively.

1.8 ADXBladder

- 10 The cohort study by Dudderidge (2019) investigated the diagnostic performance of the ADXBladder test. The cut off value was not reported. The sensitivity and specificity were 0.73 (95% CI 0.61 to 0.83%) and 0.68 (95% CI 0.65 to 0.71%) for the prediction of bladder cancer respectively.

Table 1 Sensitivity and specificity (pooled if applicable) as per cut off value per biomarker as reported by Sathianathen (2018), supplemented by data published by Dudderidge (2019).

Data extracted from author (year)*	Biomarker test (cut off value per study)	N studies, N participants, prevalence of bladder cancer	Sensitivity (pooled specificity if applicable (95%CI))	Heterogeneity (χ^2 , p-value)	Specificity (pooled specificity if applicable (95%CI))	Heterogeneity (χ^2 , p-value)
van Kessel, 2016 and van Kessel, 2017	AssureMDx (0.1917196 2x)	2 (154, 200) 48% (74/154; 97/200)	0.95 (95%CI 0.87 to 0.98)	$\chi^2 = 0.93$, $p = 0.34$	0.85 (95%CI 0.79 to 0.89)	$\chi^2 = 0.01$, $p = 0.91$
Chong, 1999 and Kirolos, 1997	Qualitative BTA (NA 2x)	2 (47, 24) 18% (12/47; 1/24)	0.67 (95%CI 0.40 to 0.85)	$\chi^2 = <0.1$, $p > 0.99$	0.68 (95%CI 0.55 to 0.79)	$\chi^2 = 0.11$, $p = 0.73$
O'sullivan, 2012	CxBladder (NR)	1 (485) 14% (66/485)	0.82 (95%CI 0.71 to 0.89)	NA	0.85 (95%CI 0.81 to 0.88)	NA
Arora, 2009, Gonzalo Rodriguez 2008, Lotan 2008 and Moonen 2005	Qualitative NMP22 (NA 2x, NR and 10)	4 (53, 15, 1166, 28) 10% (38/53; 12/15; 74/1166; 4/28)	0.70 (95%CI 0.46 to 0.87)	$\chi^2 = 17.8$, $p < 0.01^*$	0.85 (95%CI 0.83–0.87)	$\chi^2 = 1.1$, $p = 0.77$
Akagashi, 2001, Miyanaga, 1999, Oge, 2001, Sanchez-Carbayo 2001, Zippe, 1999	Quantitative NMP22 (9.2, 12, 10, 10, and 10)	5 (121, 309, 37, 112, 180) 20% (12/121; 22/309; 27/37; 43/112; 18/180)	0.79 (95%CI 0.63 to 0.90)	$\chi^2 = 15.4$, $p = 0.004^*$	0.76 (95%CI 0.67 to 0.93)	$\chi^2 = 15.0$, $p = 0.005^*$
Cha, 2012, Schmitz-Drager, 2008	ImmunoCyt/uCyt+, (NA)	2 (1182, 293) 18% (245/1182; 27/293)	0.83 (95%CI 0.78 to 0.87)	$\chi^2 = <0.1$, $p = >0.99$	0.87 (95%CI 0.85 to 0.89)	$\chi^2 = 1.8$, $p = 0.19$
Sarosdy, 2006	UroVysion (NR)	1 (497) 10% (51/497)	0.69 (95%CI 0.55 to 0.80)	NA	0.78 (95%CI 0.75 to 0.83)	NA
Dudderidge 2019	ADXB bladder, (NR)	1 (856) 9% (74/856)	0.73 (95% CI 0.61 to 0.83%)	NA	0.68 (95% CI 0.65 to 0.71%)	NA

* Statistically significant, , NA: not applicable NR: not reported

2. Summary statistics

The systematic review by Sathianathan (2018) reported the positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, post test probability with a positive test, post test probability with a negative test and diagnostic odds ratio for the biomarkers AssureMDx, qualitative BTA, CxBladder, qualitative and quantitative NMP-22, ImmunoCyt/uCyt+ and UroVysion. The cohort study by Dudderidge (2019) did not report these outcome measures, so the result is based on a calculation with the reported study data. Post-test probabilities could not be calculated, because this requires an estimation of the pretest probability (based on patient characteristics), and this was unknown. So instead, the positive predictive value was calculated, and the negative predictive value was taken over from the study results.

Based on the summary statistics, the positive likelihood ratio is highest for the AssureMDx, followed by the ImmunoCyt/uCyt+. The negative likelihood ratio is lowest for the ADXBladder and AssureMDx. The post-test probability is highest for the AssureMDx, ImmunoCyt/uCyt+ and CxBladder. The post-test probability is lowest for the AssureMDx, ImmunoCyt/uCyt+ and CxBladder. The ADXBladder also showed a high negative predictive value. The diagnostic odds ratio was highest for the AssureMDx (Table 2).

Table 2 Positive likelihood ratio, negative likelihood ratio and post test probability with a positive and negative test as reported by Sathianathan (2018), supplemented by data published by Dudderidge (2019)

Biomarker test / index test, cut off value	N studies, N participants	Positive LR	Negative LR	Post-test probability with positive test (%)	Post-test probability with negative test (%)	Diagnostic odds ratio (DOR)
AssureMDx	2 (154, 200)	6.6	0.07	12.40	0.15	114.7
BTA (qualitative)	2 (47, 24)	2.1	0.5	4.31	1.06	5.2
CxBladder	1 (485)	5.5	0.21	10.55	0.45	25.7
NMP22 (qualitative)	4 (53, 15, 1166, 28)	4.6	0.36	6.61	0.62	12.9
NMP22 (quantitative)	5 (121, 309, 37, 112, 180)	3.3	0.29	8.98	0.77	31.7
ImmunoCyt/uCyt+	2 (1182, 293)	6.2	0.2	11.74	0.43	8.6
UroVysion	1 (497)	3.3	0.4	6.61	0.85	NR
ADXBladder	1 (856)	2.3*	0.4*	*PPV: 18,1% (95%CI NR)	NPV: 96.4% (95% CI 94.50–97.80%),	5.9*

*Not reported in study but calculated with study data

NR: not reported

PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure “diagnostic performance of biomarkers in detecting bladder cancer” was downgraded by 3 levels to a low GRADE because of study limitations (risk of bias: blinding for the outcome of the biomarker test when cystoscopy was performed was not described in most studies), inconsistency (heterogeneity among studies) and imprecision (the number of included patients).

For the comparison between biomarkers downgrading further for indirectness would have been appropriate since biomarkers were not compared to each other within studies.

5 Conclusions

Diagnostic performance of biomarkers in detecting bladder cancer

Very Low GRADE	The sensitivity of the included biomarkers (AssureMDx, BTA, CxBladder, qualitative and quantitative NMP-22, and ImmunoCyt/uCyt+, UroVysion and ADXBladder ranged from 0.67 to 0.95, the specificity ranged from 0.68 to 0.87. The summary statistics showed the highest positive likelihood ratio for the AssureMDx and ImmunoCyt/uCyt+ and the lowest negative likelihood ratio for the ADXbladder and AssureMDx. Sources: Sathianathen (2018) and Dudderidge (2019)
-----------------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

- 10 De ideale situatie zou zijn dat een urinemarker gebruikt wordt om een cystoscopie overbodig te maken. Dit vereist dat een marker een zeer hoge sensitiviteit en hoge negatieve voorspellende waarde heeft. De werkgroep heeft besloten dat de sensitiviteit 100% zou moeten naderen, gezien de consequenties van het missen van een urotheelcarcinoom. Het missen van een maligniteit weegt niet op tegen de potentiële winst van mensuren, minder belasting voor patiënt en reductie van complicaties door het uitsparen van een cystoscopie.

- 20 De bovengenoemde onderzoeken, veelal van recente datum, laten zien dat urinemarkers in opkomst zijn. Sommigen hebben veelbelovende resultaten. Echter, met een sensitiviteit van 95% wordt nog altijd 5% van de blaastumoren gemist. De werkgroep is van mening dat dit te veel is.

- 25 De werkgroep is van mening dat naar aanleiding van de huidige literatuurstudie het gebruik van urinemarkers als vervanging van een cystoscopie bij de initiële analyse van hematurie ten zeerste af te raden is. In onderzoek setting zou dit eventueel mogelijk zijn.

Aanbeveling

Gebruik geen urinemarkers bij patiënten met hematurie teneinde urotheelcarcinoom op te sporen of uit te sluiten, behalve in onderzoek setting.

Kennislacunes

- 30 De rol van urinemarkers in de primaire diagnostiek van blaaskanker dient verder te worden verkend; hierbij zou ook de potentiële rol van combinatie van urinemarkers kunnen worden bekeken alsook het gebruik van urinemarkers in de follow up om het verloop van eventueel reeds vastgestelde ziekte te vervolgen (dit spaart mogelijk cystoscopieën uit).

Literatuur

Dudderidge T, Stockley J, Nabi G, Mom J, Umez-Eronini N, Hrouda D, Cresswell J, McCracken SRC. A Novel, non-invasive Test Enabling Bladder Cancer Detection in Urine Sediment of Patients Presenting with Haematuria-A Prospective Multicentre Performance Evaluation of ADXBLADDER. Eur Urol Oncol. 2020 Feb;3(1):42-46.

- Raman JD, Messer J, Sielatycki JA, Hollenbeak CS. Incidence and survival of patients with carcinoma of the ureter and renal pelvis in the USA, 1973-2005. *BJU Int.* 2011 Apr;107(7):1059-64.
- 5 Sathianathen NJ, Butaney M, Weight CJ, Kumar R, Konety BR. Urinary Biomarkers in the Evaluation of Primary Hematuria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Bladder Cancer.* 2018 Oct 29;4(4):353-363.

Module 2 Cystoscopie bij vrouwen met microscopisch hematurie

Uitgangsvraag

Is het zinvol om bij vrouwen met microscopische hematurie standaard cystoscopie te doen?

5

Inleiding

Momenteel wordt geadviseerd om bij mannen en vrouwen ouder dan 50 jaar, dus ongeacht het geslacht, een cystoscopie te verrichten in geval van bij herhaling aangetoonde microscopische hematurie. Bij vrouwen onder de 50 jaar is dit te overwegen. Bij vrouwelijke patiënten komt asymptomatische microscopische hematurie frequent voor; in sommige studies wordt een percentage tot wel 30% genoemd (Rabinowitz, 2020). Van deze vrouwen heeft echter maar een klein deel een maligniteit; in één onderzoek bedroeg dit percentage slechts 1,3% (Lippmann, 2017). Mogelijk is er sprake van overdiagnostiek bij het verrichten van een cystoscopie bij alle vrouwen met microscopische hematurie. De vraag is dan of het zinvol is om zonder risico stratificatie standaard een cystoscopie te verrichten bij alle vrouwen met microscopische hematurie.

10

15

Uitgangsvraag

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

20

What are the harms and benefits of cystoscopy versus no cystoscopy in (pre and postmenopausal) females with microscopic hematuria on bladder cancer, survival and/or morbidity?

P: patients Females with microscopic hematuria

25

I: intervention Cystoscopy

C: control No cystoscopy

O: outcome Bladder cancer, survival, morbidity

Relevant outcome measures

30

The guideline development group considered bladder cancer as a critical outcome measure for decision making; and survival, morbidity as an important outcome measure for decision making.

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

35

The working group did not define a minimal clinical (patient) important difference due to the diagnostic nature of this question.

40

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2020 until September 23, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 238 hits. Studies were selected based on the following criteria:

45

- Females with microscopic hematuria.

- Investigated at least one of the outcomes as reported in the PICO.

- Original clinical studies and/or systematic literature reviews of original studies.

- Studies that compared an intervention group (undergo cystoscopy) and a control group (no cystoscopy).

50

Thirteen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods).

5 Results

No studies were included.

Summary of literature

10 No studies were found to answer the research question. Therefore, no systematic literature summary can be given.

Conclusions

No GRADE	It is not known whether evaluation with a cystoscopy to discover a malignancy in females (pre- or postmenopausal) with microscopic hematuria will lead to over-evaluation (with associated costs and risks) compared to no evaluation with a cystoscopy. <i>Sources: None.</i>
-----------------	---

No GRADE	It is not known whether cystoscopy will yield more survival and/or less morbidity versus no cystoscopy in (pre- or postmenopausal) females with microscopic hematuria. <i>Sources: None.</i>
-----------------	---

15 Overwegingen

Er is geen literatuur gevonden die het effect van het uitvoeren van een cystoscopie beschrijft in vergelijking met afwachtend beleid bij vrouwen met microscopische hematurie.

20 Wereldwijd is er weinig consensus over verdere diagnostiek van patiënten met microscopische hematurie. Van oudsher wordt er geen rekening gehouden met het geslacht. De richtlijnen die er tot recent waren (NVU, 2010; Barocas, 2020) adviseren verdere diagnostiek bij microscopische hematurie. In de praktijk wordt bij verdere diagnostiek maar bij een zeer beperkte groep een maligniteit gevonden, en minder vaak bij vrouwen dan bij mannen.

25 De meest recente richtlijn van de AUA uit 2020 werkt met een risico stratificatie waarbij patiënten met microscopische hematurie worden ingedeeld in laag, middel en hoog risico:

30 Tabel: AUA Microscopische hematurie Risico Stratificatie Systeem (Barocas, 2020).

Laag (patiënt voldoet aan alle ondergenoemde criteria)	Matig (patiënt voldoet aan één van ondergenoemde criteria)	Hoog (patiënt voldoet aan één van ondergenoemde criteria)
Vrouwen <50 jaar; mannen <40 jaar	- Vrouwen tussen 50 en 59 jaar - Mannen tussen 40-59 jaar	Mannen of vrouwen > 60 jaar

• Nooit gerookt of <10 pakjaren	• 10-30 pakjaren	• >30 pakjaren
• 3-10 erythrocyten/HPF* in één sediment gevonden	• 11-25 erythrocyten/HPF in één sediment gevonden	• >25 erythrocyten/HPG in één sediment gevonden
• Geen risicofactoren voor urotheelcarcinoom**	• Laag-risico patiënt zonder eerdere analyse en bij herhaling 3-10 erythrocyten/HPF	• Voorgeschiedenis van macroscopische hematurie
	• Risicofactoren voor blaaskanker*	

* HPF = High Power Field=gezichtsveld bij 400x

** Te weten:

- Irritatieve LUTS;
- 5 • Eerdere bestraling;
- Eerdere cyclofosfamide/ifosfamide behandeling;
- Familie-anamnese voor urotheelcarcinoom en Lynch-syndroom;
- Beroepsfactoren, blootstelling aan benzeen en aromatische amines (rubber, verfstoffen);
- 10 • Chronische blaaskatheter

Hieruit vloeit een diagnostisch algoritme voort dat op het volgende neerkomt:

- Laagrisicopatiënten: herhaal het sediment na 6 maanden óf verricht een cystoscopie (en echo); shared decision making.
- 15 • Middel- en hoogrisicopatiënten: verricht een cystoscopie (en respectievelijk echo of CTU).

20 Hiervan gebruikmakende zouden we dus kunnen stellen dat alleen bij vrouwen onder de 50 zonder enige verdere risicofactor en een enkelvoudig urinesediment met een paar erythrocyten er GEEN scopie gedaan hoeft te worden – maar zelfs dit laat de AUA Guideline (vermoedelijk uit defensieve overwegingen) nog als optie open.

25 Saxon beschrijft aan de hand van deze risico stratificatie wat analyse bij vrouwen met laag, middel en hoog risico oplevert: 0, 0.2 respectievelijk 1.3% met maligniteit. Opvallend genoeg waren hierbij slechts 4 met blaascarcinoom en 8 met niercelcarcinoom (waarvan 3 al eerder voor niercelcarcinoom behandeld waren).

30 Als we alleen het leeftijdscriterium nader onderzoeken, dan zien we dat op jongere leeftijd het risico voor maligniteit bij patiënten met microscopische hematurie erg laag is. De DETECT 1-studie (Tan, 2017) liet bij alle mensen onder de 60 jaar een incidentie van slechts 1% zien. In de in ontwikkeling zijnde Europese richtlijn over hematurie (EAU systematic review of the incidence and risk factors of urothelial cancers and RCC in patients with hematuria) wordt genoemd dat onder de 30 jaar met microscopische hematurie er bij geen enkele patiënt maligniteit wordt gevonden (0%). De onderzoeken van Lipman en Jung splitsen deze cijfers nog wat meer uit voor vrouwen en leeftijd. Jung vond bij vrouwen onder 35 de 40 jaar bij slechts 0,02% een maligniteit en Lippman bij 0,6% onder de 60 jaar. De Scandinavische Richtlijnen (A Nordic standard beschreven door Malmstrom, 2019) gaan hier onzes inziens heel vrij mee om en adviseren om bij geen enkele patiënt met

asymptomatische microhematurie nog aanvullende onderzoeken te doen. NICE (National Institute for health and Care Excellence van de NHS, Verenigd Koninkrijk), gaat bij verwijzing uit van een 'risk threshold', bij een positive predictive value (PPV) van 3% op het vinden van kanker bij de klacht wordt analyse geadviseerd. Derhalve heeft NICE geconcludeerd dat een verwijzing binnen 2 weken geadviseerd wordt bij patiënten ouder dan 60 jaar met microscopische hematurie. Omdat met name roken en geslacht (man) bekende risicofactoren zijn en dus niet iedere patiënt met microscopische hematurie een even kleine kans heeft op een blaascarcinoom vindt de Werkgroep dit wel erg vrijblijvend.

- 10 Kijken we naar de mate van microscopische hematurie, dan beschrijven de meeste auteurs niet de mate van hematurie (non-visible hematuria). Alleen Jung geeft aan dat met het oplopen van het aantal erythrocyten het risico op maligniteit toeneemt. Bij vrouwen ouder dan 40 jaar beschrijft hij 0,22, 0,40 en 0,87% bij respectievelijk 3-10, 11-25 en 25-99 erythrocyten per gezichtsveld. Omdat al deze percentages ruim onder de 1% blijven en bij meer dan 25 erythrocyten per gezichtsveld er vaak al sprake is van macroscopische hematurie, heeft de werkgroep besloten om elke vorm van microscopische hematurie als één risicogroep te beschouwen.

- 20 Derhalve heeft de werkgroep besloten het midden te zoeken tussen de (iets defensieve) Amerikaanse richtlijn en naar onze mening vrij liberale Scandinavische richtlijn.

Tabel: NVU (microscopische) hematurie stratificatie systeem.

Laag risico	Matig risico	Hoog risico
Vrouwen en mannen <60 jaar ZONDER risicofactoren*: Nooit gerookt of <10 pakjaren	Vrouwen en mannen < 60 jaar MET risicofactoren*	Vrouwen of mannen ≥50 jaar met macroscopische hematurie
	Vrouwen en mannen ≥60 jaar	
	Vrouwen en mannen <60 jaar zonder risicofactoren met na 6 mnd aanhoudende microscopische hematurie	
	Vrouwen en mannen < 50 jaar met macroscopische hematurie	

*Risicofactoren:

- 25
- Roken
 - Irritatieve LUTS;
 - Eerdere bestraling;
 - Eerdere cyclofosfamide/ifosfamide behandeling;
 - Familie-anamnese voor urotheelcarcinoom en Lynch-syndroom;
- 30
- Beroepsfactoren, blootstelling aan benzenen en aromatische amines (rubber, verfstoffen);
 - Chronische blaaskatheter

Zodoende komen we tot het volgende advies: bij asymptomatisch patiënten (vrouwen en mannen) met elke vorm van microscopische hematurie zonder anamnestic macroscopische hematurie of risicofactoren wordt verdere diagnostiek pas vanaf de leeftijd van 60 jaar aanbevolen. Dit vanwege de zeer lage incidentie gevonden maligniteiten bij vrouwen (en mannen) onder de 60 jaar. Mocht na 6 maanden het urinesediment aanhoudend microscopische hematurie aantonen, dan valt patiënt in de midden risico groep en zal verwijzing naar uroloog of nefroloog moeten plaatsvinden. In het geval dat mensen macroscopische hematurie ontwikkelen behoren ze altijd tot een hogere risicogroep en zullen ze hoe dan ook verwezen moeten worden.

Aanbeveling

Verricht bij iedere vrouw met microscopische hematurie ≥ 60 jaar een cystoscopie.

Verricht geen cystoscopie bij vrouwen met microscopische hematurie < 60 jaar.

Verricht wel een cystoscopie bij vrouwen met microscopische hematurie < 60 jaar indien zij

- Roken of gerookt hebben ≥ 10 pakjaren
- Anamnestic macroscopische hematurie hebben doorgemaakt
- Risicofactoren hebben voor urotheelcarcinoom (bestraling, beroepsexpositie, eerdere chemotherapeutica)
- Na 6 maanden aanhoudend microscopische hematurie hebben

Literatuur

- 15 Barocas D, Boorjian A, Alvarez R, Downs T, Gross C, Hamilton B, Kobshi K, Lipman R, Lotan Y, Ng C, Nielsen M, Peterson A, Raman P, Smith-Bindman R, Souter L. Microhematuria: AUA/SUFU Guideline. 2020 Oct;204:778-786.
- Bradley MS, Willis-Gray MG, Amundsen CL, Siddiqui NY. Microhematuria in Postmenopausal Women: Adherence to Guidelines in a Tertiary Care Setting. J Urol. 2016 Apr;195(4 Pt 1):937-41.
- 20 Cohn JA, Vekhter B, Lyttle C, Steinberg GD, Large MC. Sex disparities in diagnosis of bladder cancer after initial presentation with hematuria: a nationwide claims-based investigation. Cancer. 2014 Feb 15;120(4):555-61.
- Goldberg RP, Sherman W, Sand PK. Cystoscopy for lower urinary tract symptoms in urogynecologic practice: the likelihood of finding bladder cancer. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2008 Jul;19(7):991-4.
- 25 Gonzalez AN, Lipsky MJ, Li G, Rutman MP, Cooper KL, Weiner DM, Badalato G, Decastro GJ, Wenske S, McKiernan JM, Anderson CB. The Prevalence of Bladder Cancer During Cystoscopy for Asymptomatic Microscopic Hematuria. Urology. 2019 Apr;126:34-38.
- 30 Jung H, Gleason JM, Loo RK, Patel HS, Slezak JM, Jacobsen SJ. Association of hematuria on microscopic urinalysis and risk of urinary tract cancer. J Urol. 2011 May;185(5):1698-703.
- Lippmann QK, Slezak JM, Menefee SA, Ng CK, Whitcomb EL, Loo RK. Evaluation of microscopic hematuria and risk of urologic cancer in female patients. Am J Obstet Gynecol. 2017 Feb;216(2):146.e1-146.e7.
- 35 Malmström PU, Skaaheim Haug E, Boström PJ, Gudjónsson S, Bjerggaard Jensen J. Progress towards a Nordic standard for the investigation of hematuria: 2019. Scand J Urol. 2019 Feb;53(1):1-6.

