

Richtlijn Hematurie

Nederlandse Vereniging voor Urologie, 2010

Inhoudsopgave

I	Algemeen	7
1.1	Inleiding	7
1.2	Doelstelling	7
1.3	Doelgroep	7
1.4	Wetenschappelijke onderbouwing	7
1.5	Overige richtlijnen Hematurie	9
1.6	Indeling van de richtlijn	9
1.7	Juridische betekenis van richtlijnen	9
1.8	Financiering	10
1.9	Samenstelling van de werkgroep	10
2	Inleiding hematurie	11
2.1	Inleiding	11
2.2	Microscopische hematurie	14
2.3	Macroscopische hematurie	16
3	Diagnostiek	19
3.1	Urineonderzoek	19
3.1.1	Verzameling van het urinemonster	19
3.1.2	Kwalitatief urineonderzoek	19
3.1.3	Urinecytologie en markers	21
3.1.4	Urinekweek	21
3.1.5	Symptomatische patiënt met hematurie	21
3.2	Laboratoriumbepalingen	22
3.3	Stollingsstoornissen	23
3.4	Proteinurie	23
3.5	Cystoscopie	23
3.6	Invasieve beeldvorming van hoge urinewegen bij hematurie	25
3.7	Radiologische diagnostiek van niet-traumatische hematurie	26
3.7.1	Definities	26
3.7.2	Beeldvorming bij hematurie	26
3.7.3	Radiologische overwegingen voor een risicogestuurd algoritme	30
3.8	Addenda I-III	32
3.8.1	Addendum I: Kwalitatief en kwantitatief urineonderzoek	32
3.8.2	Addendum II: Samenvatting CTU-richtlijn ESUR 2008	35
3.8.3	Addendum III: Contrastnefropathie	40

4	Hematurie en nefrogene oorzaken	41
4.1	Inleiding	41
4.2	Onderscheid tussen nefrologische en urologische oorzaken van hematurie	41
4.2.1	Het urinesediment in de klinische beslisgrens	42
4.2.2	Addendum IV: Urinesediment en kreatinineklaring	43
5	Screening op hematurie	47
6	Follow-up	49
6.1	Follow-up bij asymptomatische microscopische hematurie na negatieve analyse	49
6.2	Follow-up bij macroscopische hematurie na negatieve analyse	51
7	Hematurie en antistolling	53
8	Hematurie en trauma	55
8.1	Inleiding	55
8.2	Nier	55
8.2.1	Niertrauma	55
8.2.2	Beeldvorming bij niertrauma	56
8.3	Blaas	57
8.3.1	Blaastrauma	57
8.3.2	Beeldvorming bij blaastrauma	57
8.4	Urethra	58
8.4.1	Urethra trauma	58
8.4.2	Beeldvorming bij urethraletsel	58
8.5	Kinderen en trauma	58
9	Hematurie en sport	61
9.1	Inleiding	61
9.2	Traumatische hematurie	61
9.2.1	Nier	61
9.2.2	Blaas	61
9.2.3	Erythrocyten	61
9.2.4	Spieren	62
9.3	Niet-traumatische hematurie	62
9.3.1	Hemolyse	62
9.3.2	Nefrogeen	62
9.3.3	Algemeen	62

10	Hematurie en kinderen	65
10.1	Inleiding	65
10.2	Diagnostiek	66
	10.2.1 Urinescreening	66
	10.2.2 Microscopische hematurie	66
	10.2.3 Macroscopische hematurie	68
10.3	Zeldzame aandoeningen	70
10.4	Kinderen en trauma	71
11	Stroomdiagrammen	73
11.1	Microscopische hematurie	73
	11.1.1 Asymptomatische microscopische hematurie bij patiënten jonger dan 50 jaar	75
	11.1.2 Asymptomatische microscopische hematurie bij patiënten ouder dan 50 jaar	75
11.2	Macroscopische hematurie	76
	11.2.1 Macroscopische hematurie (rode urine) bij patiënten jonger dan 50 jaar	77
	11.2.2 Macroscopische hematurie (rode urine) bij patiënten ouder dan 50 jaar	77
11.3	Kinderen (jonger dan 16 jaar)	78
	11.3.1 Microscopische hematurie kind	78
	11.3.2 Macroscopische hematurie kind	79
12	Samenvattingen en veranderingen ten opzichte van voorgaande richtlijn Hematurie	81
12.1	Veranderingen ten opzichte van voorgaande richtlijn Hematurie	81
12.2	Conclusies en aanbevelingen	81
13	Lijst met afkortingen	95
14	Literatuur per hoofdstuk/paragraaf	97

Hoofdstuk 1

Algemeen

1.1 Inleiding

In 1998 werd de richtlijn Hematurie onder leiding van Henk van der Poel vastgesteld. Ondertussen zijn we ruim tien jaar verder en blijken er vooral op beeldvormend diagnostisch vlak nieuwe ontwikkelingen gaande te zijn.

1.2 Doelstelling

Een richtlijn is een document met aanbevelingen, adviezen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de besluitvorming van professionals in de zorg en van patiënten. De aanbevelingen berusten op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek met daarop gebaseerde discussie en aansluitende meningsvorming.

Deze richtlijn beoogt een leidraad te geven voor het handelen in de dagelijkse praktijk en geeft aanbevelingen voor de diagnostiek van volwassenen en kinderen met hematurie.

Daarnaast biedt de richtlijn aanknopingspunten voor transmurale afspraken of lokale protocollen. Ook kan de richtlijn worden gebruikt bij het geven van adviezen en informatie aan patiënten.

1.3 Doelgroep

De doelgroep betreft patiënten met hematurie in de urologische praktijk. Omdat de differentiaaldiagnose bij kinderen afwijkt van volwassenen, heeft Goedele Beckers, namens de werkgroep Kinderurologie, plaatsgenomen in de werkgroep Richtlijn Hematurie.

1.4 Wetenschappelijke onderbouwing

In de voorliggende richtlijn is gebruikgemaakt van de criteria voor *evidence-based medicine* (EBM). Voor zover mogelijk zijn de *levels of evidence* aangegeven beschreven door het kwaliteitsinstituut voor gezondheidszorg CBO (Centraal BegeleidingsOrgaan).¹

Tabel 1.1 Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende diagnostiek

A1	Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld; in situaties waarbij multipale, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Voor artikelen betreffende schade/bijwerkingen, etiologie, prognose

A1	Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau
A2	Prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor <i>confounding</i> en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten
B	Prospectief cohortonderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohortonderzoek of patiëntcontroleonderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen

Niveau van bewijs van de conclusies

1	Eén systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2	Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B

3	Eén onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C
4	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Het wetenschappelijk bewijs is samengevat in een ‘Conclusie’, waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven. Daarnaast wordt een aanbeveling gegeven. Deze is gebaseerd op het bewijs en de mening van de werkgroepleden.

1.5 Overige richtlijnen Hematurie

De European Association of Urology (EAU) heeft geen richtlijn Hematurie. De American Urological Association (AUA) heeft een *best practice policy* over asymptomatische microscopische hematurie uit 2001.^{2,3} In de database van National Guideline Clearinghouse vonden we wel hematurierichtlijnen van de American College of Radiology, Primary Care British Columbia en Finnish Medical Society.^{4,6} Recentelijk (2009) verscheen er van Kelly et al. een *clinical review* over microscopische hematurie in de eerste lijn.⁷ Daarnaast is er een zeer uitgebreide systematic review van Rodgers et al. verschenen in 2006, *Diagnostic tests and algorithms used in the investigation of haematuria: systematic reviews and economic evaluation*.⁸

De literatuurzoekopdracht op ‘hematuria, haematuria, microhematuria, macrohematuria, microhaematuria, macrohaematuria, erythrocyturia’ werd uitgevoerd in Pubmed in de periode van 1 januari 1997 tot en met 8 september 2008, in het Engels, Frans en Duits. Daarnaast is in de Cochrane-database, de Trip-database, Sum-search, National Guideline Clearinghouse en Bandolier gezocht. Op basis van de abstracts is een selectie gemaakt. De referenties van de hematurierichtlijn uit 1998 zijn ook gebruikt.