- Matulewicz RS, Rademaker A, Meeks JJ. A simplified nomogram to assess risk of bladder cancer in patients with a new diagnosis of microscopic hematuria. *Urol Oncol*. 2020 Apr;38(4):240-246.
- 5 Rabinowitz DE, Buford K, Wood AM, Marziliano A, Perez-Orozco A, Diefenbach MA, Han J, Hall SJ, Polland A. Incidence of Significant Findings of Microhematuria Workup in Women- What Guidelines Work Best? *Urology*. 2020 Jul 9:S0090-4295(20)30810-4.
- Rai BP, Luis Dominguez Escrig J, Vale L, Kuusk T, Capoun O, Soukup V, Bruins HM, Yuan Y, Violette PD, Santesso N, van Rhijn BWG, Hugh Mostafid A, Imran Omar M. Systematic Review of the Incidence of and Risk Factors for Urothelial Cancers and Renal Cell Carcinoma Among Patients with Haematuria. *Eur Urol*. 2022 Aug;82(2):182-192.
- 10 Saxon GM, Patil D, Hammett J. Microhematuria in Women: Prevalence of Malignancy and Risk Score Evaluation. *Urology*. 2022 Feb;160:34-39.
- Tan WS, Feber A, Sarpong R, Khetrapal P, Rodney S, Jalil R, Mostafid H, Cresswell J, Hicks J, Rane A, Henderson A, Watson D, Cherian J, Williams N, Brew-Graves C, Kelly JD; DETECT I trial collaborators. Who Should Be Investigated for Haematuria? Results of a Contemporary Prospective Observational Study of 3556 Patients. *Eur Urol*. 2018 Jul;74(1):10-14.
- 15

Module 3 Radiologische diagnostiek van hematurie

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de rol van echografie en CT-urografie bij de diagnostiek van maligniteit bij patiënten met (recidiverende) microscopische en macroscopische hematurie?

Introductie

- 10 Het blijft onduidelijk wat de exacte indicaties en rollen zijn voor echografie en CT-urografie (CTU) in het diagnostisch onderzoek van patiënten met hematurie. Bij patiënten met een laag tot gemiddeld risico op urotheelcarcinoom (UC) blijft echografie een goede eerste stap in het diagnostische algoritme, en blanco CT of meerfasen CTU kan dienen als vervolg beeldvorming indien de initiële beeldvorming negatief is maar klachten aanhouden. Bij patiënten met een hoog risico op UC kan meerfasen CTU de eerste stap zijn voorafgaand aan cystoscopie, met retrograde uretero-pyelografie (RUP) en uretero-renoscopie (URS) voor het oplossen van problemen van UC van de hoge urinewegen (Upper Tract Urothelial Cancer, UTUC).

Search and select

- 20 A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What is the diagnostic accuracy of CT/CTU versus echography or MRI/MRU or cystoscopy or URS or RUP or IVU in the evaluation of primary hematuria for the detection of urothelial carcinoma of the upper urinary tract and/or bladder?

- | | | |
|----|-------------------------|--|
| 25 | P: Patient population: | Patients with hematuria (microscopic or macroscopic) |
| | I: Index test: | CT or CT Urography |
| | C: Control test: | Ultrasonography or MRI/MRU or cystoscopy or URS or RUP or IVU. |
| | R: Reference test: | Pathological examination of tissue |
| 30 | O: Diagnostic accuracy: | Urothelial carcinoma of the upper urinary tract and/or bladder |

Timing and setting: first contact with urologist (in hematuria outpatient clinic/center).

Relevant outcome measures

- 35 The guideline development group considered diagnostic performance in detecting bladder cancer as a critical outcome measure for decision making.

Search and select (Methods)

- 40 The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2000 until January 13th, 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 264 hits.

Studies were selected based on the following criteria:

- Patients diagnosed with primary hematuria and no history of bladder cancer
- 45 – Investigation by CT/CTU
- Investigation by echography or MRI/MRU or cystoscopy or URS or IVP
- Diagnostic performance in detecting bladder cancer, compared between CT/CTU and control test
- Systematic review or cohort designs.
- 50

A total of 44 studies were included after the abstracts. After reading the full text, 41 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 3 studies were included.

5 Results

Three studies were included in the analysis of the literature: one systematic review and one cohort study. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

- 10 Two studies did not answer the search question but did describe the diagnostic accuracy of the CT/CTU in patients with hematuria. The results of these studies are described and summarized in Table 1. No assessment of risk of bias was performed for these studies, nor a summary was made in evidence tables, since the studies did not contain a relevant comparison for the search question.

15 **Literature Summary**

Description of studies

20 *CTU versus Ultrasound*

- David (2021) compares the diagnostic accuracy of ultrasound (US) compared to CT-scan for upper urinary tract (UUT) malignancies in 575 patients. Patients were evaluated by clinical evaluation, flexible cystoscopy for the lower tracts, and US for UUT assessment in all patients; usually on the same day in a 'hematuria clinic' setting. The CTU was only carried out (in addition to US) in high-risk patients for UUT. These are patients with significant smoking history and other risk factors similar to those in the best practice policy of the AUA; those with UUT abnormalities on US and individuals with a positive urologic history. For the purpose of this study, urologic history was defined as any of loin pain, recurrent urinary tract infections, history of urinary tract stones, or concomitant/prior history of urologic malignancy. Suspected UUT malignancies on imaging were reviewed by urologists in MDT meetings, with histologic confirmation. Most (81%) patients that underwent CTU had macroscopic hematuria, and 80% were male. The follow-up period after diagnostic tests was not reported.

- 35 Tan (2018) compared the diagnostic accuracy of CT urography to that of renal and bladder ultrasound for identifying urinary tract cancer in 3,556 patients presenting with macroscopic or microscopic hematuria. All patients underwent cystoscopy and upper tract imaging comprising of CTU and/or renal and bladder ultrasound. A total of 2,166 patients underwent renal and bladder ultrasound, and 1,692 underwent CTU in addition to cystoscopy. Renal cancer and upper tract UC were confirmed by histopathological examination when nephrectomy or renal biopsy was performed except in a small number of renal cancers, which were treated with active surveillance without biopsy. Follow-up period after diagnostic tests was not reported.

- 45 It was not possible to pool the data due to small number of studies, heterogeneity in patient population and differences reporting of data.

CTU versus MRU

- 50 Gandrup 2015 aimed to compare split-bolus computed tomography urography (CTU), magnetic resonance urography (MRU) and flexible cystoscopy in 150 patients with

macroscopic hematuria regarding the diagnosis of bladder tumors. However, only diagnostic accuracy of the CTU and MRU were reported and compared. Histopathology was regarded the reference standard. Neither patient characteristics were reported, nor was the follow-up time.

5

CTU versus cystoscopy

No studies were found that reported this comparison.

CTU versus URS

10 No studies were found that reported this comparison.

CTU versus RUP

No studies were found that reported this comparison.

15 Results

CTU versus Ultrasonography

David (2021) reported 12/575 (2.1%) UUT cancers, with male preponderance of cases (11/12; 91.7%). All patients with a malignancy had visible macroscopic hematuria (12/12; 100%) and no UUT cancer was diagnosed in patients with non-visible microscopic hematuria.

20 For the ultrasound the following diagnostic accuracy measures were reported: sensitivity 100%, specificity: 100%, positive predictive value (PPV): 33.3%, negative predictive value (NPV) 100%, accuracy: 95.8%.

For the CTU the following diagnostic accuracy measures were reported: sensitivity 100%, specificity: 99.1%, positive predictive value (PPV): 70.6%, negative predictive value (NPV)

25 100%, accuracy: 99.1%.

No statistical analyses were reported comparing the diagnostic accuracy measures of the CTU and the ultrasonography.

30 Tan (2018) reported that the incidence of bladder, renal and upper tract urothelial cancer was 11.0%, 1.4% and 0.8%, respectively, in macroscopic hematuria. Patients with microscopic hematuria had a 2.7%, 0.4% and 0% incidence of bladder, renal and upper tract urothelial cancer, respectively.

For upper tract urothelial carcinoma:

35 For ultrasound the following diagnostic accuracy measures were reported: sensitivity 14.3%, specificity: 100%, positive predictive value (PPV): 50.0%, negative predictive value (NPV) 99.7%, area under the curve (AUC): 0.571.

For the CTU the following diagnostic accuracy measures were reported: specificity: 99.6%, positive predictive value (PPV): 72.0%. No statistical analyses was reported comparing the diagnostic accuracy measures of the CTU and the ultrasonography.

40 *For bladder cancer:*

For the ultrasound the following diagnostic accuracy measures were reported: sensitivity 50.7%, specificity: 99.3%, positive predictive value (PPV): 84.3%, negative predictive value (NPV) 96.5%, area under the curve (AUC): 0.750.

45 For the CTU the following diagnostic accuracy measures were reported: sensitivity 80.5%, specificity: 97.0%, positive predictive value (PPV): 79.3%, negative predictive value (NPV) 97.2%, area under the curve (AUC): 0.903.

No statistical analyses were reported comparing the diagnostic accuracy measures of the CTU and the ultrasonography.

50

CTU versus MRU

Gandrup 2015 reported that 13/150 (9%) patients had a histopathological confirmed diagnosis of transitional cell carcinoma: seven had pTa, four pT1 and two pT2. For tumor detection using CTU, sensitivity was 61.5%, specificity was 94.9%, the positive predictive value for a histopathological confirmed tumor was 53.3%. While for MRU sensitivity was 76.9%, specificity was 93.4%, and PPV was 52.6%. The negative predictive value was 96.3% for CTU and 97.1% for MRU. No statistical analyses were reported comparing the diagnostic accuracy measures of the CTU and the MRU.

CTU versus cystoscopy

No studies were found that reported this comparison.

CTU versus URS

No studies were found that reported this comparison.

CTU versus RUP

No studies were found that reported this comparison.

Level of evidence

CTU versus Ultrasonography

Diagnostic accuracy measures were downgraded from high to very low due to heterogeneity (1 level) and indirectness (no direct comparison of diagnostic accuracy reported).

CTU versus MRU

Diagnostic accuracy measures were downgraded from high to very low due to imprecision (1 level, small number of patients) and indirectness (no direct comparison of diagnostic accuracy reported).

CTU versus cystoscopy

No studies were found that reported this comparison.

CTU versus URS

No studies were found that reported this comparison.

CTU versus RUP

No studies were found that reported this comparison.

Table 1: Studies reporting the diagnostic accuracy of CT/CTU in patients with hematuria

Author and date	Patient population and number	Reference test	Diagnostic accuracy measures	Other remarks
Trinh, 2018	Patients with hematuria N = 1549	Cystoscopy was used as the initial reference standard, with histopathology and clinical	CT urography accuracy was 91.5% (650/710), sensitivity 86.3% (82/95), specificity 92.4% (568/615),	Of 43 false positives, the majority of interpretation errors were due to benign prostatic

		follow-up as the final reference standard	positive predictive value 63.6% (82/129), and negative predictive value was 97.8% (568/581).	hyperplasia (n = 12), trabeculated bladder (n = 9), and treatment changes (n = 8). Of 13 false negatives, 11 were due to technique, one to a large urinary residual, one to artifact. There were no errors in perception.
Turney, 2006	Consecutive patients attending a fast-track hematuria clinic N = 200	Most likely histology: "Patients with an abnormal cystoscopy (score 2) were either biopsied at the time of flexible cystoscopy or referred for subsequent resection with a rigid cystoscope to obtain samples for histology"	The prevalence of bladder tumors was 24%. When CTU was compared with the histopathological findings, there was one false-positive and three false-negative diagnoses, indicating a sensitivity of 0.93 and a specificity of 0.99, with a 0.98 positive and 0.97 negative predictive value for detecting bladder cancer	A review of the three false negative cases showed that one was missed on original CTU reporting, the second had the appearance of prostate cancer on CTU and the third was a squamous metaplasia.

Conclusions

CTU versus Ultrasound

Very low GRADE	It is unclear whether there is a difference in diagnostic accuracy between CTU and ultrasonography in the evaluation of primary hematuria for the detection of urothelial carcinoma of the upper urinary tract and/or bladder. <i>Source: David, 2021; Tan, 2018</i>
-----------------------	--

CTU versus MRU

Very low GRADE	It is unclear whether there is a difference in diagnostic accuracy between CTU and MRU in the evaluation of primary hematuria for the detection of urothelial carcinoma of the upper urinary tract and/or bladder. <i>Source: Gandrup, 2015</i>
-----------------------	--

5

CTU versus cystoscopy

no GRADE	No studies were found comparing diagnostic accuracy between CTU and cystoscopy in the evaluation of primary hematuria for the detection of urothelial carcinoma of the upper urinary tract and/or bladder. <i>Source: -</i>
-----------------	--

CTU versus URS

no GRADE	No studies were found comparing diagnostic accuracy between CTU and URS in the evaluation of primary hematuria for the detection of urothelial carcinoma of the upper urinary tract and/or bladder. <i>Source: -</i>
-----------------	---

10 Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

De initiële beeldvorming in de huidige richtlijn Hematurie uit 2010 (van der Molen, 2012) is geanalyseerd in een simulatiestudie. Doordat de richtlijn conservatief was, miste het 7,1% van de kankers bij patiënten van 35 jaar en ouder met microhematurie, maar resulteerde niet in door straling geïnduceerde secundaire tumoren en had het de laagste kosten per patiënt (Georgieva, 2019).

15

In de bovenstaande literatuuranalyse van vergelijkende onderzoeken naar de diagnostische nauwkeurigheid van CTU, hebben slechts 3 studies CTU vergeleken met echografie of MRI (David, 2021; Tan, 2018; Gandrup, 2015). Op basis van de resultaten is het niet mogelijk om evidence-based conclusies te trekken wat de optimale diagnostische test is voor urotheelkanker. Daarom zullen aanbevelingen over beeldvorming grotendeels gebaseerd moeten zijn op meningen van experts.

20

Onlangs werd de prevalentie van urinewegkanker in een ziekenhuispopulatie die een analyse voor hematurie onderging, geanalyseerd in de multinationale IDENTIFY-studie. De gecorrigeerde prevalentie van kanker in de blaas was 24,7%, in de hogere urinewegen 1,1% en in de nieren 1,0% (Khadhour, 2021).

25

Men is het er in het algemeen over eens dat beeldvorming voor hematurie moet worden gestratificeerd naar het risico op urinewegkanker (Barocas, 2020; Georgieva, 2019; Linder, 2018; Takeuchi, 2021; Woldu, 2021). Risicofactoren zijn onder meer mannelijk geslacht en een voorgeschiedenis van roken (Rai, 2022). Er zijn meerdere risico predictie modellen gesuggereerd, bijvoorbeeld uit de recente DETECT-I en IDENTIFY-onderzoeken (Khadhour, 2022; Tan, 2019), maar er is geen predictie model gevalideerd in grote patiëntencohorten of een algemeen aanvaard model.

35

Hoewel sommige auteurs beeldvormingsanalyse voorstellen bij alle patiënten ouder dan 40 jaar (Jubber, 2020), wordt de noodzaak van verder onderzoek bij patiënten met niet-zichtbare hematurie ook in twijfel getrokken (Fankhauser, 2021). Vanwege de lagere prevalentie bij vrouwen zijn sekse- specifieke richtlijnen beperkt (Whiteside, 2019).

De meeste richtlijnen zijn het erover eens dat echografie moet worden gebruikt als de eerste stap in de analyse van microhematurie of bij patiënten met hematurie en een laag tot gemiddeld risico op urotheelcarcinoom (UC) (Barocas, 2020; Cauberg, 2011; Georgieva, 2019; Unsal, 2011). Dit is ook kosteneffectief gebleken (Halpern, 2017). Echografie is echter sterk afhankelijk van de operator en heeft een relatief lage sensitiviteit voor de diagnose van UC van de bovenste urinewegen (Common, 2021; Rhéaume-Lanoie, 2014), terwijl de sensitiviteit bij blaastumoren matig is (Knox, 2008). Daarom zou de rol ervan zeer beperkt moeten zijn bij patiënten met macrohematurie (Rhéaume-Lanoie, 2014).

Meerfasen CTU maakt gebruik van straling en wordt over het algemeen beperkt tot voor patiënten met een hoog risico op urinewegkanker. De lage prevalentie van tumoren resulteert in een lage opbrengst bij patiënten met een laag tot gemiddeld risico op UC (Common, 2021; Fenwick, 2021; Waisbrod, 2021; Yecies, 2019). Bij goed geselecteerde patiëntengroepen heeft CTU een hoge sensitiviteit voor kanker in de blaas, vergelijkbaar met flexibele cystoscopie (FC) (Helenius, 2015; Rud, 2020). Een positieve CTU kan de noodzaak van FC ondervangen en patiënten kunnen direct overgaan tot resectie via rigide cystoscopie (Blick, 2012; Kravchick, 2019). Bij patiënten met een laag tot gemiddeld risico kan CT zonder contrastmiddel voldoende zijn om problemen op te lossen indien klachten persisteren (Janssen, 2018; Lisanti, 2014; Mace, 2017).

CTU-protocollen zijn zeer variabel (Ascenti, 2022) en de techniek moet worden geoptimaliseerd voor de beste resultaten (Cheng, 2019). Protocollen met een enkele contrastmiddel bolus, een gesplitste contrastmiddel bolus en een drievoudige contrastmiddel bolus hebben allemaal goede resultaten opgeleverd bij specifieke patiëntenpopulaties (Dallmer, 2019; Karani, 2021; Morrison, 2021). Doordat urinewegtumoren hypervasculair zijn, worden goede resultaten gevonden voor de diagnose van urotheelkanker bij corticomedullaire of urotheel fase protocollen tegen een hypodense achtergrond van een met urine gevulde blaas (Helenius, 2016; Metser, 2012), hoewel de meeste tumoren ook in de portaal-veneuze fase kunnen worden gezien (Ruud, 2020). Bij gebruik van furosemide is een IV-dosis van 5 mg (of 0,1 mg/kg) optimaal (Van Der Molen, 2008; Ljungberg, 2021). De Franse Vereniging voor Genito-urinaire Beeldvorming heeft onlangs hun consensus protocol advies gepubliceerd (Renard-Penna, 2020).

CTU was in het verleden een onderzoek met een hoge stralingsdosis, met risico op door straling-geïnduceerde kankers als de CTU-opbrengst laag is bij patiënten met een laag tot matig risico op maligniteit (Yecies, 2018). Straling kan effectief worden verminderd door gebruik te maken van protocollen met 2-3 bolus contrastmiddelen, vooral bij patiënten met een laag tot gemiddeld risico op maligniteit (Dallmer, 2019). Hoge effectieve doses van 20-30 mSv zouden tot het verleden moeten behoren en met optimalisatie en iteratieve reconstructie kan een 3-fasen CTU worden uitgevoerd met een lage doses van 6 mSv bij patiënten van normale grootte (van der Molen, 2015). Met het toenemende gebruik van nieuwere iteratieve en deep learning beeldreconstructie technieken, zullen de doses verder worden verlaagd (Cheng, 2021).

Magnetische resonantie urografie (MRU) is niet uitgebreid bestudeerd voor de analyse van hematurie, omdat het onderzoek duurder is en de toegang tot MRI voor urografie vrij beperkt is.

- 5 Het vermijdt de noodzaak van bestraling en kan effectief worden gebruikt als vervanging voor CTU bij jonge patiënten, zwangere patiënten, patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en patiënten die ernstige overgevoelighedsreacties hebben gehad op jodiumhoudende contrastmiddelen (Dulku, 2019; Zeikus, 2019).

- 10 Uniformiteit in MRU-protocollen is ook zeer beperkt, en om deze reden heeft de Franse Vereniging voor Genito-urinaire Beeldvorming onlangs hun consensus protocollen gepubliceerd (Rouvière, 2020).

- 15 Retrograde ureter-pyelografie (RUP) speelt een zeer beperkte rol bij hematurie. De sensitiviteit en specificiteit voor UTUC is vergelijkbaar met CTU (Cowan, 2007), maar de diagnostische opbrengst voor evaluatie van onvolledige gevisualiseerde ureter segmenten op CTU is laag (Paspulati, 2020). RUP kan een rol spelen bij het bepalen of tumorachtige laesies kleiner dan 20 mm gevonden bij CTU, UTUC vertegenwoordigen (Takayanagi, 2016). Daarom zou RUP in geselecteerde individuele gevallen een rol kunnen spelen als tweedelijns beeldvormingsmodaliteit, ofwel wanneer de initiële beeldvorming negatief is maar de symptomen aanhouden bij patiënten met een hoog risico op UC, ofwel om verder te helpen bij de diagnose van UTUC. De rol van RUP is in toenemende mate overgenomen door diagnostische uretero-renoscopie (URS) (Gallioli, 2021).

- 25 Als we kijken naar toegankelijkheid in het Nederlandse zorgstelsel, is het over het algemeen duidelijk dat echografie en CTU toegankelijker worden geacht dan MRU, URS en RUP. Bovendien zijn echografie en CTU doorgaans minder belastend voor de patiënt en minder invasief voor patiënten in vergelijking met MRU, URS en RUP. Rekening houdend met anatomie geeft CTU een meer gedetailleerde weergave, bovendien wordt het als meer reproduceerbaar beschouwd voor klinisch gebruik in vergelijking met andere diagnostiek. Rekening houdend met het feit dat er geen sterk bewijs is dat CTU diagnostisch superieur is aan echografie bij de detectie van UTUC en aangezien echografie als zeer afhankelijk van de operator wordt beschouwd, zijn wij van mening dat een deskundig advies op zijn plaats is. Verdere aanbevelingen zijn gedaan door de risicostratificatie van de AUA Microhematurie richtlijnen van 2020 aan te houden (Barocas, 2020).

- 35 In overeenstemming met de AUA Microhematurie richtlijnen van 2020 zijn wij van mening dat echografie de eerste keuze is voor diagnostische beeldvorming voor patiënten met een gemiddeld risico. Een CT zonder contrastmiddel en/of gesplitste bolus CT worden uitgevoerd als/wanneer de symptomen aanhouden en/of de eerste bevindingen geen uitsluitel geven. 40 In de meer recente EAU UTUC-richtlijnen van 2022 wordt het gebruik van echografie niet genoemd. Evenals de AUA en de EAU is de richtlijn groep van mening dat CT de voorkeur heeft boven echografie bij patiënten met een hoog risico.

Aanbevelingen

- 45 Om de risico stratificatie categorieën te herhalen die in deze richtlijn over hematurie worden gebruikt:

Patiënten met hematurie met een laag risico op urotheelcarcinoom:

- Microscopische hematurie bij mensen < 60 jaar zonder risicofactoren*

50

Patiënten met hematurie met een matig risico op urotheelcarcinoom:

- Microscopische hematurie bij mensen < 60 jaar met risicofactoren*
- Aanhoudende microscopische hematurie na 6 maanden bij mensen < 60 jaar
- Microscopische hematurie bij mensen ≥ 60 jaar
- Macroscopische hematurie bij mensen < 50 jaar

Patiënten met hematurie met een hoog risico op urotheelcarcinoom:

- Macroscopische hematurie bij mensen ≥ 50 jaar

* *Risicofactoren zijn onder meer:*

- Roken
- Irritatieve LUTS;
- Eerdere bestraling;
- Eerdere cyclofosfamide/ifosfamide behandeling;
- Familie-anamnese voor urotheelcarcinoom en Lynch-syndroom;
- Beroepsfactoren, blootstelling aan benzenen en aromatische amines (rubber, verfstoffen);
- Chronische katheter

Gebruik echografie als de initiële beeldvorming bij hematuriepatiënten met een matig risico op maligniteit van de urinewegen.