Er werd regelmatig een up-to-date zoekopdracht verricht; de laatste in januari 2010.

Een aparte gerichte zoekopdracht werd uitgevoerd door de klinisch chemicus, de radioloog en de nefroloog.

1.6 Indeling van de richtlijn

Om de richtlijn overzichtelijk te maken is er gebruikgemaakt van een blok met daarin de conclusies met niveau van bewijs en een blok met aanbevelingen. Daarnaast zijn in de tekst de overwegingen en onderbouwing aangegeven. Referenties zijn numeriek aan het eind van de richtlijn te vinden (*hoofdstuk 14*).

1.7 Juridische betekenis van richtlijnen

Een richtlijn is geen wettelijk voorschrift, maar bevat wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval of in een bepaalde regio niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden

voordoen waardoor in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. De toepassing van de richtlijn in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts.

1.8 Financiering

De financiering kwam tot stand via de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten.

1.9 Samenstelling van de werkgroep

Mw. drs. M.C. Hovius, uroloog, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam, voorzitter

Mw. dr. G.M.A. Beckers, kinderuroloog, VU medisch centrum, Amsterdam

Dr. A. Bex, uroloog, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

Mw. dr. A.Y. Demir, klinisch chemicus, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

Drs. A.J. van der Molen, radioloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Dr. H. van der Poel, uroloog, Anthonie van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

Dr. B.Ph. Schrier, uroloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch

Dr. Y.F.C. Smets, nefroloog, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam

Het concept is voorgelegd aan de leden van de Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU), de kwaliteitscommissie van de Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NFN), de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR) en de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie (NVKC).

Hoofdstuk 2

Inleiding hematurie

2.1 Inleiding

Hematurie is met 8% een van de meest voorkomende zorgvragen in de urologische praktijk.¹ De incidentie is in diverse onderzoeken zeer verschillend weergegeven: 16% in een thuisscreeningsonderzoek bij mannen ouder dan 50 jaar,² en 20% in een prospectief onderzoek bij mannen ouder dan 60 jaar (twee opvolgende bepalingen).^{3,4} Bij de gezonde werkzame bevolking werd bij vrouwen driemaal vaker hematurie aangetoond, namelijk 8,1 ten opzichte van 2,6%.⁵ De prevalentie in de huisartsenpopulatie is onbekend.

Het vinden van erythrocyten in de urine is niet altijd een teken van een onderliggend lijden. Wat we als normaal afeven, is moeilijk vast te stellen. Cohen houdt > 2 erythrocyten/gv (gezichtsveld: *high-power field*, x 400) als afwijkend aan.⁷ De *best practice policy* van de AUA houdt als afwijkend aan: > 3 erythrocyten/gv in twee van de drie porties urine. Zij geven daarnaast aan dat er geen veilige ondergrens is en dat ook risicofactoren meetellen in de overweging bij welke ondergrens er een evaluatie zal plaatsvinden.⁸ Een urinesediment van > 3 erythrocyten/gv wordt door Mariani als afwijkend beschouwd. Onder deze waarde zag hij geen significante ziekte.⁶ In Nederland wordt > 3 erythrocyten/gv als afwijkend beschouwd en als zodanig gerapporteerd door de meeste klinisch chemische laboratoria.

Er wordt onderscheid gemaakt in macroscopische en microscopische hematurie. In de Engelstalige literatuur is de terminologie voor hematurie sinds kort aan verandering onderhevig. De term *visible* en *invisible hematuria* wordt door Kelly gebruikt.¹¹ De term *asymptomatische microscopische hematurie* wordt gebruikt voor de incidentele erythrocyturie zonder dat symptomen een aanleiding vormden voor de analyse van urine. De huisarts zal bij asymptomatische microscopische hematurie een inschatting maken van de vraag of de patiënt naar de uroloog of naar de nefroloog moet worden verwezen. Macroscopische hematurie is urine waarbij de patiënt meldt dat hij/zij bloed plast en zal (meestal) primair tot een verwijzing naar de uroloog leiden.