Gebruik een blanco CT of split-bolus CT urografie als vervolg beeldvorming bij hematuriepatiënten met een matig risico op maligniteit van de urinewegen als de initiële beeldvorming negatief is en de symptomen aanhouden.

Gebruik een meerfasen CT urografie als de initiële beeldvorming bij hematuriepatiënten met een hoog risico op maligniteit van de urinewegen.

Overweeg MR urografie, indien beschikbaar, als alternatief voor CT urografie bij:

- Zwangere patiënten
- Patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²)
- Patiënten die ernstige overgevoeligheidsreacties hebben doorgemaakt op jodiumhoudende contrastmiddelen (zie ook richtlijn Veilig Gebruik van Contrastmiddelen, deel 3)

Literatuur

- Ascenti G, Cicero G, Bertelli E, Papa M, Gentili F, Ciccone V, Manetta R, Gandolfo N, Cardone G, Miele V. CT-urography: a nationwide survey by the Italian Board of Urogenital Radiology. *Radiol Med*. 2022 Jun; 127(6): 577-588.
- Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD, Downs TM, Gross CP, Hamilton BD, et al. Microhematuria: AUA/SUFU guideline. *J Urol*. 2020 Oct; 204(4): 778-786.
- 5 Blick CG, Nazir SA, Mallett S, Turney BW, Onwu NN, Roberts IS, Crew JP, Cowan NC. Evaluation of diagnostic strategies for bladder cancer using computed tomography (CT) urography, flexible cystoscopy and voided urine cytology: results for 778 patients from a hospital haematuria clinic. *BJU Int*. 2012 Jul; 110(1): 84-94.
- 10 Cauberg EC, Nio CY, de la Rosette JM, Laguna MP, de Reijke TM. Computed tomography urography for upper urinary tract imaging: is it required for all patients who present with hematuria? *J Endourol*. 2011 Nov; 25(11): 1733-1740.
- Cheng K, Cassidy F, Aganovic L, Taddonio M, Vahdat N. CT urography: how to optimize the technique. *Abdom Radiol (NY)*. 2019 Dec; 44(12): 3786-3799.
- 15 Cheng Y, Han Y, Li J, Fan G, Cao L, Li J, Jia X, Yang J, Guo J. Low-dose CT urography using deep learning image reconstruction: a prospective study for comparison with conventional CT urography. *Br J Radiol*. 2021 Apr 1; 94(1120): 20201291.
- Common J, Ramonas M, Alabousi A. The diagnostic yield of CT Urography in the workup of hematuria with negative cystoscopy. *Can Assoc Radiol J*. 2021 Nov; 72(4): 728-735.
- 20 Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, McCarthy CL, Crew JP. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int*. 2007 Jun; 99(6): 1363-1370.
- Dallmer JR, Robles J, Wile GE, Koyama T, Barocas DA. The harms of hematuria evaluation: Modeling the risk-benefit of using split bolus computerized tomography urography to reduce radiation exposure in a theoretical cohort. *J Urol*. 2019 Nov; 202(5): 899-904.
- 25 David RA, James B, Adeboye D, Bose P, Rai B, Kanda Swamy GV. Accuracy of ultrasound vs computed tomography scan for upper urinary tract malignancies and development of a risk-based diagnostic algorithm for haematuria in a UK tertiary centre. *Int Urol Nephrol*. 2021 Jan; 53(1): 49-57.
- 30 Dulku G, Shivananda A, Chakera A, Mendelson R, Hayne D. Painless visible haematuria in adults: an algorithmic approach guiding management. *Cureus*. 2019 Nov 13; 11(11): e6140.
- Fankhauser CD, Waisbrod S, Fierz C, Becker AS, Kranzbühler B, Eberli D, et al. Diagnostic accuracy of ultrasonography, computed tomography, cystoscopy and cytology to detect urinary tract malignancies in patients with asymptomatic hematuria. *World J Urol*. 2021 Jan; 39(1): 97-103.
- 35 Fenwick AKC, Sala E, Canales DD. Prevalence of urologic disease among patients investigated for hematuria with CT Urography. *Can Assoc Radiol J*. 2021 May; 72(2): 228-233.
- Gallioli A, Territo A, Mercadé A, Fontana M, Boissier R, Gaya JM, et al. The impact of ureteroscopy following computerized tomography urography in the management of upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*. 2021 Feb; 205(2): 392-399.
- 40 Gandrup KL, Løgager VB, Bretlau T, Nordling J, Thomsen HS. Diagnosis of bladder tumours in patients with macroscopic haematuria: a prospective comparison of split-bolus computed tomography urography, magnetic resonance urography and flexible cystoscopy. *Scand J Urol*. 2015 Jun; 49(3): 224-229.
- 45 Georgieva MV, Wheeler SB, Erim D, Smith-Bindman R, Loo R, Ng C, et al. Comparison of the harms, advantages, and costs associated with alternative guidelines for the evaluation of hematuria. *JAMA Intern Med*. 2019 Oct 1; 179(10): 1352-1362.
- Halpern JA, Chughtai B, Ghomrawi H. Cost-effectiveness of common diagnostic approaches for evaluation of asymptomatic microscopic hematuria. *JAMA Intern Med*. 2017 Jun; 177(6): 800-807.
- 50

- Helenius M, Brekkan E, Dahlman P, Lönnemark M, Magnusson A. Bladder cancer detection in patients with gross haematuria: Computed tomography urography with enhancement-triggered scan versus flexible cystoscopy. *Scand J Urol*. 2015; 49(5): 377-381.
- 5 Helenius M, Dahlman P, Lönnemark M, Brekkan E, Wernroth L, Magnusson A. Comparison of post contrast CT urography phases in bladder cancer detection. *Eur Radiol*. 2016 Feb; 26(2): 585-91.
- Janssen KM, Nieves-Robbins NM, Echelmeier TB, Nguyen DK, Baker KC. Could nonenhanced computer tomography suffice as the imaging study of choice for the screening of asymptomatic microscopic hematuria? *Urology*. 2018 Oct; 120: 36-41.
- 10 Karani R, Sung JM, Xie L, Arada RB, Jefferson FA, Parkhomenko E, et al. Comparison of conventional and triple bolus computerized tomographic urography protocols for radiation dose reduction in hematuria evaluation: A randomized controlled trial. *J Urol*. 2021 Jun; 205(6): 1740-1747.
- 15 Khadhour S, Gallagher KM, MacKenzie KR, Shah TT, Gao C, Moore S, et al.; IDENTIFY Study group. The IDENTIFY study: the investigation and detection of urological neoplasia in patients referred with suspected urinary tract cancer - a multicentre observational study. *BJU Int*. 2021 Oct; 128(4): 440-450.
- 20 Khadhour S, Gallagher KM, MacKenzie KR, Shah TT, Gao C, Moore S, et al.; IDENTIFY Study Group. Developing a diagnostic multivariable prediction model for urinary tract cancer in patients referred with haematuria: results from the IDENTIFY Collaborative Study. *Eur Urol Focus*. 2022 Jun 24: S2405-4569(22)00129-8. doi: 10.1016/j.euf.2022.06.001. Online ahead of print.
- 25 Knox MK, Cowan NC, Rivers-Bowerman MD, Turney BW. Evaluation of multidetector computed tomography urography and ultrasonography for diagnosing bladder cancer. *Clin Radiol*. 2008 Dec; 63(12): 1317-1325.
- Kravchick S, Cherniavsky E, Verchovsky G, Peled R. Multidetector computed tomographic urography (MDCTU): Its practical role in diagnosis of upper tract urothelial cancer in patients 50 years and older with different types of hematuria. *Pathol Oncol Res*. 2019 Jan; 25(1): 249-254.
- 30 Linder BJ, Bass EJ, Mostafid H, Boorjian SA. Guideline of guidelines: asymptomatic microscopic haematuria. *BJU Int*. 2018 Feb; 121(2): 176-183.
- Lisanti CJ, Toffoli TJ, Stringer MT, DeWitt RM, Schwoppe RB. CT evaluation of the upper urinary tract in adults younger than 50 years with asymptomatic microscopic hematuria: Is IV contrast enhancement needed? *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Sep; 203(3): 615-619.
- 35 Ljungberg A, Segelsjö M, Dahlman P, Helenius M, Magnusson M, Magnusson A. Comparison of quality of urinary bladder filling in CT urography with different doses of furosemide in the work-up of patients with macroscopic hematuria. *Radiography (Lond)*. 2021 Feb; 27(1): 136-141.
- 40 Mace LR, Galloway TL, Ma A, Montgomery RS, Rockhill RC, Reynolds WW, Marks RM. Diagnostic yield of CT urography in the evaluation of hematuria in young patients in a military population. *Abdom Radiol (NY)*. 2017 Jul; 42(7): 1906-1910.
- Metser U, Goldstein MA, Chawla TP, Fleshner NE, Jacks LM, O'Malley ME. Detection of urothelial tumors: comparison of urothelial phase with excretory phase CT urography - a prospective study. *Radiology*. 2012 Jul; 264(1): 110-118.
- 45 Morrison N, Bryden S, Costa AF. Split vs. single bolus CT urography: Comparison of scan time, image quality and radiation dose. *Tomography*. 2021 May 20; 7(2): 210-218.
- Paspulati A, Gupta A, Hill PA, Morgan MA. The utility of retrograde pyelography to follow up incompletely opacified ureters on CT urography. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 Mar; 45(3): 807-811.

- Rai BP, Luis Dominguez Escrig J, Vale L, Kuusk T, Capoun O, Soukup V, et al. Systematic review of the incidence of and risk factors for urothelial cancers and renal cell carcinoma among patients with haematuria. *Eur Urol.* 2022 Aug; 82(2): 182-192.
- Renard-Penna R, Rocher L, Roy C, André M, Bellin MF, Boulay I, et al.; “French Society of Genitourinary Imaging Consensus group”. Imaging protocols for CT urography: results of a consensus conference from the French Society of Genitourinary Imaging. *Eur Radiol.* 2020 Mar; 30(3): 1387-1396.
- Rouvière O, Cornelis F, Brunelle S, Roy C, André M, Bellin MF, et al.; “French Society of Genitourinary Imaging Consensus group”. Imaging protocols for renal multiparametric MRI and MR urography: results of a consensus conference from the French Society of Genitourinary Imaging. *Eur Radiol.* 2020 Apr; 30(4): 2103-2114.
- Rud E, Galtung KF, Lauritzen PM, Baco E, Flatabø T, Sandbæk G. Examining the upper urinary tract in patients with hematuria - time to revise the CT urography protocol? *Eur Radiol.* 2020 Mar; 30(3): 1664-1670.
- Takayanagi A, Takahashi A, Fukuta F, Okada M, Matsuki M, Sato S, et al. Who needs further evaluations to diagnose upper urinary tract urothelial cancers among patients with abnormal findings by enhanced CT? *Asian J Urol.* 2016 Jan; 3(1): 44-48.
- Takeuchi M, McDonald JS, Takahashi N, Frank I, Thompson RH, King BF, et al. Cancer prevalence and risk stratification in adults presenting with hematuria: A population-based cohort study. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2021 Jan 21; 5(2): 308-319.
- Tan WS, Sarpong R, Khetrapal P, Rodney S, Mostafid H, Cresswell J, et al.; DETECT I Trial Collaborators. Can renal and bladder ultrasound replace computerized tomography urogram in patients investigated for microscopic hematuria? *J Urol.* 2018 Nov; 200(5): 973-980.
- Tan WS, Ahmad A, Feber A, Mostafid H, Cresswell J, Fankhauser CD, et al.; DETECT I trial collaborators. Development and validation of a haematuria cancer risk score to identify patients at risk of harbouring cancer. *J Intern Med.* 2019 Apr; 285(4): 436-445.
- Trinh TW, Glazer DI, Sadow CA, Sahni VA, Geller NL, Silverman SG. Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results. *Abdom Radiol (NY).* 2018 Mar; 43(3): 663-671.
- Turney BW, Willatt JM, Nixon D, Crew JP, Cowan NC. Computed tomography urography for diagnosing bladder cancer. *BJU Int.* 2006 Aug; 98(2): 345-348.
- Unsal A, Calışkan EK, Erol H, Karaman CZ. The diagnostic efficiency of ultrasound guided imaging algorithm in evaluation of patients with hematuria. *Eur J Radiol.* 2011 Jul; 79(1): 7-11.
- Van der Molen AJ, Hovius MC. Hematuria: a problem-based imaging algorithm illustrating the recent Dutch guidelines on hematuria. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Jun; 198(6): 1256-1265.
- Van der Molen AJ, Miclea RL, Geleijns J, Joemai RM. A Survey of radiation doses in CT Urography before and after Implementation of iterative reconstruction. *AJR Am J Roentgenol.* 2015 Sep; 205(3): 572-577.
- Waisbrod S, Natsos A, Wettstein MS, Saba K, Hermanns T, Fankhauser CD, et al. Assessment of diagnostic yield of cystoscopy and computed tomographic urography for urinary tract cancers in patients evaluated for microhematuria: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021 May 3; 4(5): e218409.
- Whiteside JL, Yuen HTH. Asymptomatic microscopic hematuria in women. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2019 Dec; 31(6): 471-476.
- Woldu SL, Ng CK, Loo RK, Slezak JM, Jacobsen SJ, Tan WS, et al. Evaluation of the new American Urological Association guidelines risk classification for hematuria. *J Urol.* 2021 May; 205(5): 1387-1393.

- Yecies T, Bandari J, Fam M, Macleod L, Jacobs B, Davies B. Risk of radiation from computerized tomography urography in the evaluation of asymptomatic microscopic hematuria. J Urol. 2018 Nov; 200(5): 967-972.
- 5 Yecies T, Bandari J, Macleod L, Fam M, Davies BJ, Jacobs BL. Evaluation of the risks and benefits of computed tomography urography for assessment of gross hematuria. Urology. 2019 Nov; 133: 40-45.
- Zeikus E, Sura G, Hindman N, Fielding JR. Tumors of renal collecting systems, renal pelvis, and ureters: Role of MR Imaging and MR Urography versus computed tomography urography. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2019 Feb; 27(1): 15-32.

Module 4 Nefrologische / urologische oorzaken van hematurie

Uitgangsvraag

- 5 Wanneer dient een patiënt met microscopische of macroscopische hematurie verwezen te worden naar een nefroloog of uroloog?

Inleiding

- Zichtbare (macroscopische) hematurie is een opvallend symptoom, zeker als er niet dadelijk een verklaring voor bestaat zoals trauma, een cystitis of een gepasseerde niersteen.
- 10 Daarentegen kan microscopische hematurie vele jaren ongemerkt bestaan, en pas ontdekt worden wanneer voor een andere reden urine analyse wordt verricht.
- Terwijl macroscopische hematurie met het blote oog waarneembaar is, wordt van microscopische hematurie gesproken als er in het urinesediment ≥ 3 erythrocyten/gezichtsveld te zien zijn.
- 15 Hematurie is één van de meest voorkomende urologische diagnoses. De prevalentie van microscopische hematurie onder gezonde vrijwilligers zou tussen de 2,4% tot 31,1% zijn, afhankelijk van de onderzochte populatie (Davis, 2012).
- Er bestaat geen eenduidige test om onderscheid te maken tussen een nefrologische of urologische oorzaak. Met uitzondering van macroscopische hematurie met stolselvorming,
- 20 welke vrijwel altijd van urologische origine is, geeft de mate van hematurie geen richting in een urologische dan wel nefrologische oorzaak; zowel microscopische als macroscopische hematurie kan bij beide voorkomen (Brenner, 2008; Nieuwhof, 1996; Khadra, 2000). Het onderscheid is wel van belang omdat de work-up van een nefrologische, veelal glomerulaire oorzaak, duidelijk kan verschillen van een urologische analyse.
- 25 De presenterende symptomen alsmede de nierfunctie en de aan-/afwezigheid van bijkomende proteïnurie kunnen richtinggevend zijn.

Zoeken en selecteren

- Niet van toepassing. Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de
- 30 werkgroep van mening is dat deze vraag zich niet goed laat beantwoorden middels een literatuursamenvatting.

Samenvatting literatuur

- Niet van toepassing. Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de
- 35 werkgroep van mening is dat deze vraag zich niet goed laat beantwoorden middels een literatuursamenvatting.

Conclusies

- Niet van toepassing. Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de
- 40 werkgroep van mening is dat deze vraag zich niet goed laat beantwoorden middels een literatuursamenvatting.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

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

- 45 Het onderscheid tussen een glomerulaire en niet-glomerulaire oorzaak van hematurie blijft vaak lastig.
- Khadra (2000) vond bij een groep van 1930 patiënten met (micro- en macroscopische) hematurie bij 9,8% een nefrologische oorzaak. Echter, in 60% van de gevallen werd geen diagnose gesteld (Khadra, 2000). Zichtbare hematurie heeft vaak een verklaring zoals kan

worden afgeleid uit de symptomen bij anamnese in combinatie met klinische en laboratorium bevindingen.

- 5 In combinatie met risicofactoren, zoals mannelijk geslacht, toenemende leeftijd, roken, beroeps blootstelling aan urotheliale carcinogenen, een positieve familieanamnese, bestraling van het bekken en chronische inflammatie van de urinewegen kunnen urogenitale maligniteiten worden gevonden bij ongeveer 3% van de patiënten die worden geëvalueerd met microscopische hematurie (Loo, 2013).
- 10 Echter, de meest voorkomende oorzaken van microscopische hematurie zijn niet kwaadaardig: glomerulopathieën (bv IgA nefropathie of dunne basaal membraan nefropathie) en ontsteking van de lagere urinewegen of nierstenen en goedaardige prostaat hypertrofie.
- 15 Overigens is een nefrogene oorzaak van (micro- of macroscopische) hematurie niet gelijk aan een glomerulaire oorzaak van hematurie; een bloeding uit een cyste bij cystenieren zal dan ook geen dysmorphe erythrocyturie laten zien, zoals wel gezien wordt bij glomerulaire hematurie bij bv een IgA nefropathie.
- 20 Zorgvuldig onderzoek van het urinesediment is een belangrijke eerste stap in de analyse voor een glomerulaire aandoening (Cohen, 2003; https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/eenduidige_en_accurate_laboratoriumdiagnostiek_bij_hematurie/startpagina_-_eenduidige_en_accurate_laboratoriumdiagnostiek_bij_hematurie.html). Maar, dysmorphe erythrocyturie sluit een urologische aandoening geenszins uit. Zo bleek uit een retrospectieve analyse van Koo bij 411 opeenvolgende patiënten die zich presenteerden met microscopische hematurie, gedefinieerd als ≥ 3 ery's/gv, die een volledige urologische en nefrologische evaluatie ondergingen, onder patiënten met $> 40\%$ dysmorphe erythrocyturie bij 33/97 (34%) patiënten een urologische aandoening en bij 28/97 (28,9%) een glomerulaire aandoening te bestaan (Koo, 2016). Bij 9/33 (27,3%) patiënten bleek het om een klinisch relevante maligniteit te gaan, en bij 17/33 (51,5%) patiënten bleek dadelijk urologische interventie noodzakelijk. Dit zou bij een groot deel van de patiënten niet zijn gevonden als er geen cystoscopie en/of CT was verricht.
- 35 De waarschijnlijkheid van een glomerulaire oorzaak neemt toe bij aanwezigheid van hypertensie, proteïnurie, achteruitgang van of een gestoorde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min), aanwezigheid van dysmorphe erythrocyturie, aanwezigheid van $> 5\%$ acanthocyten en/of erythrocytencilinders (Crop, 2010; Nagahama, 2005; Köhler, 1991). De afkapwaarde van het aantal dysmorphe erythrocyten, alhoewel niet (goed) onderzocht, om naast urologisch onderzoek ook nefrologisch onderzoek te doen ligt vooralsnog op $> 40\%$ dysmorphe erythrocyturie (Van der Snoek, 1994; Fogazzi, 2008). Bij $> 80\%$ dysmorphe erythrocyturie bestaat er bijna een volledige zekerheid op een glomerulaire aandoening en zou een urologische analyse in eerste instantie achterwege kunnen blijven (Rodgers, 2006). Zie ook Tabel 1.
- 40
- 45 De aanwezigheid van proteïnurie naast hematurie is sterk voorspellend voor een nefrologische oorzaak (Cohen, 2003; Brenner, 2008). Als grenswaarde wordt een albumine uitscheiding van > 300 mg/24 uur aangehouden of een ochtendurine albumine/kreatinine ratio > 30 mg/mmol (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/chronische_nierschade_cns/startpagina_-_chronische_nierschade_cns.html). Urinescreening met teststroken is veelal positief vanaf
- 50

een eiwit(albumine)concentratie van ongeveer 100-300 mg/l. Een positieve urineteststrook voor eiwit samen met hematurie waarbij een urineweginfectie niet waarschijnlijk wordt geacht, rechtvaardigt dan ook een nefrologische analyse. Bij forse macroscopische hematurie kan enig eiwit uit het serum in de urine worden aangetoond, maar een proteïnurie van > 1 gram/24 uur past bij een nefrogene oorzaak.

Patroonherkenning bij verwijzing en analyse van asymptomatische hematurie blijft vooralsnog een belangrijke rol spelen (zie Tabel 1).

10 **Tabel 1. Aanwijzingen voor nefrogene oorzaak van hematurie**

Voorgeschiedenis van nierziekten en/of systeemziekten
Familieanamnese (bijv. cystenieren, sikkelcelziekte, ziekte van Alport)
Anamnese (bijv. recente luchtweginfectie, vochtretentie, oligurie, hypertensie, huidafwijkingen, gewrichtsklachten, doofheid, oogafwijkingen)
Lichamelijk onderzoek: met name verhoogde bloeddruk, oedemen, huidafwijkingen
Laboratoriumonderzoek (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/eenduidige-en-accurate-laboratoriumdiagnostiek-bij-hematurie/startpagina-eenduidige-en-accurate-laboratoriumdiagnostiek-bij-hematurie.html) :
• Urine ○ Afwijkende urinescreening door middel van een urineteststrook (> spoor zwak-positief op de testvelden voor erythrocyten en eiwit), met aanvullend een ▪ afwijkende urinesedimentanalyse. Aanwezigheid van ($\geq 40\%$ dysmorphe) erythrocyten en $\geq 5\%$ acanthocyten en erythrocytencilinders. ▪ proteïnurie of albuminurie (albumine/kreatinine ratio in ochtendurine >30 mg/mmol) • Bloed ○ eGFR < 60 ml/min/1,73m² (geschatte/estimated: eGFR, bijv. CKD-EPI) of stijgend kreatinine moet worden beschouwd als een gestoorde nierfunctie

Conclusies

Zowel microscopische als macroscopische hematurie kan voorkomen bij nefrologische of urologische oorzaken van hematurie (Brenner, 2008; Khadra, 2000).

Een percentage van > 40% dysmorphe erythrocyten is een sterke aanwijzing voor een glomerulaire oorzaak van hematurie, maar als solitaire afwijking onvoldoende om cystoscopie en radiologisch onderzoek van de urinewegen voor het uitsluiten van een urologische aandoening overbodig te maken (Rodgers, 2006; Fogazzi, 2008).

Bij aanwezigheid van $\geq 80\%$ dysmorphe erythrocyturie, $\geq 5\%$ acanthocyten en/of erythrocytencilinders is er hoogstwaarschijnlijk sprake van een glomerulaire oorzaak en kan in eerste instantie worden afgezien van urologisch onderzoek (Rodgers, 2006).

Proteïnurie (≥ 300 mg/24 uur) in combinatie met (microscopische) hematurie en/of achteruitgang in nierfunctie is sterk voorspellend voor een nefrologische oorzaak (Cohen, 2003; Brenner, 2008).

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

Patroonherkenning met een anamnese van de medische voorgeschiedenis, symptomen en risicofactoren voor urogenitale maligniteiten, in combinatie met aanvullend bloedonderzoek zal kunnen leiden tot een onderscheid of er sprake is van een nefrologische of urologische oorzaak van (asymptomatische) hematurie, alhoewel het onderscheid buitengewoon lastig kan zijn.

Het is van belang dat bij microscopische hematurie met een gestoorde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min) en/of proteïnurie allereerst een glomerulaire ziekte wordt uitgesloten, alvorens eventueel bij het niet kunnen bevestigen hiervan, alsnog te verwijzen naar de uroloog.

Andersom, dient hematurie al dan niet in combinatie met risicofactoren voor urogenitale maligniteiten zonder een nierfunctie stoornis en/of proteïnurie allereerst door de uroloog te worden geëvalueerd.

Het bepalen van de nierfunctie en proteïnurie bij gediagnosticeerde (microscopische) hematurie zal bijdragen aan het zo spoedig mogelijk herkennen van een nefrologische dan wel urologische oorzaak en juiste verwijzing.

Kosten (middelenbeslag)

In tegenstelling tot patiënten met macroscopische hematurie, waarbij iedereen urologische evaluatie zou moeten ondergaan (Barocas, 2020; Tan, 2018), ligt dat bij (asymptomatische) microscopische hematurie meer genuanceerd. Vrouwen met een leeftijd < 50 jaar die nooit hebben gerookt en < 25 rode bloedcellen per gezichtsveld in de urine hebben, hebben een relatief lage incidentie van kanker in de urinewegen. Asymptomatische microhematurie heeft maar een matige prognostische waarde voor kanker aan de urinewegen, zoals werd gevonden in een retrospectief populatie onderzoek door Jung (2011) in een groep van 156691 patiënten die een urineanalyse ondergingen. De overall 3-jaars incidentie voor kanker aan de urinewegen bij personen met microscopische hematurie bleek 0,7%. Een hogere leeftijd (in dit onderzoek gedefinieerd als > dan 40 jaar), de aanwezigheid van > 25 rode bloedcellen per gezichtsveld en mannelijk geslacht verhoogden dit risico (Jung, 2011).

Additionele risicofactoren zijn beroepsmatig blootstelling aan carcinogenen, analgetica misbruik, bekken bestraling, chemotherapie (met name cyclofosfamide) en langdurige expositie aan urinekatheters.

Nadere evaluatie van een patiënt met asymptomatische hematurie dient derhalve af te hangen van deze factoren en in gezamenlijk overleg met de patiënt bepaald te worden.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er is tot op heden geen NHG standaard waarin de diagnostiek en aanbevelingen voor de huisartsenpraktijk opgenomen zijn van analyse van (microscopische/macroscopische) hematurie. Waar macroscopische hematurie zal worden opgemerkt door de patiënt, zal microscopische hematurie frequent worden opgemerkt bij dipstick onderzoek van de urine. Deze diagnostiek is beschikbaar in de eerste lijn, makkelijk uitvoerbaar en goedkoop. Alhoewel de vervolgdagnostiek, het urinesediment, bepalen van de nierfunctie en de albumine/kreatinine ratio in de ochtendurine, wat meer impact heeft, is ook deze diagnostiek goed uit te voeren door een patiënt en op korte afstand beschikbaar in Nederland. Het volgen van een gestandaardiseerd stroomdiagram ([link naar stroomdiagram](#)) bij de evaluatie van een patiënt met (asymptomatische) hematurie zal verder bijdragen aan en leiden tot efficiëntere en tijdige diagnostiek van de juiste patiënt naar de juiste specialist. De richtlijn zal onder de aandacht worden gebracht bij de potentiële gebruikers voor implementatie.

Aanbeveling

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Het nauwgezet uitvragen van symptomen in combinatie met leeftijd, geslacht, medische voorgeschiedenis en blootstelling aan risicofactoren voor urogenitale kanker bij patiënten met (asymptomatische) hematurie, alsmede het vervolgens bepalen van de nierfunctie (CKD-EPI) en proteïnurie zal leiden tot een verwijzing naar het meest geëigende specialisme. Het onderzoek van het urinesediment als vervolg op de dipstick analyse, maakt het mogelijk om met meer zekerheid door het geëigende specialisme vervolgonderzoek te laten uitvoeren.

Bepaal bij iedere patiënt die zich presenteert met hematurie de nierfunctie en de mate van proteïnurie.

Beschouw het urinesediment en de mate van dysmorfie van erythrocyten:

- bij >40% dysmorphe erythrocyturie en/of > 5% acanthocyten en/of aanwezigheid van erythrocytencilinders, is er een aanwijzing voor glomerulaire hematurie. Verwijs primair naar een internist-nefroloog. Overweeg hiernaast urologische analyse.

Verwijs patiënten met hematurie in combinatie met persisterend ernstig verhoogde albuminurie (ACR > 30 mg/mmol), primair naar een internist-nefroloog, naast een eventuele urologische analyse.

Verwijs patiënten met hematurie ten gevolge van een vermoeden/vastgestelde erfelijke nierziekte, bv cystenieren, naar een internist-nefroloog.

Kennislacunes

Een eenduidige test om onderscheid te maken tussen een nefrologische of urologische oorzaak van (microscopische) hematurie.

Literatuur

- Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD, Downs TM, Gross CP, Hamilton BD, Kobashi KC, Lipman RR, Lotan Y, Ng CK, Nielsen ME. Microhematuria: AUA/sufu guideline. The Journal of urology. 2020 Oct;204(4):778-86
- Brenner BM. Brenner and Rector's the Kidney. Philadelphia, Saunders; 2008.
- Cohen RA, Brown RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. N Engl J Med. 2003 Jun 5;348(23):2330-8.
- Crop MJ, de Rijke YB, Verhagen PC, Cransberg K, Zietse R. Diagnostic value of urinary dysmorphic erythrocytes in clinical practice. Nephron Clin Pract. 2010;115(3):c203-12.
- Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, Messing EM, Miller SD, Peterson AC, Turk TM, Weitzel W; American Urological Association. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. J Urol. 2012 Dec;188(6 Suppl):2473-81.
- Fogazzi GB, Edefonti A, Garigali G, Giani M, Zolin A, Raimondi S, Mihatsch MJ, Messa P. Urine erythrocyte morphology in patients with microscopic haematuria caused by a glomerulopathy. Pediatric nephrology. 2008 Jul;23(7):1093-100.
- Jung H, Gleason JM, Loo RK, Patel HS, Slezak JM, Jacobsen SJ. Association of hematuria on microscopic urinalysis and risk of urinary tract cancer. J Urol. 2011 May;185(5):1698-703.
- Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, Powell PH, Neal DE. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. The Journal of urology. 2000 Feb;163(2):524-7.

- Köhler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia--a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int.* 1991 Jul;40(1):115-20.
- Koo KC, Lee KS, Choi AR, Rha KH, Hong SJ, Chung BH. Diagnostic impact of dysmorphic red blood cells on evaluating microscopic hematuria: the urologist's perspective. *Int Urol Nephrol.* 2016 Jul;48(7):1021-7.
- 5 Loo RK, Lieberman SF, Slezak JM, Landa HM, Mariani AJ, Nicolaisen G, Aspera AM, Jacobsen SJ. Stratifying risk of urinary tract malignant tumors in patients with asymptomatic microscopic hematuria. *Mayo Clin Proc.* 2013 Feb;88(2):129-38.
- Nagahama D, Yoshiko K, Watanabe M, Morita Y, Iwatani Y, Matsuo S. A useful new classification of dysmorphic urinary erythrocytes. *Clin Exp Nephrol.* 2005 Dec;9(4):304-309.
- 10 Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC). (2022). Richtlijn 'Eenduidige en accurate laboratoriumdiagnostiek bij hematurie'.
https://richtlijnen database.nl/richtlijn/eenduidige_en_accurate_laboratoriumdiagnostiek_bij_hematurie/startpagina_-eenduidige_en_accurate_laboratoriumdiagnostiek_bij_hematurie.html
- 15 Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV). (2018). Richtlijn 'Chronische nierschade'.
https://richtlijnen database.nl/richtlijn/chronische_nierschade_cns/startpagina_-chronische_nierschade_cns.html
- 20 Nieuwhof C, Doorenbos C, Grave W, de Heer F, de Leeuw P, Zeppenfeldt E, van Breda Vriesman PJ. A prospective study of the natural history of idiopathic non-proteinuric hematuria. *Kidney Int.* 1996 Jan;49(1):222-5.
- Rodgers M, Nixon J, Hempel S, Aho T, Kelly J, Neal D, Duffy S, Ritchie G, Kleijnen J, Westwood M. Diagnostic tests and algorithms used in the investigation of haematuria: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2006 Jun;10(18):iii-iv, xi-259.
- 25 Tan WS, Feber A, Sarpong R, Khetrapal P, Rodney S, Jalil R, Mostafid H, Cresswell J, Hicks J, Rane A, Henderson A, Watson D, Cherian J, Williams N, Brew-Graves C, Kelly JD; DETECT I trial collaborators. Who Should Be Investigated for Haematuria? Results of a Contemporary Prospective Observational Study of 3556 Patients. *Eur Urol.* 2018 Jul;74(1):10-14.
- 30 Van der Snoek BE, Hoitsma AJ, Van Weel C, Koene RA. Dysmorphe erythrocyten in het urinesediment bij het onderscheiden van urologische en nefrologische oorzaken van hematurie. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1994;138:721-.
- 35

Module 5 Herevaluatie na negatieve analyse bij hematurie

Uitgangsvraag

5 Hoe dient de herevaluatie van patiënten met hematurie eruit te zien na een negatieve analyse?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Hoe dient de herevaluatie van patiënten met microscopische hematurie eruit te zien na een negatieve analyse?
- 10 2. Hoe dient de herevaluatie van patiënten met macroscopische hematurie eruit te zien na een negatieve analyse?

Inleiding

15 De kans op het detecteren van een blaastumor bij patiënten met asymptomatische microscopische hematurie is 1.2-1.6% (Gonzalez, 2019; van Kessel, 2020). Oudere leeftijd en roken zijn onafhankelijk geassocieerd met de aanwezigheid van een blaastumor bij patiënten met microscopische hematurie (Gonzalez, 2019). De vraag is of bij patiënten met negatieve analyse microscopische en/of macroscopische hematurie, herevaluatie moet plaatsvinden, of (en zo ja wanneer) analyse herhaald moet worden of dat evaluatie kan
20 worden afgesloten. Bij patiënten met macroscopische hematurie wordt vaker een maligniteit van de urinewegen gevonden bij analyse. De vraag is of bij deze patiënten met macroscopische hematurie en een negatieve analyse herevaluatie moet plaatsvinden en zo ja op welke manier.

25 Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the effects of re-evaluation versus no re-evaluation of patients with hematuria after a negative analysis?

30 PICO A: microscopic hematuria

P: patients	Patients with (nonvisible) microscopic hematuria
I: intervention	Re-evaluation, repeat evaluation, cystoscopy, urethra-cystoscopy
C: control	No re-evaluation, discharge, follow up
O: outcome	Malignancy, carcinoma, bladder carcinoma, bladder cancer, UBC, UCC, urothelial carcinoma, quality of life, survival

35

PICO B: macroscopic hematuria

P: patients	Patients with (visible) macroscopic hematuria
I: intervention	Re-evaluation, repeat evaluation, cystoscopy, urethrocystoscopy
40 C: control	No re-evaluation, discharge, follow up
O: outcome	Malignancy, carcinoma, bladder carcinoma, bladder cancer, UBC, UCC, urothelial carcinoma, quality of life, survival

Relevant outcome measures

45 The guideline development group considered malignancy as critical outcome measures for decision making; and survival and quality of life as important outcome measures for decision making.

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

The working group defined the default GRADE boundaries of 0.80 – 1.25 as a minimal clinically (patient) important difference for malignancy and quality of life.

5 Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2000, until September 30th, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 323 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- 10 - Patients with hematuria (microscopic/ macroscopic) after a negative analysis.
 - Investigated at least one of the outcomes as reported in the PICO.
 - Original clinical studies and/or systematic literature reviews of original studies.
 - Studies that compared an intervention group (re-evaluation) and a control (no re-evaluation) group.

15 In total 16 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods).

20 Results

No studies were included in the analysis of the literature.

A. Microscopic hematuria

Summary of literature

5 No studies were found to answer the research question. Therefore, no systematic literature summary can be given.

Conclusions

None. No studies were found to answer the research question.

10 Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

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

Er zijn geen studies gevonden die het effect van herevaluatie versus geen herevaluatie bij patiënten met microscopische hematurie na een negatieve analyse vergelijken. Er is wel onderzoek gedaan naar het effect van herevaluatie bij patiënten met hematurie na een negatieve analyse. Een systematische literatuur review uit 2019 concludeert dat herevaluatie uitgevoerd moet worden bij microscopische hematurie, bij patiënten met een hoog risico of wanneer er nieuwe symptomen optreden (bijvoorbeeld macroscopische hematurie, urinewegsymptomen en vermindering van de nierfunctie) (Jubber, 2019).

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

Uit de literatuur blijkt dat <1% van patiënten met microscopische hematurie en een negatieve analyse bekend is met maligniteit op de langere termijn (Jubber, 2019). Het belangrijkste doel is om patiënten met een maligniteit vroegtijdig op te sporen.

25 Kosten (middelenbeslag)

Er zijn geen kost-effectiviteitsstudies verricht die het effect van herevaluatie versus geen evaluatie bij patiënten met hematurie na een negatieve analyse vergelijken. De extra kosten voor herevaluatie zijn afhankelijk van de methode die wordt gebruikt. De extra kosten van structurele herevaluatie bij alle patiënten met microscopische hematurie wegen waarschijnlijk niet op tegen de baten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Herevaluatie kost tijd en menskracht, terwijl niet duidelijk is wat het oplevert. Daarnaast kunnen patiënten herevaluatie als belastend ervaren.

35

Aanbeveling

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Het nut van herevaluatie na eerdere negatieve analyse in verband met microscopische hematurie, is onduidelijk. Het is ook onduidelijk of het nut van herevaluatie, na negatieve analyse vanwege microscopische hematurie, opweegt tegen de nadelen, met name de kosten.

Voer herevaluatie uit na eerdere negatieve analyse van microscopische hematurie bij patiënten met:

- microscopische hematurie met een verhoogd risico op urologische maligniteiten, of:
- macroscopische hematurie.

B. Macroscopic hematuria

Summary of literature

5 No studies were found to answer the research question. Therefore, no systematic literature summary can be given.

Conclusions

None. No studies were found to answer the research question.

10 Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

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

Er zijn geen studies gevonden die het effect van herevaluatie versus geen herevaluatie bij patiënten met macroscopische hematurie na een negatieve analyse vergelijken. Er is wel onderzoek gedaan naar het effect van herevaluatie bij patiënten met hematurie na een negatieve analyse. Verschillende observationele studies concluderen dat patiënten met macroscopische hematurie en een negatieve analyse uitgesloten worden van herevaluatie. Meerdere studies concluderen dat bij herhaalde macroscopische hematurie met een negatieve analyse herevaluatie essentieel is (Mishriki, 2012; Sells, 2001; Starmer, 2017).

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

Uit de literatuur blijkt dat van de patiënten met herhaalde macroscopische hematurie en een negatieve analyse, 5-10% bekend is met een maligniteit op de langere termijn (Mishriki, 2012; Starmer, 2017).

Het belangrijkste doel is om patiënten met een maligniteit vroegtijdig op te sporen.

25

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn geen kost-effectiviteitsstudies verricht die het effect van herevaluatie versus geen evaluatie bij patiënten met hematurie na een negatieve analyse vergelijken. De extra kosten voor herevaluatie zijn afhankelijk van de methode die wordt gebruikt.

30

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Patiënten kunnen herevaluatie als belastend ervaren. Ook de randvoorwaarden om alleen herevaluatie toe te passen bij patiënten met herhaalde macroscopisch hematurie na een negatieve analyse kan een belemmering zijn.

35 Verder worden er geen problemen verwacht wat betreft aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie.

Aanbeveling

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

40 Het is onduidelijk wat het nut van herevaluatie is, na negatieve analyse vanwege macroscopische hematurie, of op welke wijze deze uitgevoerd zou moeten worden. Het is onduidelijk of het nut van herevaluatie, na negatieve analyse vanwege macroscopische hematurie, opweegt tegen de nadelen, met name de kosten. Wel blijkt dat 5-10% van de patiënten met herhaalde macroscopische hematurie en een negatieve analyse bekend zijn met een maligniteit op de langere termijn.

45

Voer herevaluatie uit bij patiënten met herhaalde macroscopische hematurie.

Kennislacunes

- Hoe dient de herevaluatie van patiënten met microscopische/macroscopische hematurie eruit te zien na een negatieve analyse?
- Wat zijn de voor- en nadelen van herevaluatie versus geen herevaluatie bij patiënten met microscopische/macroscopische hematurie na een negatieve analyse?
- Na hoeveel tijd is herevaluatie bij macroscopische hematurie zinvol?

Literatuur

- 10 Gonzalez AN, Lipsky MJ, Li G, Rutman MP, Cooper KL, Weiner DM, Badalato G, Decastro GJ, Wenske S, McKiernan JM, Anderson CB. The Prevalence of Bladder Cancer During Cystoscopy for Asymptomatic Microscopic Hematuria. *Urology*. 2019 Apr;126:34-38.
- Jubber I, Shariat SF, Conroy S, Tan WS, Gordon PC, Lotan Y, Messing EM, Stenzl A, Rhijn BV, Kelly JD, Catto JWF, Cumberbatch MG. Non-visible haematuria for the Detection of Bladder, Upper Tract, and Kidney Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2020 May;77(5):583-598.
- 15 Mishriki SF, Vint R, Somani BK. Half of Visible and Half of Recurrent Visible Hematuria Cases have Underlying Pathology: Prospective Large Cohort Study with Long-Term Follow-Up. *J Urol*. 2012 Sep 14:S0022-5347(12)04898-7.
- 20 Sells H, Cox R. Undiagnosed macroscopic haematuria revisited: a follow-up of 146 patients. *BJU Int*. 2001 Jul;88(1):6-8.
- Starmer BZ, Singh A, Bromage S. The negative predictive value of a negative repeat urinalysis in patients presenting with haematuria: A review of 1138 patients. *Journal of Clinical Urology*. 2017 Sep;10(5):471-5.
- 25 van Kessel KEM, de Jong JJ, Ziel-van der Made ACJ, Roshani H, Haensel SM, Wolterbeek JH, Boevé ER, Oomens EHGM, van Casteren NJ, Krispin M, Boormans JL, Steyerberg EW, van Criekinge W, Zwarthoff EC. A Urine Based Genomic Assay to Triage Patients with Hematuria for Cystoscopy. *J Urol*. 2020 Jul;204(1):50-57.

Module 6 Hematurie en antistolling

Uitgangsvraag

- 5 Wat is het beste diagnostische beleid bij patiënten met hematurie bij gebruik van de nieuwe antistollingsmiddelen zoals de Directe Orale AntiCoagulantia (DOACs)?

Deze uitgangsvraag bestaat uit de volgende twee deelvragen:

1. Wat is het beste diagnostische beleid bij hematurie bij de nieuwe antistollingsmiddelen zoals de DOACs?
- 10 2. Moet je anders handelen bij een patiënt met hematurie die een DOAC gebruikt dan bij een patiënt met hematurie die een andere vorm van antistolling, of geen antistolling gebruikt?

Inleiding

- 15 Sinds 2016 zijn de DOACs de eerste keus als antistollingsmedicijn in behandeling en preventie van trombosebeen en longembolie en het voorkomen van systemische embolie bij boezemfibrilleren. Het gebruik van DOACs is de afgelopen jaren hierdoor sterk toegenomen. Heeft dit gevolgen voor de diagnostiek: wat is de incidentie van hematurie bij patiënten die gebruik maken van DOACs en is dit anders dan bij gebruik van andere bloedverdünnende
- 20 medicatie? Wat is de incidentie van het vinden van urologische pathologie bij evaluatie van patiënten met hematurie? Ofwel, dient er aanvullend onderzoek te worden gedaan naar onderliggende pathologie, wanneer een patiënt die een DOAC gebruikt zich presenteert met hematurie?

25 Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:

1. What is the effect of additional investigations versus conservative treatment or no investigation in patients with hematuria using DOAC?
- 30

P: patients Patients with hematuria using DOAC
I: intervention Additional investigation
C: control Conservative treatment or no investigation
O: outcome Malignancy, presence of underlying burden, survival, quality of life

35

2. What is the effect of DOAC versus use other (or none) anticoagulant in patients with hematuria? [prognostic question]

- P: patients Patients with hematuria
40 I: intervention DOAC
C: control Warfarin, aspirin, heparin, dipyridamole, vit K antagonist, no medication
O: outcome Malignancy

Relevant outcome measures

- 45 The guideline development group considered malignancy as a critical outcome measure for decision making; and presence of underlying burden, survival, quality of life as an important outcome measure for decision making.

- A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.
- 50

Per outcome measure:

The working group defined a $0.80 < RR < 1.25$ as a minimal clinically (patient) important difference, based on the GRADE default boundaries, for the first question. For the second question no minimal clinically important difference was defined due to the prognostic nature of this question.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms, from 2000, until September 27, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 348 hits.

Studies were selected based on the following criteria:

- Patients with hematuria (microscopic/ macroscopic).
- Investigated at least one of the outcomes as reported in the PICO.
- Original clinical studies and/or systematic literature reviews of original studies.
- Studies that compared an intervention group (additional investigation (1)/ using DOAC (2)) and a control group (expectative or no investigation (1)/ not using DOAC (2)).

In total, 7 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 6 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study was included. However, this study only met the criteria for question 2.