In *tabel 2.1* worden de meest voorkomende oorzaken van hematurie genoemd.¹⁰

Deze richtlijn bespreekt vooral de diagnostiek die nodig is om een maligniteit aan te tonen dan wel uit te sluiten. Het vinden van een maligniteit wordt beschouwd als een zeer significante afwijking, die onderzoek rechtvaardigt. Enerzijds moet bij elke patiënt een risico-inschatting worden gemaakt om op korte termijn de patiënt met een significante afwijking te diagnosticeren. Anderzijds zal bij een niet-significante afwijking de aanvullende diagnostiek tot het minimum beperkt moeten blijven.

Tabel 2.1 Oorzaken van hematurie (bron: Brenner, *The Kidney*, 2008)**Vasculair**

Arteriële embolie of trombose
 Arterioveneuze malformatie of fistel
 Nierventrombose
Loin pain hematuria-syndroom
Nutcracker-syndroom (compressie linkerniervene)

Glomerulair

IgA-nefropathie
 Dunnebasaalmebraannefropathie en ziekte van Alport
 Overige primaire en secundaire glomerulonefritiden

Interstitieel

Allergische interstitiële nefritis
 Analgeticanefropathie
 Niercysteziekten
 Pyelonefritis
 Tuberculose
 Rejectie (transplantaatnier)

Uro-epitheel

Maligniteit
 Zware lichamelijke inspanning
 Trauma
 Papilnecrose
 Cystitis/urethritis/prostatitis (meestal infectieus)
 Parasitaire ziekte
 Urolithiasis
 Radiatieschade

Verscheidene locaties of onduidelijke origine

Hypercalciurie
 Hyperuricosurie
 Sikkelcelziekte

Met de anamnese kan een risico-inschatting worden gemaakt. De bekende risicofactoren zijn onder meer macroscopische hematurie, leeftijd, geslacht, mictieklachten, een voorgeschiedenis van roken,^{12,13} urotheelcarcinoom, bestraling van het kleine bekken, recidiverende urineweginfecties, misbruik van pijnmedicatie en werkzaam zijn in de chemische industrie (benzenen, aromatische aminen).^{14,15} Bijkomende symptomen zoals mictieklachten en pijnklachten (flanken) kunnen van invloed zijn op de diagnostiek die moet worden ingezet. Het lichamenlijk onderzoek bestaat standaard uit bloeddrukbe-
 paling aangevuld door gericht onderzoek (oedeem, abdomen, DRE, VT) afhankelijk van symptomen en voorgeschiedenis

In de *tabellen 2.2 tot en met 2.5* staan de incidenties (aantallen) van urologische (non-) invasieve tumoren, geregistreerd via de Nederlandse kankerregistratie (NKR) in 2008.⁹

Table 2.2 Incidentie vrouw per leeftijd voor invasieve urologische tumoren in 2008

Lokalisatie	Totaal	00-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	95+
Nier	738	18	-	3	9	20	40	48	74	94	113	104	106	69	30	10	-
Nierbekken	97	-	-	-	-	-	2	7	16	11	13	14	12	15	5	2	-
Urineleider	48	-	-	-	-	-	1	4	-	7	3	12	12	7	2	-	-
Blaas	667	-	1	3	3	8	13	44	43	60	68	109	109	108	70	23	5
Urinewegen, overige/NNO	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	2	-	2	-	1

Table 2.3 Incidentie man per leeftijd voor invasieve urologische tumoren in 2008

Lokalisatie	Totaal	00-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	95+
Nier	1222	14	-	2	18	35	64	90	132	205	206	186	163	72	32	3	-
Nierbekken	141	-	-	-	-	1	2	9	11	14	20	23	33	16	11	1	-
Urineleider	112	-	-	-	-	-	1	2	10	18	20	15	18	16	11	1	-
Blaas	2172	-	-	2	5	11	53	86	136	261	301	378	384	343	165	37	10
Urinewegen, overige/NNO	23	-	-	-	-	1	-	-	1	3	1	5	5	6	1	-	-