Results PICO question 1:

None of the studies were included in the analysis of the literature.

Results PICO question 2:

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

Summary of literature question 1:

No studies were found to answer the research question. Therefore, no systematic literature summary can be given.

Summary of literature question 2:

Description of studies

Rasmussen 2020 used data from a Danish nationwide cohort of atrial fibrillation (AF) patients treated with oral anticoagulants (OACs) between 2001 and 2015. Patients were excluded if they met the following criteria: any diagnosis of urinary tract malignancy before study inclusion or a cystoscopy or urography (computed tomography urography or magnetic resonance urography) within 2 years prior to study inclusion. A supplemental analysis was performed in which patients with gross hematuria were matched to patients with hematuria from the background population without AF and treatment with OACs. Patients were matched on sex, age, and calendar year on the day of hematuria.

In total 125.063 patients were included with a median age of 74 years. Of them, 29.164 used treatment with direct oral anticoagulant. In total 1900 patients were identified with hematuria, and 769 of urinary tract cancer during follow-up. Of the patients with hematuria, 1893 were included for the supplemental analysis, in which they are matched to a sample of

1893 patients with hematuria without AF and OAC. Controls were matched on sex, age, and calendar year on the day of hematuria.

Results

5 Malignancy:

Rasmussen 2020 reported the percentage of patients who were diagnosed with urinary tract cancer 1-year after the diagnose of gross hematuria. This percentage was 5.3% in patients with AF and OAC treatment, compared to 8.3% in their matched controls (without AF and OAC treatment). This corresponds with a relative risk (RR) of 0.61 (95%CI 0.47-0.77)

10

Level of evidence of the literature:

The level of evidence regarding the outcome measure malignancy was downgraded by 3 levels because of study limitations (risk of bias (-1) due to the (matched) case-control design), applicability (bias due to indirectness (-1) patient population (only patients with atrium fibrillation)), and imprecision (-1; number of events < 300).

15

Conclusion question 1:

No GRADE	It is not known whether additional investigation will yield a higher chance of malignancy diagnosis, increased probability of presence of underlying burden, a different chance of survival, or a lower quality of life, compared to conservative treatment or no investigation in patients presenting with hematuria and using a DOAC. <i>Sources: None.</i>
-----------------	--

Conclusion question 2:

Very low GRADE	It is unclear whether patients presenting with hematuria who use a DOAC have a higher risk of a bladder cancer diagnosis, compared to patients presenting with hematuria who do not use a DOAC. <i>Sources: Rasmussen, 2020.</i>
-----------------------	---

20

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

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

Er zijn geen studies gevonden die het effect van aanvullende diagnostiek vergelijken met expectatief beleid of beperkte diagnostiek in hematurie patiënten die een DOAC gebruiken.

25

Dit punt wordt opgenomen als kennislacune. De AUA-richtlijn beveelt aan om patiënten met microscopische hematurie die deze medicatie, of andere anticoagulantia, gebruiken op dezelfde wijze te evalueren als patiënten die deze medicatie niet gebruiken. Dit een sterke aanbeveling met een lage bewijskracht op basis van slechts 3 studies (Barocas, 2020).

30

Er is één studie gevonden die het effect van het gebruik van een DOAC vergelijkt met het gebruik van geen DOAC op het bestaan van een maligniteit in de urinewegen. De conclusie van de literatuursamenvatting wordt gegradeerd met een zeer lage bewijskracht ("very low"). De studie is uitgevoerd bij patiënten met een hartritmestoornis die hiervoor OACs gebruiken. Een subgroep van deze patiënten met óók hematurie is gebruikt voor een sub-analyse. Deze data zijn gebruikt in de literatuursamenvatting. Echter zijn deze data niet

35

generaliseerbaar naar alle hematurie patiënten omdat alle geïncludeerde studiepatiënten

bekend zijn met hartritmestoornissen. Om deze reden wordt het punt “dient er anders te worden gehandeld bij een patiënt met hematurie die een DOAC gebruikt dan bij een patiënt met hematurie met een andere vorm van antistolling, of geen antistolling gebruikt” ook opgenomen als kennislacune.

- 5 Welke factoren een rol spelen, komt mogelijk niet duidelijk naar voren in de bovengenoemde studie. De controlegroep is gematched op geslacht, leeftijd en jaar van het ontdekken van de ‘hematurie’. Een andere studie die het gebruik van antistolling bij hematurie patiënten vergelijkt met hematurie patiënten die deze medicatie niet gebruiken op het bestaan van “high grade” blaaskanker corrigeert voor geslacht, roken, leeftijd, en
- 10 tumorkarakteristieken (Moschini, 2016). In lijn met andere literatuur spelen de factoren geslacht, roken en leeftijd een rol bij het ontstaan van een maligniteit in patiënten met (microscopische) hematurie (Barocas, 2020). Een studie van Samson, et al. uit 2018, concludeert dat een hogere leeftijd, het mannelijke geslacht, mictie klachten en een voorgeschiedenis met roken risico factoren zijn het bij het ontstaan van een urologische
- 15 maligniteit bij patiënten met microscopische hematurie (Samson, 2018).

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

- Het belangrijkste doel is om patiënten met een maligniteit vroegtijdig op te sporen. De AUA-richtlijn beschrijft dat de kans op het bestaan van een maligniteit waarschijnlijk hoger is bij
- 20 patiënten met microscopische hematurie boven de 50 jaar. Daarnaast wordt een maligniteit vaker waargenomen bij mannen en (voormalig) rokers (Barocas, 2020).

- De nieuwe AUA-richtlijn beveelt aan om gebruik te maken van CT-U bij het evalueren van patiënten met hematurie op het bestaan van een maligniteit in de urinewegen. Echter wordt
- 25 de patiënt dan wel blootgesteld aan straling en toxisch contrast (Samson, 2018). Dit heeft mogelijk invloed op de gezondheid van de patiënten.

Kosten (middelenbeslag)

- Er zijn geen kosten-effectiviteitsstudies verricht die het effect van aanvullende diagnostiek vergelijken met expectatief beleid of beperkte diagnostiek bij patiënten met hematurie die
- 30 een DOAC gebruiken. De extra kosten voor aanvullende diagnostiek zijn afhankelijk van de methode die wordt gebruikt. De extra kosten van structureel aanvullende diagnostiek bij alle hematurie patiënten met een DOAC wegen waarschijnlijk niet op tegen de baten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

- Aanvullende diagnostiek kost tijd en mankracht, terwijl de opbrengst niet duidelijk is. Daarnaast kunnen patiënten aanvullende diagnostiek als belastend ervaren. Het stellen van randvoorwaarden om alleen aanvullende diagnostiek toe te passen bij bepaalde
- 35 leeftijdsgroepen en/of een groep patiënten die wordt beschouwd als “hoog risico” kan een belemmering zijn.
- 40 Deze redenen hebben betrekking op de vraag: dient er anders gehandeld te worden bij een patiënt met hematurie die een DOAC gebruikt dan bij een patiënt met hematurie die een andere vorm van antistolling, of geen antistolling gebruikt? En welke factoren spelen hierbij een rol?

45

Aanbeveling



Evalueer patiënten met hematurie die antistolling zoals een DOAC gebruiken op dezelfde manier als patiënten die geen antistolling gebruiken. Het risico op het hebben van een urologische maligniteit is voor patiënten die een DOAC of andere antistolling gebruiken namelijk vergelijkbaar met patiënten die geen antistolling hebben.

Kennislacunes

- 5 - Wat is het beste beleid bij hematurie bij de nieuwe antistollingsmiddelen zoals de DOACs?
 - Moet je anders handelen bij een patiënt met hematurie die DOACs gebruikt dan bij een patiënt met hematurie die een andere vorm van antistolling, of geen antistolling gebruikt? En welke factoren spelen hierbij een rol?

10 Literatuur

- Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD, Downs TM, Gross CP, Hamilton BD, Kobashi KC, Lipman RR, Lotan Y, Ng CK, Nielsen ME, Peterson AC, Raman JD, Smith-Bindman R, Souter LH. Microhematuria: AUA/SUFU Guideline. J Urol. 2020 Oct;204(4):778-786.
- 15 Moschini M, Karnes RJ, Suardi N, Bianchi M, Pellucchi F, Rocchini L, Damiano R, Serretta V, Salonia A, Montorsi F, Briganti A, Colombo R. Potential Effect of Antiplatelet and Anticoagulant Therapy on the Timing of the Diagnosis of Bladder Cancer. Clin Genitourin Cancer. 2016 Jun;14(3):e245-50.
- 20 Rasmussen PV, Dalgaard F, Gislason GH, Brandes A, Johnsen SP, Grove EL, Torp-Pedersen C, Münster AB, Erikson MS, Pallisgaard JL, Blanche P, Hansen ML. Haematuria and urinary tract cancers in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2021 Sep 21;7(5):373-379.
- Samson P, Waingankar N, Shah P, Friedman D, Kavoussi L, Han J. Predictors of genitourinary malignancy in patients with asymptomatic microscopic hematuria. Urol Oncol. 2018 Jan;36(1):10.e1-10.e6.

25

Module 7 Organisatie van zorg

In deze module worden de organisatorische aspecten van de zorg bij patiënten met hematurie beschreven.

5

Deze richtlijn beschrijft de diagnostiek bij asymptomatische patiënten (ouder dan 18 jaar) met macroscopische en microscopische hematurie.

De prevalentie van microscopische hematurie is in de populatie afhankelijk van leeftijd, geslacht, risicofactoren tussen 2,4 en 31,1 % (Davis, 2012).

10 ICPC-code U06 (hematurie) heeft in de huisartsenpraktijk een prevalentie van 4,6 en een incidentie van 4,2 per 1000 patiënten per jaar (Hendriksen, 2022). Hematurie komt bij mannen 1,5 keer vaker voor dan bij vrouwen.

De ICPC-code maakt geen onderscheid tussen microscopische en macroscopische hematurie.

15 In de urologische praktijk zijn de verwijzingen in verband met hematurie de laatste jaren toegenomen van 8% van alle verwijzingen naar de uroloog in 2005 naar 25% in 2021 (covid jaar) (eigen gegevens Zorgdomein OLVG)). Met name de verwijzingen in verband met microscopische hematurie zijn toegenomen.

20 De werkgroep heeft op basis van een risico inschatting aanbevelingen gedaan over de noodzakelijke aanvullende diagnostiek bij verwijzing. Patiënt wordt ingedeeld in laag, matig of hoog risico groep.

25 Bij asymptomatische macroscopische hematurie is de kans op een maligniteit afhankelijk van geslacht, leeftijd en risicofactoren 11-18% (Rai, 2022).

Het gebruik van antistolling is geen reden om diagnostiek achterwegen te laten, in tegendeel. Het advies is patiënten met macroscopische hematurie, ook degene met antistolling medicatie, naar een uroloog te verwijzen, aangezien de grootste kans is dat de klachten passen bij een urologische diagnose (hoog risico).

30

Bij patiënten met asymptomatische microscopische hematurie is de kans op een maligniteit veel lager, afhankelijk van geslacht, leeftijd en risicofactoren gemiddeld 3%.

In de eerste lijn (huisarts, keuringsarts) zal meestal een urine dipstick zijn verricht. De kans op een fout positieve uitslag is groot, tussen 61 en 5% bij respectievelijk spoor en 4+.

35 Derhalve is het advies een positieve urinedipstick altijd met een urinesediment te bevestigen. Een urinesediment met ≥ 3 erythrocyten per gezichtsveld is afwijkend. Als de hematurie middels een urinesediment bevestigd is, is het advies is om bij patiënten met asymptomatische hematurie jonger dan 60 jaar met risicofactoren te verwijzen. Patiënten <60 jaar zonder risicofactoren of verhoogd risico op nefrologische aandoening is het advies na 6 maanden het urinesediment te herhalen (laag risico).

40

Bij aanhoudende asymptomatische microscopische hematurie na 6 maanden of patiënt ouder dan 60 jaar, patiënt met irritatieve mictieklachten, risicofactoren (roken, cyclofosfamide chemotherapie, (familie met) Lynch syndroom, beroepsexpositie met benzeen chemicaliën of aromatische amines) moet verwezen worden naar de uroloog (matig risico).

45

Daarnaast kunnen deze patiënten zowel een urologische als nefrologische aandoening hebben. Het is relevant om naar factoren te zoeken die hiertussen kunnen differentiëren: bloeddruk, nierfunctiestoornis en eiwit in de urine. Als deze afwijkend zijn is de kans op een nefrologische aandoening groter, en zal eerst analyse via de nefroloog moeten plaatsvinden.

Zij beoordelen of aanvullend een verwijzing naar de uroloog voor een cystoscopie noodzakelijk is.

- 5 Er is geen consensus in de wereld wanneer en op welke termijn patiënten met asymptomatische microscopische hematurie geanalyseerd moeten worden. Over het algemeen is die consensus (verwijzen naar uroloog) er wel bij patiënten met macroscopische hematurie.

- 10 De Stichting voor interdisciplinaire kennisdeling en -ontwikkeling in de oncologische zorg (SONCOS) beschrijft: de wachttijd voor een eerste polikliniekbezoek voor een patiënt met de vraagstelling maligniteit is maximaal één week. Doorlooptijd voor diagnostiek is maximaal drie weken en de tijd tussen eerste polikliniekbezoek en start van de therapie is maximaal zes weken. Gezien het verhoogde risico bij macroscopische hematurie op een maligniteit zal met name hier aan de SONCOS norm voldaan moeten worden (SONCOS, 2022).

- 15 NICE (National Institute for health and Care Excellence van de NHS, Verenigd Koninkrijk), adviseert in hun guideline NG-12 suspected cancer: recognition and referral (NICE, 2015) bij een positive predictive value op kanker van meer dan 3% nadere analyse. Er wordt geadviseerd dat een patiënt >45 jaar met macroscopische hematurie binnen 2 weken wordt verwezen. Een asymptomatische patiënt >60 jaar met microscopische hematurie hoeft niet meer urgent verwezen te worden.

- 25 In de Scandinavische landen (Nordic standard) zijn tussen 2008 en 2015 Fast-Track Pathways (FTP) geïntroduceerd. Dit gold voor patiënten met macroscopische hematurie en symptomatische patiënten >40 jaar met microscopische hematurie. Voor de asymptomatische microscopische hematurie gold geen FTP. Er wordt niet beschreven wat dit protocol inhoudt.

- 30 Vanaf 2016 wordt in Denemarken bij asymptomatische microscopische hematurie ongeacht de leeftijd niet verwezen voor analyse, omdat het risico op een maligniteit <5% is. In Zweden geldt dit al 20 jaar. Zij zien geen stijging van het aandeel slecht gedifferentieerde (niet-spierinvasieve) blaaskankers. In Denemarken werd een lichte stijging gezien met meer high risk niet-spierinvasieve blaaskankers. Hun advies is om zonder symptomen geen urine screening te verrichten. Een Amerikaanse studie (Ramirez, 2016) liet zien dat patiënten met microscopische hematurie vaker een low risk blaaskanker hebben dan patiënten met macroscopische hematurie.

- 40 Concluderend: De werkgroep doet geen uitspraak over de verwijstermijn. In de praktijk zullen de meeste patiënten met macroscopische hematurie binnen 3 weken gezien worden door een uroloog om aan de SONCOS norm te kunnen voldoen. Bij asymptomatische microscopische hematurie kan de werkgroep geen uitspraak doen over de termijn voor verwijzing naar uroloog of nefroloog.

Voorlichting

- 45 De patiënt met hematurie moet geïnformeerd worden over potentiële (levensbedreigende) aandoeningen. Daarnaast is het belangrijk dat de patiënt duidelijk geïnformeerd is over op welke wijze urine moet worden afgenomen, bewaard en vervoerd.

- 50 In 2022 wordt de LESA lab herzien door het NHG waar ook een hoofdstuk over (de diagnostiek van) hematurie wordt opgenomen.

Samenvattend:

1. Positieve urinedipstick dient altijd bevestigd te worden met urinesediment
2. Microscopische hematurie < 60 jaar zonder risicofactoren: na 6 maanden urinesediment herhalen (laag risico). Alle overige patiënten verwijzen naar uroloog en/of nefroloog (matig en hoog risico)

Literatuur

- Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, Messing EM, Miller SD, Peterson AC, Turk TM, Weitzel W; American Urological Association. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. J Urol. 2012 Dec;188(6 Suppl):2473-81.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Suspected cancer: recognition and referral. NICE guideline NG-12 (2015). Beschikbaar via: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12/resources/suspected-cancer-recognition-and-referral-pdf-1837268071621> Laatst geraadpleegd 15 November 2022.
- Hendriksen JMT. ICPC-codering: toelichting bij rubrieken. Beschikbaar via: <https://www.nivel.nl/nl/nivel-zorgregistraties-eerste-lijn/informatie-voor-deelnemende-peilstations/icpc-codering-toelichting-bij-rubrieken> Laatst geraadpleegd 15 November 2022.
- Rai BP, Luis Dominguez Escrig J, Vale L, Kuusk T, Capoun O, Soukup V, Bruins HM, Yuan Y, Violette PD, Santesso N, van Rhijn BWG, Hugh Mostafid A, Imran Omar M. Systematic Review of the Incidence of and Risk Factors for Urothelial Cancers and Renal Cell Carcinoma Among Patients with Haematuria. Eur Urol. 2022 Aug;82(2):182-192.
- Ramirez D, Gupta A, Canter D, Harrow B, Dobbs RW, Kucherov V, Mueller E, Streeper N, Uhlman MA, Svatek RS, Messing EM, Lotan Y. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. BJU Int. 2016 May;117(5):783-6.
- SONCOS. Multidisciplinaire normering oncologische zorg in Nederland - Normeringsrapport 10, 2022. Beschikbaar via: https://demedischspecialist.nl/sites/default/files/2022-03/soncos_normeringsrapport_versie_10_2022.pdf Laatst geraadpleegd 15 November 2022.

Bijlagen Concept Herziening Richtlijn Hematurie

Notulen invitational conference richtlijn Herziening Hematurie

Datum : 13 mei 2020

Tijd : 17:00 – 18:00

5 **Locatie** : Domus Medica, Mercatorlaan 1200, Utrecht (vergadercentrum eerste verdieping)

Aanwezig : David Bos (NVKC), Hans Ubbels (Leven met Blaas- of nierkanker), Else Wolak (Leven met Blaas- of nierkanker), Khpodeza Koppenhol (IGJ), Marleen van Son (Kennisinstituut), Marina Hovius, Hanneke van de Lee (Kennisinstituut), Irina Mostovaya (Kennisinstituut)

Genodigd maar niet aanwezig:

- Participerende wetenschappelijke verenigingen: NVvH
- Koepels van zorginstellingen (NVZ, NFU, STZ, ZKN)
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)
- 15 • Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen
- Nederlandse Associatie Physician Assistants (NAPA)
- Zorginstituut Nederland (ZINL)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
- ZonMw
- 20 • Lareb

1. Opening

Marina opent de vergadering en heet iedereen welkom.

2. Voorstelronde (naam, organisatie en functie)

Iedereen stelt zich kort voor. Zie ook lijst met aanwezigen.

3. Toelichting doel van de avond en proces richtlijnontwikkeling:

Doel van de avond is het verzamelen van input van verschillende partijen om uiteindelijk een complete richtlijn op te stellen. Hierbij wordt rekening gehouden met wat de stakeholders belangrijk vinden en wat er leeft. Hier zal bepaald worden welke punten wel en welke niet worden meegenomen in de richtlijn. Het zal een multidisciplinaire richtlijn worden met een plan de implementatie te verbeteren, welke aansluit op de praktijk en de bestaande zorgprocessen.

De doelstelling is het ontwikkelen van een multidisciplinaire, helder afgebakende richtlijnmodules over hematurie waarin de patiënt centraal staat.

Er wordt gevraagd voorhoeverre huisartsen (NHG) aangehaakt zijn bij de herziening van deze richtlijn. De NHG heeft schriftelijk gereageerd op de uitnodiging voor de invitational, en aangegeven dat mits een drietal punten worden geaddresserd deelname van de NHG bij de richtlijnwerkgroep nodig is. De deelnemers van de vergadering geven aan dat deelname van huisartsen aan dit traject juist zeer relevant lijkt – patiënten met hematurie worden eerst door een huisarts gezien. Er wordt afgesproken dat de NHG weer benaderd wordt en er nogmaals wordt gevraagd of zij in ieder geval een afgevaardigde voor de klankbordgroep willen afvaardigen.

4. Impact probleem hematurie en richtlijn

Er bestaat reeds een richtlijn Hematurie, die in 2010 is geautoriseerd. Sindsdien zijn er een aantal veranderingen geweest op het gebied van de diagnostiek. Om deze reden

zullen er 9 modules, waarvan 8 met een systematische literatuursearch en één module over Organisatie van Zorg.

- 5 Bespreken raamwerk & prioriteiten (afbakening en inhoudelijke hoofdlijnen van de richtlijn)
Diagnostiek, laboratoriumonderzoek van urine (en proteïnurie): wat is de diagnostische waarde van nieuwe technieken?
Er wordt een richtlijn diagnostiek van hematurie momenteel ontwikkeld door de NVKC. David
- 10 geeft aan dat deze richtlijn zich richt op de analyse technieken. De vraag of een urinestick of sediment gebruikt dient te worden valt hierbuiten.
Diagnostiek, cystoscopie: is het zinvol om bij postmenopauzale vrouwen met microscopische hematurie standaard cystoscopie te doen?
Geen opmerkingen of bezwaren over dit knelpunt vanuit de deelnemers van de vergadering.
- 15 Diagnostiek: wat is de diagnostische waarde van nieuwe radiologische beeldvormingstechnieken, zoals de CT-IVP, voor patiënten die zich presenteren met microscopische of macroscopische hematurie?
Er is helaas geen afvaardiging van de NVvR voor de invitational of werkgroep wegens de COVID-19 crisis. Deze vraag zal nog een de NVvR afgevaardigde te zijner tijd worden
- 20 voorgelegd. Geen opmerkingen of bezwaren over dit knelpunt vanuit de deelnemers van de vergadering.
Hematurie en nefrogene oorzaken: hoe dient de diagnostiek naar nefrogene oorzaken van hematurie eruit te zien? Welke diagnostiek naar nefrogene oorzaken? Wanneer verwijzen naar nefroloog? Noodzaak van urologische analyse in aanvulling hierop?
- 25 De deelnemers van de vergadering geven nogmaals aan dat betrokkenheid van de NHG bij deze vraag erg relevant is. Er wordt gediscussieerd over hoe tevreden urologen over de verwijzingen vanuit de eerste lijn in verband met hematurie zijn. Marina geeft aan dat in de eigen regio er regelmatig scholingen worden gegeven, en dit leidt ertoe dat de kwaliteit van de verwijzingen toeneemt. Er zijn wel studies die aantonen dat bepaalde groepen met
- 30 hematurie (oa postmenopauzale vrouwen) minder vaak verwezen worden dan dat het volgens de richtlijn zou moeten.
Screening: Wat is de rol van screening op hematurie bij volwassenen?
Dit is een bredere vraag dan alleen voor de tweede lijn. Dit is nog een vraag waarover wordt
- 35 getwijfeld of het definitief is. Er wordt gevraagd of screening bij hematurie bij kinderen toe is aan een herziening. Marina licht toe dat ten tijde van het schrijven van de projectaanvraag er overlegd is met de kinderartsen (NVK). De NVK gaf aan dat er geen noodzaak is van het herzien van het gedeelte van de richtlijn over screening op hematurie bij kinderen.
Hoe dient de follow-up van patiënten met microscopische en macroscopische hematurie eruit te zien na een negatieve analyse? Voorstel alternatieve vraag: wat is het beleid bij
- 40 persisterende/herhaaldelijke hematurie?
Geen opmerkingen of bezwaren over dit knelpunt vanuit de deelnemers van de vergadering.
Hematurie en antistolling: wat is het beleid bij hematurie bij de nieuwe stollingsmiddelen zoals de NOACs en DOACs?
Aandachtspunt – door antistolling komt een bron van bloeding eerder aan het licht. Het is niet
- 45 zo dat mensen die antistolling gebruiken vaker geen reden hebben voor de hematurie.
Niertrauma: Wat is het beleid bij hematurie en niertrauma bij volwassenen?
Voor deze module hebben traumachirurgen de wens geuit om deel te nemen aan de richtlijn, en is er ook een traumachirurg afgevaardigd van de werkgroep.
Hoe dient de zorg worden georganiseerd om het diagnostisch traject van patiënten met
- 50 hematurie optimaal te laten verlopen?

- Ook bij dit hoofdstuk is input van de NHG relevant – ivm transmurale afspraken. Vaak maakt een stroomschema ook een onderdeel uit van dit hoofdstuk – een zorgpas wordt beschreven. Khodeza geeft aan - calamiteiten die in betrekking met hematurie bij de IGJ zijn gemeld hebben met name betrekking op een delay. Er wordt gediscussieerd over de mogelijkheid om doorlooptijd op te nemen in de richtlijn – dit is afhankelijk van de beschikbare evidence en draagvalk in het veld. Vaak worden doorlooptijden niet in richtlijnen genoemd, maar bijvoorbeeld wel in veldnormen. Doorlooptijd – voor de tweede lijn is de definitie – vanaf het moment van de verwijzing tot stellen diagnose. Deze tijd is zowel afhankelijk van organisatie binnen het ziekenhuis, maar ook van de wensen en mogelijkheden van de patiënt. Hans geeft aan dat wanneer er doorlooptijden in richtlijn worden beschreven, het aan patiënten onrust geeft wanneer een doorlooptijd niet gehaald wordt.
- 10 Aanvullende input van werkgroep: hoe dient het beleid eruit te zien bij patiënten met aanhoudende hematurie en een bekende benigne oorzaak hiervoor (bloeding na bestraling) of onbekende oorzaak?
- 15 Geen opmerkingen of bezwaren over dit knelpunt vanuit de deelnemers van de vergadering.

5. Rondvraag

- Aan alle deelnemers wordt gevraagd of zij nog aandachtspunten hebben voor de richtlijnwerkgroep.
- 20 Else Wolak geeft aan – het zou goed zijn om aandacht te besteden aan wanneer een cystoscopie kan worden voorkomen, want onaangename procedure vanuit patiëntsperspectief. Bij vrouwen wordt blaaskanker vaak in een later stadium, en agressievere tumoren gediagnosticeerd. De prognose van vrouwen met blaaskanker is ook slechter. Marine geeft aan dat zij hoopt dat de werkgroep duidelijkere aanbevelingen kan formuleren over indicatiestelling van aanvullend onderzoek bij postmenopauzale vrouwen.
- 25 Khodeza vraagt over al gegevens zijn over hematurie incidentie en prevalentie in huisartsenpraktijk. Helaas is hier nog steeds geen duidelijke informatie over. Psychosociale begeleiding van deze patiëntgroep is ook een relevant aandachtspunt – mensen mijden soms zorg uit angst.
- 30 David – complimenten voor het raamwerk. Bij klinische chemie zijn er veel ontwikkelingen geweest op het gebied van techniek. Evt aandachtspunt is samenvoeging van de NVKC richtlijn Hematurie en NVU richtlijn Hematurie in de toekomst.

35 6. Vervolgprocedure

- De notulen van deze avond worden verspreid, en er is gelegenheid tot commentaar of aanvullingen hierop. De werkgroep zal alle besproken knelpunten bespreken, en een prioritering moeten maken (voor de richtlijn is maar beperkt budget en tijd beschikbaar, dus er zal een keuze gemaakt moeten worden). Met deze prioritering wordt het raamwerk voor de richtlijn opgesteld. Alle aanwezigen ontvangen de overwegingen voor prioritering en het raamwerk.
- 40

- Als de conceptrichtlijn gereed is zal deze ter commentaar aan alle genodigden worden verstuurd, er is dan gelegenheid commentaar/suggesties te leveren. Dit commentaar wordt verwerkt in een voor autorisatie geschikte richtlijn. Autorisatie van de wetenschappelijke verenigingen in de kerngroep is nodig. Andere partijen krijgen de richtlijn ook ter informatie of autorisatie vastgesteld (procedures hiervoor verschillen per partij/vereniging).
- 45

7. Sluiting

- 50 Iedereen bedankt voor de komst en actieve participatie.

Module 1a Instructies voor urineverzameling

A) Toelichting en achtergrondinformatie voor de patiënt

5 Wat is hematurie?

Hematurie is de medische naam voor bloed in de urine. Er wordt onderscheid gemaakt tussen macroscopische en microscopische hematurie. Bij microscopische hematurie ziet de urine er normaal uit. Met andere woorden: het bloed is niet met het blote oog zichtbaar, maar alleen met een urinestrip of onder een microscoop. Macroscopische hematurie is wel met het blote oog zichtbaar. De urine kan dan roze, rood of donkerbruin zijn en klontjes bevatten. Hoe veel bloed er aanwezig is, zegt weinig over hoe ernstig een probleem is. Maak daarom altijd een afspraak met uw huisarts als u bloed plast. Ook als dit maar een klein beetje is.

15 Hoe ontstaat hematurie?

Bloed in de urine kan verschillende oorzaken hebben. Dat kunnen zowel goedaardige als kwaadaardige oorzaken zijn. Enkele voorbeelden hiervan zijn:

- Ontsteking van de urinewegen en/of blaas of nierbekken
- Nier- of urinewegstenen
- Kanker van de urinewegen (nier, urineleider, blaas, prostaat, plasbuis)
- 20 • Gevolgen van een ongeval
- Aandoeningen van de nierfiltertjes

Bloed in de urine is niet altijd een gevolg van een ziekte. Mogelijke onschuldige oorzaken zijn menstruatie, of recente seksuele of zware lichamelijke activiteit. Ook kan het zo zijn dat de urine roze of rood is gekleurd door andere oorzaken dan bloed, zoals het eten van rode bieten of rabarber, of door het gebruik van bepaalde medicijnen (bijvoorbeeld rifampicine). Deze oorzaken van bloed in de urine of rode verkleuring moeten uitgesloten worden voordat verder onderzoek wordt uitgevoerd. Het is daarom belangrijk dat u uw arts vertelt of u ongesteld bent, of u bovenstaand voedsel heeft gegeten en of u medicijnen gebruikt.

30 Onderzoek bij hematurie

Als onschuldige oorzaken van hematurie of foutieve uitslagen uitgesloten zijn wordt er verder onderzoek gedaan. Er worden verschillende onderzoeken uitgevoerd.

- 35 • In de meeste gevallen wordt microscopische hematurie aangetoond met een urinestrip. Dit is een teststrook, die in de urine gehouden wordt en verkleurt wanneer er bloed aanwezig is. Bij roze of rode urine door voeding of medicijnen zal deze uitslag niet afwijkend zijn.
- Om een blaasontsteking uit te sluiten kan een extra onderzoek worden gedaan. Dit heet 'dipslide' of urinekweek. Er wordt gekeken hoe veel bacteriën er in een buisje groeien. 40 Veel bacteriën wijst op een blaasontsteking.
- In het laboratorium kan de urine verder onderzocht worden, bijvoorbeeld door onder een microscoop te kijken welke cellen aanwezig zijn, en of er andere afwijkingen te zien zijn.
- Afhankelijk van het urineonderzoek kunt u worden doorverwezen om een verklaring te vinden voor de hematurie. Dit kan naar een uroloog of naar een nefroloog zijn. 45

B) Patiëntinstructie voor het verzamelen van urine voor onderzoek naar bloed in urine (hematurie)

- 5 U heeft bloed geplast of uit urineonderzoek bleek dat er rode bloedcellen in uw urine zitten (hematurie). Om na te gaan wat de oorzaak is van de hematurie, heeft uw arts verder onderzoek aangevraagd. Het is belangrijk dat u de urine voor dit onderzoek op de juiste manier verzamelt. In deze instructie staat hoe u de urine het beste opvangt en inlevert.

Hoe moet ik me voorbereiden op dit onderzoek?

- 10 Om de urine goed te beoordelen, moet u andere oorzaken van bloed in de urine voorkomen. Verzamel daarom geen urine als u ongesteld bent. Vermijd ook seksuele en zware lichamelijke activiteit de dag voor het verzamelen.

Waar in vang ik urine op?

- 15 Gebruik altijd een nieuw en ongebruikt plaspotje met schroefdeksel. Dit krijgt u van uw behandelend arts of van het laboratorium. In veel gevallen krijgt u ook buisjes en een instructie over het vullen bij het potje mee. Gebruik geen plastic flessen of andere schoongemaakte potjes, waar bijvoorbeeld jam, crème of appelmoes in heeft gezeten. Er blijven altijd restjes achter. Deze kunnen een verkeerde uitslag geven.

20

Wanneer vang ik urine op?

- Verzamel bij voorkeur de eerste urine op de dag, direct nadat u bent opgestaan. Deze urine is namelijk het meest geconcentreerd. Als de eerste ochtendurine niet lukt, mag het ook de tweede ochtendurine zijn. Lukt het ook niet om de tweede ochtendurine in te zamelen, neem dan contact op met uw zorgverlener voor overleg over het inzamelen van urine op een ander tijdstip. Eet en drink zo weinig mogelijk voor het verzamelen, ook in de nacht.

25

Welk deel van de urine vang ik op?

- 30 Voor het urineonderzoek is de zogenaamde middenstroomurine het meest geschikt. Dit is het middelste gedeelte van de plas. Door het eerste beetje urine uit te plassen in het toilet spoelt u cellen of bacteriën die afkomstig zijn van de schaamlippen, penis of de huid weg. Zo kunnen deze niet storen bij het onderzoek. Het middelste (tweede) gedeelte vangt u op in het potje en het laatste deel plast u weer in het toilet.

Hoe voer ik het verzamelen uit?

- 35 Hieronder staat stap voor stap hoe u de urine het beste opvangt. Als u ook urine voor een urinekweek moet opvangen en instructies heeft gekregen voor het schoonmaken van de schaamlippen of penis, poets dan niet te hard. Daarmee kunnen kleine beschadigingen ontstaan die het onderzoek storen.

40

Instructie voor vrouwen

1. Was uw handen goed met warm water en zeep.
2. Ga met gespreide benen op het toilet zitten.
3. Maak het deksel van het urinepotje los. Raak hierbij de binnenkant van potje en deksel niet aan.
4. Begin met plassen, terwijl u de schaamlippen gespreid houdt met één hand. Plas het eerste beetje uit in het toilet.
5. Houd met uw andere hand het potje in de plasstraal. U hoeft uw plas tussendoor niet per se op te houden.

45

6. Vul het urinepotje tot minimaal de helft.
7. Haal het urinepotje uit de straal en plas het laatste beetje uit in het toilet.
8. Sluit het potje goed af met het deksel en spoel het af als u gemorst heeft.
9. Was uw handen goed met water en zeep.
- 5 10. Als u buisjes mee heeft gekregen, vul deze uit het potje volgens de meegegeven instructie.

Instructie voor mannen

1. Was uw handen goed met warm water en zeep.
- 10 2. Maak het deksel van het urinepotje los. Raak hierbij de binnenkant van het potje en het deksel niet aan.
3. Begin met plassen. Plas het eerste beetje uit in het toilet.
4. Houd het potje in de plasstraal. U hoeft uw plas tussendoor niet per se op te houden.
5. Vul het urinepotje tot minimaal de helft.
- 15 6. Haal het urinepotje uit de straal en plas het laatste beetje uit in het toilet.
7. Sluit het potje goed af met het deksel en spoel het af als u gemorst heeft.
8. Was uw handen goed met water en zeep.
9. Als u buisjes mee heeft gekregen, vul deze uit het potje volgens de meegegeven instructie.

20

Waar moet ik de urine afgeven?

- Lever het potje met urine, of de buisjes als u die heeft mee gekregen, zo snel mogelijk in bij de inleverlocatie. Doe dit liefst binnen een uur na verzamelen. Het onderzoek is namelijk het meest betrouwbaar als de urine vers is. Vergeet niet uw aanvraagformulier met naam, geboortedatum en tijd van het plassen mee in te leveren.
- 25

Bijlagen module 1b Urinesediment na urinestripanalyse

Evidence tables

No studies were included in the analysis of the literature.

5

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Apeland, 2001	Not conform PICO (bright field microscopy versus automated urine flowmetry: Sysmex UF-100)
Bradley, 2016	Not conform PICO (adherence to the current AUA asymptomatic microhematuria guidelines in a tertiary care referral center)
Davis, 2012	Wrong study design (guideline)
Jubber, 2020	Not conform PICO (meta-analysis on non-visible hematuria in the diagnosis of malignity)
Khan, 2002	Wrong comparison
Matulewicz, 2017	Wrong comparison
Mishriki, 2008	Wrong comparison
Rao, 2010	Wrong comparison
Rodgers, 2006	Wrong comparison (systematic review on dipstick tests against a reference standard of microscopy)
Rothschild, 2016	Not conform PICO (monitoring of the genitourinary system and renal health of patients via urine testing strips)
Todenhöfer, 2013	Not conform PICO (comparison of four noninvasive urinary tests)
Wakui, 2000	Not conform PICO (use of urinary red cell volume distribution curves)
Zamanzad, 2009	Wrong comparison (dipstick versus microscopic sediment urinalysis)

Literature search strategy

What is the added value of verifying dipstick results with urine sediment analysis and is it possible to omit this step (for example only using a dipstick)?	
Database(s): Medline, Embase	Date: 28-7-2020
Publication date range: 2000-October 22nd 2020	Languages: English, Dutch
On the 4th of November 2020 an additional search was performed using the search terms hemoglobin/blood/cell(s) in urine, i.e.; ((blood or cell* or hemoglobin) adj3 urine).ti,ab,kf. This resulted in 57 additional hits. In total, 343 references were found.	

Database	Zoektermen		
Embase	No.	Query	Results
	#11	#8 OR #9 OR #10 = totaal EMBASE	270
	#10	#4 AND #7 NOT (#8 OR #9) = observatieel	179
	#9	#4 AND #6 NOT #8 = RCTs	70
	#8	#4 AND #5 = SRs	21
	#7	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR cohort*:ab,ti OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR	5710865

	(observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) #6 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti 3142961 #5 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*:ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*:ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab 675862 #4 #1 AND #2 AND #3 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2000-2020]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) 408 #3 'urine test strip'/exp OR 'test* strip*:ti,ab,kw OR dipstick*:ti,ab,kw OR 'dip stick*:ti,ab,kw OR 'reagent strip*:ti,ab,kw 10197 #2 'urinalysis'/exp OR urinalysis:ti,ab,kw OR (((urine OR urinary OR sediment) NEAR/2 (analy* OR test* OR examination* OR examine OR investigation*)):ti,ab,kw) OR 'microscopy'/exp OR microscop*:ti,ab,kw OR 'bright-field':ti,ab,kw OR 'brightfield':ti,ab,kw OR 'phase-contrast':ti,ab,kw 1372200 #1 'hematuria'/exp OR hematuria:ti,ab,kw OR haematuria:ti,ab,kw OR erythrocyturia:ti,ab,kw OR microhaematuria:ti,ab,kw OR microhematuria:ti,ab,kw 56974
Medline (OVID)	1 exp Hematuria/ or hematuria.ti,ab,kf. or haematuria.ti,ab,kf. or erythrocyturia.ti,ab,kf. or microhaematuria.ti,ab,kf. or microhematuria.ti,ab,kf. (26832) 2 exp Urinalysis/ or urinalysis.ti,ab,kf. or ((urine or urinary or sediment) adj2 (analy* or test* or examination* or examine or investigation*)):ti,ab,kf. or exp

	Microscopy/ or microscop*.ti,ab,kf. or 'bright-field'.ti,ab,kf. or 'brightfield'.ti,ab,kf. or 'phase-contrast'.ti,ab,kf. (1057179) 3 exp reagent strips/ or 'test* strip*.ti,ab,kf. or dipstick*.ti,ab,kf. or 'dip stick*.ti,ab,kf. or 'reagent strip*.ti,ab,kf. (8699) 4 1 and 2 and 3 (459) 5 limit 4 to (english language and yr="2000- current") (277) 6 meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf. (479940) 7 exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw. (2215161) 8 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort*.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (3681508) 9 5 and 6 (14) = SRs 10 (5 and 7) not 9 (44) = RCTs 11 (5 and 8) not (9 or 10) (103) = observationeel 12 9 or 10 or 11 (161) = totaal MEDLINE
--	--

Bijlagen module 1c De rol van urine biomarkers bij de diagnostiek van hematurie

Evidence table for systematic reviews of diagnostic test accuracy studies

5 Research question: What is the diagnostic performance of biomarkers tests versus cystoscopy in the evaluation of primary hematuria for bladder cancer?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Sathianathen, 2018	SR and meta-analysis <i>Literature search up to June 2017</i> A: Akagashi, 2001 B: Arora, 2009 C: Cha, 2012 D: Chong, 1999 E: Gonza lo Rodriguez, 2008 F: Kirolos, 1997 G: Lotan, 2008 H: Miyanaga, 1999 I: Moonen, 2005 J: Oge, 2001	Inclusion criteria SR: <i>Both retrospective and prospective trials were included if participants had no prior diagnosis of bladder cancer, had presented with hematuria for primary evaluation and had been tested with both an FDA approved urinary biomarker and cystoscopy.</i>	Describe index and comparator tests* and cut-off point(s): Biomarker, biomarker cut off A: NMP22 (quantitative), 9.2 B: NMP22 (qualitative), NA C: uCyt, NA D: BTA (qualitative), NA E: NMP22 (qualitative), 10 F: BTA (qualitative), NA G: NMP22 (qualitative), NA H: NMP22 (quantitative), 12 I: NMP22 (qualitative), NR	Describe reference test and cut-off point(s): <i>All studies compared the index test to cystoscopy (see inclusion criteria) and nine studies compared the index test also to cytology (see below). Cut off points for the reference tests as well as the time between the index test and reference tests are not described by Sathianathen (2018).</i> A: Cystoscopy B: Cystoscopy + cytology C: Cystoscopy + cytology	Endpoint of follow-up: A: Cancers diagnosed on the reference test B: Cancers diagnosed on the reference test C: Cancers diagnosed on the reference test D: Cancers diagnosed on the reference test E: Cancers diagnosed on the reference test F: Cancers diagnosed on the reference test G: Cancers diagnosed on the reference test H: Cancers diagnosed on the reference test I: Cancers diagnosed on the reference test J: Cancers diagnosed on the reference test K: Cancers diagnosed on the reference test L: Cancers diagnosed on the reference test	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>1. AssureMDx</u> <i>Individual study results were not reported by Sathianathen 2018</i> O (N=154): NR P (N=200): NR Pooled sensitivity (AssureMDx, cut off = 0.1917196): 0.95 [95%CI 0.87 to 0.98] Heterogeneity: $\chi^2 = 0.93$, $p = 0.34$ Pooled specificity (AssureMDx, cut off = 0.1917196): 0.85 [95%CI 0.79 to 0.89] Heterogeneity: $\chi^2 = 0.01$, $p = 0.91$.	<u>Study quality (ROB):</u> Overall, the quality of included studies was moderate. <u>Place of the index test in the clinical pathway:</u> triage <u>Choice of cut-off point:</u> cut off points for biomarker tests were not always described and could be a source of bias for the performance of these biomarkers. <u>Facultative:</u> The results from this study and the literature do not currently provide strong evidence that biomarkers can be used to replace cystoscopy in the diagnostic evaluation of hematuria.

K: O'sullivan, 2012 L: Sanchez-Carbayo 2001 M: Sarosdy, 2006 N: Schmitz-Drager, 2008 O: van Kessel, 2016 P: van Kessel, 2017 Q: Zippe, 1999 <u>Study design:</u> cohort: both prospective and retrospective <u>Setting and Country:</u> A: Japan B: India C: Germany/Italy D: Singapore E: Spain F: UK G: International H: Japan I: Netherlands J: Turkey K: Australasia L: Spain M: USA	Exclusion criteria SR: <i>Studies which included patients with recurrent disease or those presenting with other symptoms (e.g., voiding symptoms) had to separately report the results for cases who presented with hematuria for primary evaluation to be eligible for inclusion.</i> 17 studies included <u>Important patient characteristics:</u> <u>Number of participants (N)</u> A: 121 B: 53	J: NMP22 (quantitative), 10 K: CxBladder, NR L: NMP22 (quantitative), 10 M: UroVysion, NR N: uCyt, NA O: AssureMDx, 0.1917196 P: AssureMDx, 0.1917196 Q: NMP22 (quantitative), 10	D: Cystoscopy + E: Cystoscopy + F: Cystoscopy + G: Cystoscopy + H: Cystoscopy + I: Cystoscopy + J: Cystoscopy + K: Cystoscopy + L: Cystoscopy + M: Cystoscopy N: Cystoscopy O: Cystoscopy P: Cystoscopy Q: Cystoscopy + Prevalence (%) [based on refence test at specified cut-off point] A: 9.9% B: 7.2% C: 20.7% D: 25.5% E: 80% F: 4.1% G: 6.3% H: 7.1% I: 14.3% J: 73% K: 13.6%	M: Cancers diagnosed on the reference test N: Cancers diagnosed on the reference test O: Cancers diagnosed on the reference test P: Cancers diagnosed on the reference test Q: Cancers diagnosed on the reference test	Summary diagnostic odds ratio (DOR), positive likelihood ratio (posLR) and negative likelihood ratio (negLR) was 114.7, 6.6 and 0.07. <u>2. Bladder tumor antigen (qualitative)</u> <i>Individual study results were not reported by Sathianathan 2018</i> D (N=47): NR F (N=24): NR Pooled sensitivity (BTA (qualitative), cut off = NR): 0.67 [95%CI 0.40 to 0.85] Heterogeneity: $\chi^2 = <0.1$, $p > 0.99$) Pooled specificity (BTA qualitative): 0.68 [95%CI 0.55 to 0.79] Heterogeneity: $\chi^2 = 0.11$, $p = 0.73$). Summary diagnostic odds ratio (DOR), positive likelihood ratio (posLR) and negative likelihood ratio (negLR) was 5.2, 2.1 and 0.5. <u>3. CxBladder</u>	Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially) relevant to the research question: the investigators were not always blinded for patient characteristics and other clinical data which may have introduced bias, so results should be taken with caution. Sensitivity analyses (excluding small studies; NA Heterogeneity: heterogeneity was small and non-significant among studies investigating the same biomarkers.
--	---	---	--	--	---	---

	N: Germany O: Netherlands P: Netherlands Q: USA Source of funding and conflicts of interest: NJS has received support from the Cloverfields Foundation and The Institute for Prostate and Urologic Cancers (University of Minnesota). No conflicts of interest.	C: 1182 D: 47, E: 15 F: 24 G: 1166 H: 309 I: 28 J: 37 K: 485 L: 112 M: 497 N: 293 O: 154 P: 200 Q: 180 <u>Age [range]</u> A: NR B: 59 [range 33–83] C: 65 [range 18–93] D: NR E: 59.8 [range 27–85] F: NR G: 1166, 59 [range 18–96] H: NR I: NR J: NR K: 69 [IQR 59–77] L: 65.5 [range 23 to 87]		L: 38.4% M: 10.2% N: 9.2% O: 48.1% P: 48.5% Q: 10% For how many participants were no complete outcome data available? N (%) <i>This was not reported by Sathianathen (2018)</i> Reasons for incomplete outcome data described. <i>This was not reported by Sathianathen (2018)</i>		<i>Individual study results were not reported by Sathianathen 2018</i> B (N=53): E (N=15) G (N=1166) I (N=28) Pooled sensitivity Cxbladder, cut off = NR): 0.82 [95%CI 0.71 to 0.89] Heterogeneity: NA Pooled specificity (BTA qualitative): 0.85 [95%CI 0.81–0.88] Heterogeneity: NA Summary diagnostic odds ratio (DOR), positive likelihood ratio (posLR) and negative likelihood ratio (negLR) was 25.7, 5.5 and 0.21. <u>4. Qualitative NMP22</u> <i>Individual study results were not reported by Sathianathen 2018</i> K (N=485): NR Pooled sensitivity NMP22 (qualitative), cut off = NR): 0.70 [95%CI 0.46–0.87] Heterogeneity: $\chi^2 = 17.8$, $p < 0.01$.	
--	--	---	--	---	--	--	--

		M: 63 [range 40–97] N: 59 [range 24–89] O: 68 [range 38–91] P: NR Q: NR				Pooled specificity (NMP22 qualitative): 0.85 [95%CI 0.83–0.87]. Heterogeneity: $\chi^2 = 1.1$, $p = 0.77$). The summary DOR, posLR and negLR was 15.2, 4.6 and 0.36, respectively. <u>5. Quantitative NMP22</u> <i>Individual study results were not reported by Sathianathan 2018</i> A (n=121): NR H (n=309): NR J (n=37): NR L (n=112): NR Q (n=180): NR Pooled sensitivity quantitative NMP22, and cut-off point 9.2 (A), 10 (J, L, Q), 12 (H)) 0.79 [95%CI 0.63 to 0.90] Heterogeneity: $\chi^2 = 15.4$, $p = 0.004$. Pooled specificity quantitative NMP22, and (cut-off point= 9.2 (A), 10 (J, L, Q), 12 (H)): 0.76 [95%CI 0.67–0.93]. Heterogeneity: $\chi^2 = 15.0$, $p = 0.005$.	
--	--	--	--	--	--	--	--

						The summary DOR, posLR and negLR was 12.9, 3.3 and 0.29, respectively. <u>6. uCyt+</u> <i>Individual study results were not reported by Sathianathan 2018</i> C (n=1182): NR N (n=293): NR Pooled sensitivity (cut off point = NR): 0.83 [95%CI 0.78–0.87] Heterogeneity: Pooled specificity [cut off point = NR]: 0.87 [95%CI 0.85–0.89] Heterogeneity: $\chi^2 = 1.8$, $p = 0.19$. DOR, posLR and negLR was 31.7, 6.2 and 0.20. The summary DOR, posLR and negLR was 31.7, 6.2 and 0.20, respectively. uCyt+ had the second highest DOR of the included biomarkers. <u>7. UroVision</u> <i>Individual study results were not reported by Sathianathan 2018</i> M (n=497): NR	
--	--	--	--	--	--	--	--

						Pooled sensitivity (cut off point = NR): 0.69 [95%CI 0.55 to 0.80] Heterogeneity: NA Pooled specificity (cut off point = NR): 0.78 [95%CI 0.75 to 0.83]. Heterogeneity: NA The calculated DOR, posLR and negLR was 8.6, 3.3 and 0.4, respectively.	
Dudderidge, 2019	Type of study: cohort study Setting and country: Sunderland, UK Funding and conflicts of interest: This study was supported by Arquer Diagnostics Ltd.	Inclusion criteria: patients presenting with visible or nonvisible hematuria presenting at urology clinics across UK Exclusion criteria: previous diagnosis of bladder, prostate, or renal cancer N=856	Describe index test: ADXBLADDER Cut-off point(s): NR Comparator test: cytology Cut-off point(s): NR	Describe reference test: Cystoscopy + imaging Cut-off point(s): NR	Time between the index test and reference test: less than 4 hours For how many participants were no complete outcome data available? N (%): 45 Reasons for incomplete outcome data described: yes	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>8.ADXBLADDER</u> Sensitivity: 73.0% (95% CI 61.40 to 82.60%) Specificity: 68.4% (95% CI 65.00 to 71.70%) ROC: 0.75 (95% CI 0.69–0.81)	<u>Study quality (ROB):</u> see ROB table <u>Place of the index test in the clinical pathway:</u> replacement of cytology <u>Choice of cut-off point:</u> cut off points for biomarker test and cytology were not described and could be a source of bias for the performance of these biomarkers. <u>Facultative:</u> <i>The ADXBLADDER non-invasive urine test is an easy-to-perform ELISA test, compatible with general laboratory equipment available in most hospital laboratories, and can</i>

		Prevalence bladder tumor: 74 Median age and interquartile range: 64 yr. (54–73 yr.) Sex: % M / % F 74.3% M Other important characteristics: NR					<i>provide results within 3 h, without the need for a pathologist, making it a potential low-cost alternative to cytology.</i> Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially) relevant to the research question: the study did not investigate the place of the ADXBLADDER in triage before cystoscopy, but replacement of cytology. The authors had a small number of cytology comparisons which makes it difficult to draw conclusions. Sensitivity analyses (excluding small studies; NA Heterogeneity: heterogeneity was small and non-significant among studies investigating the same biomarkers.
--	--	--	--	--	--	--	---

*comparator test equals the C of the PICO; two or more index/ comparator tests may be compared; note that a comparator test is not the same as a reference test (golden standard)

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

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Sathianathan, 2018	Yes	Yes	No: description of excluded studies is missing	Yes	NA	Yes	Yes	Yes	Unclear: only reported about systematic review itself but not about the included studies

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

Risk of bias assessment

Research question: What is the diagnostic performance of biomarkers tests versus cystoscopy in the evaluation of primary hematuria for bladder cancer?

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Dudderidge, 2019	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes/No/Unclear <u>Was a case-control design avoided?</u> Yes/No/Unclear <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes/No/Unclear	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes/No/Unclear <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes/No/Unclear (manufacturer instructions were followed, threshold was not mentioned)	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes/No/Unclear <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes/No/Unclear	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes/No/Unclear <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes/No/Unclear <u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes/No/Unclear <u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes/No/Unclear	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes/No/Unclear <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Yes/No/Unclear <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> Yes/No/Unclear
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR	CONCLUSION: Could the patient flow have introduced bias? RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR	

5

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Abern, 2014	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Abogunrin, 2012	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Afsharpad, 2018	Wrong design: case control, wrong participants: clinical indication for bladder cancer screening and patients with history of bladder cancer
Anastasi, 2020	Wrong patients: patients with persistent lower urinary tract symptoms
Bangma, 2013	Wrong patients: screening in asymptomatic population
Barbieri, 2012	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Beukers, 2013	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Bott, 2008	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Chahal, 2001	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Chen, 2012	Excluded based on TiAb
Cheng, 2019	Wrong design: case control, wrong comparison: patients with known bladder cancer compared with cancer free hematuria controls
Choi, 2010	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Chou, 2010	Wrong participants: asymptomatic population
Chou, 2015	More recent SR available by Sathianathen 2018 which matches better with PICO
Critselis, 2019	Excluded based on TiAb
Dahmcke, 2016	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Darling, 2017	Wrong design: clinician evaluation, wrong comparison: clinical use of the Cxbladder test was evaluated
Davidson, 2019	Wrong comparison: CxBladder test was combined with imaging data and patient characteristics to form CxBladder triage
de Martino, 2015	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Dogan, 2013	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Duquesne, 2017	Background article / narrative review
Efthimiou, 2011	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Emmert-Streib, 2013	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Erdem, 2003	Excluded based on TiAb
Fantony, 2015	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Fantony, 2017	Excluded based on TiAb
Grossman, 2005	Excluded based on TiAb
Guo, 2018	Wrong design: case control
Hautmann, 2004	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Hayashi, 2020	Excluded based on TiAb
Hofbauer, 2018	Excluded based on TiAb
Holyoake, 2008	Excluded based on TiAb
Horstmann, 2010	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Huber, 2012	Excluded based on TiAb
Hwang, 2011	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Jeong, 2012	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Jin, 2014	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017

Karnes, 2012	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Kavalieris, 2015	Excluded based on TiAb
Kim, 2016	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Kim, 2016	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Kim, 2018	Wrong design: case control
Lang, 2017	Excluded based on TiAb
Lin, 2019	Wrong design: case control
Liu, 2016	Excluded based on TiAb
Lotan, 2008	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Lotan, 2009	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Lotan, 2014	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Lough, 2018	Wrong design: clinician evaluation
Lucca, 2019	Excluded based on TiAb
Maas, 2019	Wrong design: non-systematic review
Mahnert, 2003	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Margel, 2011	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Miah, 2012	Excluded based on TiAb
Miyake, 2012	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Muhammad, 2019	Wrong design: cross sectional study
Muto, 2014	Wrong intervention: isomorph erythrocytes
Nisman, 2002	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Oikawa, 2018	Wrong intervention: serum biomarker
O'Sullivan, 2012	Included in Sathianathen 2018
Ou, 2020	Wrong design: case control study and pilot study
Parekattil, 2003	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Piao, 2019	Excluded based on TiAb
Ponsky, 2001	Wrong Participants: 13% known history of bladder cancer
Quek, 2002	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Rodgers, 2006	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Rodgers, 2006	Excluded based on TiAb
Roobol, 2010	Screening in asymptomatic population
Roperch, 2016	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
SÃ¡nchez-Carbayo, 2001	Excluded based on TiAb
Saeb-Parsy, 2001	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Saeb-Parsy, 2012	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Sagnak, 2011	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Sawczuk, 2005	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Schmitz-DrÃ¤ger, 2008	Excluded based on TiAb
Schmitz-Drager, 2007	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Schroeder, 2004	Wrong population: detection recurrence of bladder cancer
Srirangam, 2011	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Stoeber, 2002	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017

Su, 2003	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Tan, 2017	Wrong design: protocol, no data
Tan, 2018	Only 'omic-based' biomarkers from 2013 to 2017
Tao, 2015	Excluded based on TiAb
Todenhöfer, 2013	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Turkeri, 2014	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
van Kessel, 2017	Included in Sathianathen 2018
van Kessel, 2020	New diagnostic model, no individual biomarkers
van Rhijn, 2009	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Wallace, 2018	Wrong design: case control
Walsh, 2001	Excluded based on TiAb
Watson, 2009	Excluded by Sathianathen 2018, search up to June 2017
Wu, 2020	Wrong design: case control
Xu, 2017	Excluded based on TiAb
Xu, 2019	Wrong comparison: urine bladder patients with hematuria patients.

Literature search strategy

Richtlijn: Hematurie	
Uitgangsvraag: Wat is de rol van de urinemarkertest ADX bladder (MCM5 ELISA test) bij de diagnostiek van hematurie?	
Database(s): Embase, Medline	Datum: 28-9-2020
Periode: 2000 – September 2020	Talen: Engels
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
Toelichting en opmerkingen:	
1. Voor deze vraag is gezocht op de elementen hematurie en bio/urine markers (inclusief genoemde termen). 2. De MeSH term voor hematurie is op major gezet omdat er anders veel ruis gevonden werd over biomarkers in een niet hematurie context. 3. De sleutelartikelen van Dudderidge (2020) en Allory (2014) worden gevonden met de search. 4. Het sleutelartikel van van Tilborg (2012) wordt NIET gevonden met de search. Hematurie niet niet als term genoemd wordt in titel, abstract of de indexering.	

Zoekopbrengst

	Embase	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	16	44	50
RCT	67	105	132
Observationeel	138	258	301
Totaal	221	407	483

5

10

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen		
Embase	No.	Query	Results
	#10	#7 OR #8 OR #9	221
	#9	#3 AND #6 NOT (#7 OR #8)	193
	#8	#3 AND #5 NOT #7	163
	#7	#3 AND #4	16
	#6	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	5427942
	#5	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3122592
	#4	'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de	524204
	#3	#1 AND #2 AND [english]/lim AND [2000-2020]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	345
	#2	'biological marker'/exp OR biomarker*:ti,ab,kw OR (((biological OR urinary OR urine) NEAR/2 marker*):ti,ab,kw) OR 'nuclear matrix protein 22'/exp OR 'nuclear matrix protein 22' OR nmp22:ti,ab,kw OR 'nmp 22':ti,ab,kw OR adxbladder:ti,ab,kw OR 'minichromosome maintenance protein 5'/exp OR 'minichromosome maintenance protein 5':ti,ab,kw OR mcm5:ti,ab,kw OR 'fibroblast growth factor receptor 3'/exp OR 'fibroblast growth factor receptor 3' OR fgfr3:ti,ab,kw OR 'fgfr 3':ti,ab,kw OR 'telomerase reverse transcriptase'/exp OR tert:ti,ab,kw OR ((telomerase NEAR/2 transcriptase):ti,ab,kw) OR 'microsatellite dna'/exp OR 'microsatellite marker'/exp OR microsatellite*:ti,ab,kw OR 'microrna'/exp OR 'microrna':ti,ab,kw OR mirna:ti,ab,kw OR 'micro rna':ti,ab,kw OR ((urinary NEAR/2 (transcriptome OR proteomics OR 'methylation')):ti,ab,kw) OR 'bladder	772875

	tumor antigen':ti,ab,kw OR ((urine NEAR/2 'dna test'):ti,ab,kw) #1 'hematuria'/exp/mj OR hematuria:ti,ab,kw OR 36903 haematuria:ti,ab,kw OR erythrocyturia:ti,ab,kw OR microhaematuria:ti,ab,kw OR microhematuria:ti,ab,kw OR macrohaematuria:ti,ab,kw OR macrohematuria:ti,ab,kw
Medline (OVID)	1 exp *Hematuria/ or hematuria:ti,ab,kf. or haematuria:ti,ab,kf. or erythrocyturia:ti,ab,kf. or macrohaematuria:ti,ab,kf. or macrohematuria:ti,ab,kf. (23068) 2 exp Biomarkers/ or biomarker*.ti,ab,kf. or ((biological or urinary or urine) adj2 marker*).ti,ab,kf. or exp "Nuclear Matrix-Associated Proteins"/ or 'nuclear matrix protein 22'.ti,ab,kf. or nmp22:ti,ab,kf. or 'nmp 22'.ti,ab,kf. or adxbladder:ti,ab,kf. or 'minichromosome maintenance protein 5'.ti,ab,kf. or mcm5:ti,ab,kf. or exp "Receptor, Fibroblast Growth Factor, Type 3"/ or 'fibroblast growth factor receptor 3'.ti,ab,kf. or fgfr3:ti,ab,kf. or 'fgfr 3'.ti,ab,kf. or tert:ti,ab,kf. or (telomerase adj2 transcriptase).ti,ab,kf. or exp Microsatellite Repeats/ or microsatellite*.ti,ab,kf. or exp MicroRNAs/ or 'microRNA'.ti,ab,kf. or miRNA:ti,ab,kf. or 'micro rna'.ti,ab,kf. or (urinary adj2 (transcriptome or proteomics or 'methylation')).ti,ab,kf. or 'bladder tumor antigen'.ti,ab,kf. or (urine adj2 'dna test').ti,ab,kf. (1090122) 3 1 and 2 (1176) 4 limit 3 to (english language and yr="2000 -Current") (860) 5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (467426) 6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2030655) 7 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3530082) 8 4 and 5 (44) 9 (4 and 6) not 8 (105) 10 (4 and 7) not (8 or 9) (258) 11 8 or 9 or 10 (407)

Bijlagen module 2 Cystoscopie bij vrouwen met microscopische hematurie

Evidence tables

No studies were included in the analysis of the literature.

5

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Barocas, 2020	Not in line with PICO question, for considerations; guideline AUA.
Bradley, 2016	Not in line with PICO question, for considerations; adherence to guideline from 2001. *postmenopausal women *no intervention/control group *low prevalence (1.4%)
Edwards, 2006	Not in line with PICO question, for consideration; *no distinction male/female *no intervention *reference Yik, 1999?
Edwards, 2011	Not in line with PICO question; *no intervention or control group *outcomes not in line with PICO *information in discussion for considerations
Eisenhardt, 2017	Not in line with PICO question, for consideration; *less information about diagnostic with cystoscopy. Diagnostic with ultrasound, intravenous urogram, CT-scan *sentence in conclusion for "kennislacune"
Goldberg, 2008	Not in line with PICO question, for consideration; Only women who underwent cystoscopy for urinary tract symptoms > 14.8% microscopic hematuria > cystourethroscopy Higher risk on bladder cancer in patients with microscopic hematuria compared with other women with urinary tract symptoms. *small subset of patients with hematuria (235), 8 cases of bladder cancer
Gonzalez, 2019	Not in line with PICO question, for consideration. *identify "risk" groups for bladder cancer (therefore cystoscopy) *no distinction male/female *information patient perspective for cystoscopy *sentence conclusion; "further studies are required to evaluate the utility of cystoscopy for identifying latent bladder cancers in low-risk patients"
Hong, 2001	Not in line with PICO. *no distinction male/female *all patients underwent cystoscopy
Matulewicz, 2020	Not in line with PICO question, for consideration. *developed and internally validated a model for the prediction of bladder cancer (and therefore cystoscopy) *no distinction male/female *low prevalence (in line with other studies)
Mishriki, 2008	Not in line with PICO question, for consideration.

	*no distinction male/female *no intervention (no re-evaluation) *low prevalence (in line with other studies)
Mishriki, 2012	Not in line with PICO question. *patients with visible hematuria
Rabinowitz, 2020	Not in line with PICO question, for consideration. *no distinction male/female *stratify patients based on hematuria risk index; "when low-risk group is not screened, no missed malignancy." *important article for considerations
Robinson, 2013	Not in line with PICO question, for consideration. * patients with urological symptoms.

Literature search strategy

Richtlijn: Hematurie	
Uitgangsvraag: Diagnostiek, cystoscopie: is het zinvol om bij postmenopauzale (en premenopauzale) vrouwen met microscopische hematurie standaard cystoscopie te doen?	
Database(s): Embase, Medline	Datum: 23-9-2020
Periode: 2000 – September 2020	Talen: Engels
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
Toelichting en opmerkingen:	
- Voor deze vraag is gezocht op de elementen 'female' + '(microscopische) hematurie' + 'cystoscopy'. - De MeSH term voor hematurie is in Embase op major MeSH gezet om de hoeveelheid ruis te beperken. In medline is dit niet gedaan omdat de hoeveelheid hits hier een stuk minder was. - Er is gezocht op systematic reviews, rct's en observationele studies vanaf 2000. - Alleen het artikel van Ronald et al. (2013) komt uit de search. De artikelen van Lippmann (2017) en Rabinowitz (2020) bevatten geen cystologie in titel/abstract.	

Zoekopbrengst

	Embase	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	3	8	10
RCT	42	37	60
Observationeel	108	136	168
Totaal	153	181	238

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen		
Embase	No.	Query	Results
	#11	#8 OR #9 OR #10	153
	#10	#4 AND #7 NOT (#8 OR #9)	108
	#9	#4 AND #6 NOT #8	42
	#8	#4 AND #5	3
	#7	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	5421900
	#6	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3119211
	#5	'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*:ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de	523047
	#4	#1 AND #2 AND #3 AND [english]/lim AND [2000-2020]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	244
	#3	'cystoscopy'/exp OR cystoscop*:ti,ab,kw OR urethrocystoscop*:ti,ab,kw OR ((bladder NEAR/2 endoscop*:ti,ab,kw) OR cystourethroscop*:ti,ab,kw	29525
Medline (OVID)	#2	'hematuria'/exp/mj OR (((hematuria OR haematuria) NEAR/5 (microscopic OR 'non visible')):ti,ab,kw) OR erythrocyturia:ti,ab,kw OR microhaematuria:ti,ab,kw OR microhematuria:ti,ab,kw	12137
	#1	'female'/exp OR women:ti,ab,kw OR woman:ti,ab,kw OR female*:ti,ab,kw OR feminin*:ti,ab,kw	10094368
	1	exp female/ or exp Women/ or women.ti,ab,kf. or woman.ti,ab,kf. or female*.ti,ab,kf. or feminin*.ti,ab,kf. (9126347)	
	2	exp Hematuria/ or ((hematuria or haematuria) adj5 (microscopic or 'non visible')).ti,ab,kf. or erythrocyturia.ti,ab,kf. or microhaematuria.ti,ab,kf. or microhematuria.ti,ab,kf. (13992)	
	3	exp Cystoscopy/ or cystoscop*.ti,ab,kf. or urethrocystoscop*.ti,ab,kf. or (bladder adj2 endoscop*).ti,ab,kf. or cystourethroscop*.ti,ab,kf. (15214)	
	4	1 and 2 and 3 (600)	
	5	limit 4 to (english language and yr="2000 -Current") (324)	
	6	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj	

	overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (466971) 7 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2029478) 8 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3527540) 9 5 and 6 (8) 10 (5 and 7) not 9 (37) 11 (5 and 8) not (9 or 10) (136) 12 9 or 10 or 11 (181)
--	---

Bijlagen module 3 Radiologische diagnose van hematurie

Evidence tables

No studies were included in the analysis of the literature.

5

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Aguilar-Davidov, 2013	Cystoscopy is considered reference test, so wrong reference test
Al-Mula Abed, 2018	Different examinations performed in different patients, reasons for this not reported
Arslan, 2012	Didactic paper, not original research
Barocas, 2020	Guideline, not a systematic review
Battista, 2009	Wrong patient population. Not patients with hematuria but: 'history of previous bladder TCC with low stage (pT1) and grade GII–GIII'
Blick, 2012	Cystoscopy is considered reference test, so wrong reference test
Cauberg, 2011	Different examinations performed in different patients, reasons for this not reported
Common, 2021	Wrong patient population: patients evaluated for hematuria with negative cystoscopy
Cowan, 2012	Narrative review
Devlin, 2015	Retrospective comparison of different diagnostic pathways, not specifically CTU, so wrong index test
Dulku, 2019	Narrative review
El-Galley, 2008	Wrong outcome – diagnostic accuracy for several different diagnoses together reported
Fankhauser, 2021	Reference test not clear, no comparison between CTU and other tests
Georgieva, 2019	Simulation study, no original patients
Helenius, 2015	Reference test unclear, diagnostic accuracy not clearly compared between diagnostic modalities
Jubber, 2020	Does not answer search question – studies association between hematuria and chance of malignancy of the urinary tract
Knox, 2008	Wrong reference test: cystoscopy
Kravchick, 2019	Not a diagnostic study, retrospective report of diagnosis of patients with hematuria
Linder, 2018	No original patient data, comparison of guidelines
Maruschke, 2017	Wrong reference standard, no clear comparison of diagnostic accuracy, since results are reported separately for the two examiners
Maruschke, 2017	Not a diagnostic study; only patients with a malignancy are reported
Ordell Sundelin, 2017	Not a diagnostic study
Rabinowitz, 2020	Not a diagnostic study
RhÃcaume-Lanoie, 2014	Wrong reference standard: cystoscopy
Rodgers, 2006	Does not answer search question – no comparison of diagnostic tests in PICROTS

Rud, 2020	Wrong patient population: all patients with hematuria referred to CTU after a negative cystoscopy
Salmanoglu, 2018	Narrative review
Schmitz-Drager, 2016	Comparison of 9 guidelines, no original patient data
Shaish, 2017	Wrong reference standard
Sountoulides, 2017	Narrative review
Sudakoff, 2008	Not a diagnostic study
Takayanagi, 2016	Not a diagnostic study
Trinh, 2018	No comparison of CTU with another test
Tsili, 2007	Not a diagnostic study
Ünsal, 2011	Wrong reference standard
Waisbrod, 2021	Systematic review, not of diagnostic studies
Whiteside, 2019	Narrative review
Wolfman, 2020	Guideline
Wolfman, 2020_1	Guideline
Yecies, 2018	Simulation study, no original data
Yecies, 2019	Not a diagnostic study

Literature search strategy

Richtlijn: Hematurie	
Uitgangsvraag: Wat is de plaats van CT/CTU in de diagnostiek van maligniteiten bij patiënten met microscopische en macroscopische hematurie?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 13-01-2022
Periode: 2000 - heden	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: - Er is voor deze vraag gezocht op de elementen hematurie and CTU and overige diagnostiek (echo, MRI, PET/CT, urs, ivp, cystoscopy) - Er is gezocht naar systematische reviews en studies over diagnostiek met een diagnostisch filter - Alle opgegeven sleutelartikelen komen uit de zoekopdracht.	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase en Ovid/Medline is op 13 januari 2022 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en diagnostische studies over de plaats van CTU in de diagnostiek van maligniteiten bij patiënten met microscopische en macroscopische hematurie. De literatuurzoekactie leverde 264 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	22	17	25
Diagnostiek	178	150	239
Totaal			264

Zoekstrategie

Embase

No.	Query	Results
#15	#13 OR #14	200
#14	#10 AND #12 NOT #13 = diagnostiek	178
#13	#10 AND #11 = SR	22
#12	'sensitivity and specificity'/de OR sensitiv*:ab,ti OR specific*:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp OR 'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'reliability'/exp OR 'predictive value'/exp OR ppv:ti,ab,kw OR npv:ti,ab,kw	8961520
#11	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*:ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*:ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*:ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*:ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta syntheses*:ti,ab	789267
#10	#7 AND #8 AND #9 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2000-2022]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	565
#9	'echography'/exp OR 'ultrasound'/exp OR 'ultrasound scanner'/exp OR 'color ultrasound flowmetry'/exp OR ultraso*:ti,ab,kw OR sonograph*:ti,ab,kw OR echograph*:ti,ab,kw OR echotomograph*:ti,ab,kw OR echogram:ti,ab,kw OR echoscop*:ti,ab,kw OR ultrasonogram*:ti,ab,kw OR 'nuclear magnetic resonance imaging'/exp OR mri*:ti,ab,kw OR mru:ti,ab,kw OR nmr:ti,ab,kw OR mra*:ti,ab,kw OR fmri*:ti,ab,kw OR (('magnetic resonance' OR mr) NEAR/2 (imag* OR tomograph*)):ti,ab,kw) OR 'cystoscopy'/exp OR 'ureteroscopy'/exp OR urs:ti,ab,kw OR cystoscop*:ti,ab,kw OR ureteroscop*:ti,ab,kw OR cysurogram:ti,ab,kw OR 'intravenous pyelography'/exp OR 'intravenous pyelography':ti,ab,kw OR ivp:ti,ab,kw	2579621

	OR 'positron emission tomography-computed tomography'/exp OR 'positron emission tomography-computed tomography':ti,ab,kw OR ((pet NEAR/2 ct):ti,ab,kw)	
#8	('computer assisted tomography'/exp/mj OR 'computed tomography scanner'/exp OR 'computer assisted tomograph*':ti,ab,kw OR 'compute* tomograph*':ti,ab,kw OR 'computed x ray tomograph*':ti,ab,kw OR 'computed xray tomograph*':ti,ab,kw OR 'x ray computed tomograph*':ti,ab,kw OR ct:ti,ab,kw OR cat:ti,ab,kw) AND ('urography'/exp OR 'urograph*':ti,ab,kw OR urogram:ti,ab,kw OR 'urinary tract':ti,ab,kw) OR ctu:ti,ab,kw OR cect:ti,ab,kw OR nect:ti,ab,kw OR mdct:ti,ab,kw OR mdctu:ti,ab,kw	30889
#7	'hematuria'/exp/mj OR hematuria:ti,ab,kw OR haematuria:ti,ab,kw OR erythrocyturia:ti,ab,kw OR microhaematuria:ti,ab,kw OR microhematuria:ti,ab,kw OR macrohaematuria:ti,ab,kw OR macrohematuria:ti,ab,kw	40654

Ovid/Medline

#	Searches	Results
10	8 or 9	167
9	(5 and 7) not 8 = diagnostiek	150
8	5 and 6 = SR	17
7	exp "Sensitivity and Specificity"/ or (Sensitiv* or Specific*).ti,ab. or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. or (likelihood or LR*).ti,ab. or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. or reproducibility.ti,ab. or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. or Diagnosis, Differential/ or Validation Study/	7217156
6	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	541185
5	limit 4 to yr="2000 -Current"	438
4	1 and 2 and 3	545
3	exp Ultrasonography/ or exp Ultrasonics/ or ultraso*.ti,ab,kf. or sonograph*.ti,ab,kf. or echograph*.ti,ab,kf. or echotomograph*.ti,ab,kf. or echogram.ti,ab,kf. or echoscop*.ti,ab,kf. or ultrasonogram*.ti,ab,kf. or	1552134

	exp Cystoscopy/ or exp Ureteroscopy/ or URS.ti,ab,kf. or cystoscop*.ti,ab,kf. or ureteroscop*.ti,ab,kf. or cysurogram.ti,ab,kf. or 'intravenous pyelography'.ti,ab,kf. or ivp.ti,ab,kf. or exp Magnetic Resonance Imaging/ or mri*.ti,ab,kf. or mru.ti,ab,kf. or nmr.ti,ab,kf. or mra*.ti,ab,kf. or fmri*.ti,ab,kf. or (('magnetic resonance' or mr) adj2 (imag* or tomograph*)).ti,ab,kf. or exp Positron Emission Tomography Computed Tomography/ or 'positron emission tomography-computed tomography'.ti,ab,kf. or (pet adj2 ct).ti,ab,kf.	
2	((exp Tomography, X-Ray Computed/ or 'computer assisted tomograph*'.ti,ab,kf. or 'compute* tomograph*'.ti,ab,kf. or 'computed x ray tomograph*'.ti,ab,kf. or 'computed xray tomograph*'.ti,ab,kf. or 'x ray computed tomograph*'.ti,ab,kf. or 'xray computed tomograph*'.ti,ab,kf. or ct.ti,ab,kf. or cat.ti,ab,kf.) and (exp Urography/ or 'urograph*'.ti,ab,kf. or urogram.ti,ab,kf. or 'urinary tract'.ti,ab,kf.)) or ctu.ti,ab,kf. or cect.ti,ab,kf. or nect.ti,ab,kf. or mdct.ti,ab,kf. or mdctu.ti,ab,kf.	17727
1	exp *Hematuria/ or hematuria.ti,ab,kf. or haematuria.ti,ab,kf. or erythrocyturia.ti,ab,kf. or microhaematuria.ti,ab,kf. or microhematuria.ti,ab,kf. or macrohaematuria.ti,ab,kf. or macrohematuria.ti,ab,kf.	25095

Bijlagen module 5ab Herevaluatie na negatieve analyse bij hematurie

Evidence tables

No studies were included in the analysis of the literature.

5

Table of excluded studies

Author and year	Reason exclusion
Barocas, 2020	Non-compliant with PICO, SLR with recommendations [micro]
Davis, 2012	Non-compliant with PICO, precursor Barocas, D. et al., 2020 [micro]
Edwards, 2010	Non-compliant with PICO [macro/micro]
Eisenhardt, 2017	Non-compliant with PICO [macro/micro]
Halpern, 2017	Non-compliant with PICO, considerations [micro]
Jubber, 2020	Non-compliant with PICO, SLR [micro]
Mishriki, 2012	Non-compliant with PICO [macro]
Mishriki, 2009	Non-compliant with PICO, precursor Mishriki 2012 [macro]
Mishriki, 2008	Non-compliant with PICO, precursor Mishriki 2009&2012 [macro]
Mullen, 2015	Study population only with positive analysis, do not include in considerations
Pichler, 2013	Non-compliant with PICO [micro]
Schmidt-Hansen, 2015	SLR other population, do not include in considerations
Sells, 2001	Non-compliant with PICO [macro]
Starmer, 2017	Non-compliant with PICO [macro/micro]
Starmer, 2017	Duplicate

Literature search strategy

Richtlijn: Hematurie	
Uitgangsvraag: Hoe dient de follow-up van patiënten met microscopische/macrosopische hematurie eruit te zien na een negatieve analyse?	
Database(s): Embase, Medline	Datum: 30-9-2020
Periode: 2000 – September 2020	Talen: Engels
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
Toelichting en opmerkingen:	
- Voor vraag 5a en 5b is één search uitgevoerd. - Gezien het grote aantal hits voor hematurie in combinatie met follow-up is er gezocht met de volgende search string: zoekblok hematurie AND zoekblok follow up AND zoekblok cancer/malignancies AND zoekblok diagnose AND zoekblok negatieve analyse/asymptomatische/visible/nonvisible - De sleutelartikelen van Jubber (2020), van Kessel (2020), Rosser (2010) en Nilbert (2018) worden gevonden met de zoekopdracht. - Het artikel van Madeb (2010) valt eruit op studiedesign. Het is geïndexeerd als 'gewoon artikel'. Verder zou het artikel wel uit de search komen.	

10

Zoekopbrengst

	Embase	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	15	24	27

RCT	87	31	90
Observationeel	166	156	206
Totaal	268	211	323

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen		
Embase	No.	Query	Results
	#13	#10 OR #11 OR #12	268
	#12	#6 AND #9 NOT (#10 OR #11)	166
	#11	#6 AND #8 NOT #10	87
	#10	#6 AND #7	15
	#9	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR cohort*:ab,ti OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	5672005
	#8	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3125157
	#7	'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de	524802
	#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND [english]/lim AND [2000-2020]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	504
	#5	negative:ti,ab,kw OR negatively:ti,ab,kw OR undiagnosed:ti,ab,kw OR asymptomatic:ti,ab,kw OR 'non visible':ti,ab,kw OR nonvisible:ti,ab,kw OR visible:ti,ab,kw	2102904
	#4	'diagnosis'/exp OR 'tumor diagnosis'/exp OR diagnos*:ti,ab,kw	8549358
	#3	'neoplasm'/exp OR cancer*:ti,ab,kw OR carcinom*:ti,ab,kw OR malignan*:ti,ab,kw OR metasta*:ti,ab,kw OR neoplas*:ti,ab,kw OR oncogen*:ti,ab,kw OR oncolog*:ti,ab,kw OR tumor*:ti,ab,kw OR tumour*:ti,ab,kw OR ubc:ti,ab,kw OR ucc:ti,ab,kw	6013563
	#2	'predictive value'/exp OR 'follow up'/exp OR followup:ti,ab,kw OR 'follow* up':ti,ab,kw OR 're-	3850578

	evaluation':ti,ab,kw OR 'repeat evaluation':ti,ab,kw OR reevaluation:ti,ab,kw OR 'predictive value*':ti,ab,kw OR 'work up':ti,ab,kw OR workup:ti,ab,kw OR evaluation:ti,ab,kw #1 'hematuria'/exp/mj OR hematuria:ti,ab,kw OR 36917 haematuria:ti,ab,kw OR erythrocyturia:ti,ab,kw OR macrohaematuria:ti,ab,kw OR macrohematuria:ti,ab,kw OR microhaematuria:ti,ab,kw OR microhematuria:ti,ab,kw
Medline (OVID)	1 exp Hematuria/ or (hematuria or haematuria).ti,ab,kf. or erythrocyturia.ti,ab,kf. or microhaematuria.ti,ab,kf. or microhematuria.ti,ab,kf. or macrohaematuria.ti,ab,kf. or macrohematuria.ti,ab,kf. (27176) 2 exp Follow-Up Studies/ or exp "Predictive Value of Tests"/ or followup.ti,ab,kf. or 'follow* up'.ti,ab,kf. or 're-evaluation'.ti,ab,kf. or 'repeat evaluation'.ti,ab,kf. or reevaluation.ti,ab,kf. or 'predictive value*'.ti,ab,kf. or 'work up'.ti,ab,kf. or workup.ti,ab,kf. (1691830) 3 exp neoplasms/ or cancer*.ti,ab,kf. or carcinom*.ti,ab,kf. or malignan*.ti,ab,kf. or metasta*.ti,ab,kf. or neoplas*.ti,ab,kf. or oncogen*.ti,ab,kf. or oncolog*.ti,ab,kf. or tumor*.ti,ab,kf. or tumour*.ti,ab,kf. or ubc.ti,ab,kf. or ucc.ti,ab,kf. (4437910) 4 exp diagnosis/ or diagnos*.ti,ab,kf. (9818428) 5 (Negative or negatively or undiagnosed or asymptomatic or 'non visible' or nonvisible or visible).ti,ab,kf. (1549173) 6 1 and 2 and 3 and 4 and 5 (448) 7 limit 6 to (english language and yr="2000 -Current") (329) 8 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review/")) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (467979) 9 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2031808) 10 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3532363) 11 7 and 8 (24) 12 (7 and 9) not 11 (31) 13 (7 and 10) not (11 or 12) (156) 14 11 or 12 or 13 (211)

Bijlagen module 6 Hematurie en antistolling

Evidence tables

5 Research question: What is the effect of DOAC versus use other (or none) anticoagulant in patients with hematuria?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Prognostic factor(s)	Follow-up	Estimates of prognostic effect	Comments
Rasmussen, 2020	Type of study: Cohort Matched case-control (sub-analysis) Setting and country: Danish registers, Hospitals, Denmark Funding and conflicts of interest: This work was supported by an unrestricted grant from Bristol-Myers Squibb (Denmark) and Pfizer (Denmark).	Inclusion criteria: All Danish patients aged between 18 and 100 years with a diagnosis of atrial fibrillation (AF) or atrial flutter (in the following both referred to as AF) between 1 January 2001 and 31 December 2015 and followed them up until 31 December 2016, were eligible for inclusion. Exclusion criteria: - Not permanently residing in Denmark, any diagnosis of urinary tract malignancy before study inclusion, or a cystoscopy or urography	Describe prognostic factor(s) and method of measurement: Treatment with OAC	Duration or endpoint of follow-up: 1-year after gross hematuria. For how many participants were no complete outcome data available? N (%): n.a. (matched case-control) Reasons for incomplete outcome data described. n.a., (matched case-control)	(Adjusted) Factor-outcome associations (include SEs or 95%CI and p-value if available): Percentage of patients with AF and OAC treatment in which bladder urinary tract cancer is diagnosed after 1-year compared to matched controls without AF and OAC treatment. 5.5% in patients with AF and OAC treatment compared to 8.3% in the matched controls. Incremental predictive value¹: -	Subsample of large cohort study was used for the analysis of interest. Controls were matched on sex, age, and calendar year on the day of hematuria. Patients with OAC treatment were diagnosed with AF.

		(computed tomography urography or magnetic resonance urography) within 2 years prior to study inclusion. -Potentially different indication for treatment with OACs than AF. N=125063 A subset of 1893 patients were used for the analysis of interest. Age median (IQR): 74 (65-80) Sex: 57% M / 43% F Potential confounders or effect modifiers: n.a., matched controls. Controls were matched on sex, age, and calendar year on the day of hematuria.				
--	--	---	--	--	--	--

¹ Incremental predictive value is the predictive value beyond standard demographic factors and the established risk factors (e.g., smoking, blood pressure, lipid levels, diabetes, cancer stage, etc.), for example change in c-statistic

Table of quality assessment – prognostic factor (PF) studies

Research question: What is the effect of DOAC versus use other (or none) anticoagulant in patients with hematuria?

Study reference (first author, year of publication)	Study participation Study sample represents the population of interest on key characteristics? (high/moderate/low risk of selection bias)	Study Attrition Loss to follow-up not associated with key characteristics (i.e., the study data adequately represent the sample)? (high/moderate/low risk of attrition bias)	Prognostic factor measurement Was the PF of interest defined and adequately measured? (high/moderate/low risk of measurement bias related to PF)	Outcome measurement Was the outcome of interest defined and adequately measured? (high/moderate/low risk of measurement bias related to outcome)	Study confounding Important potential confounders are appropriately accounted for? (high/moderate/low risk of bias due to confounding)	Statistical Analysis and Reporting Statistical analysis appropriate for the design of the study? (high/moderate/low risk of bias due to statistical analysis)
Rasmussen, 2020	Low risk of bias, matched controls to cases.	Low risk of bias.	Moderate risk of bias, matched controls. Controls were matched on sex, age, and calendar year on the day of hematuria.	Low risk of bias.	Low risk of bias, matched controls.	Low risk of bias, matched controls.

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Antoniewicz, 2012	Not in line with PICO 1 or 2; for considerations [key article].
Bhatt, 2018	Not in line with PICO 1 or 2; for considerations [key article]. *not only patients with hematuria *no controls *risk on hematuria (17-82%)
Müller, 2019	Not in line with PICO 1 or 2; other outcomes.
Moschini, 2016	Not in line with PICO 1 or 2; for considerations. *no distinction between anticoagulation
Samson, 2018	Not in line with PICO 1 or 2; for considerations. *low prevalence DOAC 2.3% 1.1% GU malignancy
Yu, 2017	Not in line with PICO 1 or 2; for considerations. * Wafrin is used as oral anticoagulation therapy (no DOAC)

Literature search strategy

Richtlijn: Hematurie	
Uitgangsvraag: Hematurie en antistolling: wat is het beste beleid bij hematurie bij de nieuwe antistollingsmiddelen zoals de DOACs?	
Database(s): Embase, Medline	Datum: 27-10-2020
Periode: 2000 – 2020	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
Toelichting en opmerkingen:	
- Voor deze vraag is gezocht op het onderdeel hematurie en antistollingsmiddelen. - De MeSH term voor hematurie is in Embase op major gezet om de hoeveelheid ruis te beperken. - De opgegeven sleutelartikelen worden gevonden met de zoekopdracht.	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	

5 Zoekopbrengst

	Embase	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	40	13	41
RCT	93	39	101
Observationeel	160	124	206
Totaal	293	176	348

Zoekstrategie

Embase:

No.	Query	Results
#10	#7 OR #8 OR #9	293
#9	#3 AND #6 NOT (#7 OR #8) = observationeel	160
#8	#3 AND #5 NOT #7 = RCT	93

#7	#3 AND #4 = SR	40
#6	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR cohort*:ab,ti OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	5718113
#5	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3146557
#4	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntheses*:ti,ab OR 'meta syntheses*':ti,ab	677177
#3	#1 AND #2 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2000-2020]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	801
#2	'anticoagulant therapy'/exp OR 'anticoagulant agent'/exp OR 'anticoagulation'/exp OR anticoagula*:ti,ab,kw OR 'anti coagula*':ti,ab,kw OR antithromb*:ti,ab,kw OR 'anti thromb*':ti,ab,kw OR antiplatelet*:ti,ab,kw OR 'anti platelet*':ti,ab,kw OR doac*:ti,ab,kw OR noac:ti,ab,kw OR dabigatran:ti,ab,kw OR rivaroxaban:ti,ab,kw OR apixaban:ti,ab,kw OR (((coagulation OR 'blood clotting' OR 'platelet aggregation' OR 'trombocyte aggregation') NEAR/2 inhibit*):ti,ab,kw)	765148
#1	'hematuria'/exp/mj OR hematuria:ti,ab,kw OR haematuria:ti,ab,kw OR erythrocyturia:ti,ab,kw OR microhaematuria:ti,ab,kw OR microhematuria:ti,ab,kw OR macrohaematuria:ti,ab,kw OR macrohematuria:ti,ab,kw	37124

Ovid/Medline:

	1	exp Hematuria/ or hematuria.ti,ab,kf. or haematuria.ti,ab,kf. or erythrocyturia.ti,ab,kf. or microhaematuria.ti,ab,kf. or microhematuria.ti,ab,kf. or macrohaematuria.ti,ab,kf. or macrohematuria.ti,ab,kf. (27249)
5	2	exp anticoagulants/ or anticoagula*.ti,ab,kf. or 'anti coagula*.ti,ab,kf. or antithromb*.ti,ab,kf. or 'anti thromb*.ti,ab,kf. or antiplatelet*.ti,ab,kf. or 'anti platelet*.ti,ab,kf. or doac*.ti,ab,kf. or noac.ti,ab,kf. or dabigatran.ti,ab,kf. or rivaroxaban.ti,ab,kf. or apixaban.ti,ab,kf. or ((coagulation or 'blood clotting' or 'platelet aggregation' or 'trombocyte aggregation') adj2 inhibit*).ti,ab,kf. (310702)
10	3	1 and 2 (828)
	4	limit 3 to (english language and yr="2000 -Current") (404)
15	5	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf. (480558)
25	6	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw. (2216703)
30	7	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort*.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (3684772)
35	8	4 and 5 (13) = SR
	9	(4 and 6) not 8 (39) = RCT
	10	(4 and 7) not (8 or 9) (124) = observationeel
40	11	8 or 9 or 10 (176)