Table 2.4 Incidentie vrouw per leeftijd voor non-invasieve urologische tumoren in 2008

Lokalisatie	Totaal	00-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	95+
Nierbekken	38	-	-	-	-	1	-	-	1	12	8	7	2	3	3	-	-
Urineleider	31	-	-	-	-	1	-	2	4	3	5	6	6	2	2	-	-
Blaas	582	-	2	3	6	5	23	39	57	72	90	94	90	62	32	7	-
Urinewegen, overige/NNO	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-

Table 2.5 Incidentie man per leeftijd voor non-invasieve urologische tumoren in 2008

Lokalisatie	Totaal	00-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	95+
Nierbekken	49	-	-	-	2	-	1	2	5	7	4	13	7	5	3	-	-
Urineleider	50	-	-	-	-	-	1	3	4	8	4	15	9	5	1	-	-
Blaas	2273	4	2	7	15	26	61	130	175	314	353	420	366	255	120	23	2
Urinewegen, overige/NNO	25	-	-	-	-	-	-	1	1	1	4	3	9	2	3	1	-

Conclusies

Niveau 2	<p>Bekende risicofactoren voor urotheelcarcinoom zijn onder meer roken en blootstelling aan aromatische aminen.</p> <p><i>B Alberg 2007¹³; Zeegers 2002¹²; Golka 2004¹⁴</i></p>
Niveau 2	<p>Er is geen veilige ondergrens wat betreft het aantal erythrocyten/gv, maar bij < 3 erythrocyten/gv worden nauwelijks significante afwijkingen gevonden.</p> <p><i>A2 Mariani 1989⁶; D Grossfeld 2001⁸</i></p>

Aanbeveling

- Hematurie die nadere analyse behoeft, is macroscopisch of microscopisch (> 3 erythrocyten/gv) of afhankelijk van de laboratoria 15-20 erythrocyten/ μ l.

2.2 Microscopische hematurie

Bij microscopische hematurie wordt ten opzichte van patiënten met macroscopische hematurie beduidend minder vaak een maligniteit gevonden (*tabel 2.6*). In dit overzicht wordt bij patiënten met (asymptomatische) microscopische hematurie bij 0 tot 8,9% een maligniteit gevonden afhankelijk van de geïnccludeerde groep. Opvallend is dat bij vrouwen (gemiddelde leeftijd 57 jaar) door Bard geen maligniteit werd aangetoond.⁴ De leeftijdsgrens van 40 jaar is bij Boman en Sultana naar 50 jaar verschoven.¹³ Zij vonden geen maligniteit onder deze leeftijd. Edwards beschrijft per tien jaar leeftijdsopbouw de kans op een maligniteit.² Bij mannen onder de 50 jaar en bij vrouwen onder de 70 jaar wordt geen urotheelcarcinoom van de hoge urinewegen gevonden. Wel wordt niercelcarcinoom beschreven bij twee patiënten jonger dan 40 jaar. Lang beschrijft bij 600 patiënten met een negatieve analyse (UK, UC, cystoscopie, X-BOZ, echo of X-IVP) in verband met microscopische hematurie bij multifase-CT alsnog een maligniteit bij 34 patiënten.⁸ Opvallend hierbij is dat er aanvullend nog 14 blaastumoren werden beschreven, dus na een negatieve cystoscopie.⁷ Jaffe beschrijft na een negatieve analyse (echo en cystoscopie) bij aanhoudende microscopische hematurie (75 patiënten) na drie maanden een X-IVP die bij twee patiënten een uretertumor aantoonde, bij één patiënt een pyelumtumor en bij acht patiënten steenlijden.⁹ De 40 patiënten die geen aanhoudende microscopische hematurie meer hadden, maar wel een X-IVP wensten, hadden geen van allen een afwijking.

Tabel 2.6 Microscopische hematurie

	Aantal patiënten met hematurie (micro- en macro-hematurie)	Aantal patiënten met micro-hematurie	Maligniteit/ urolithiasis	Maligniteit ≤ 40 jr en vrouw	Maligniteit ≤ 40 jr en man	Totaal afwijkingen (inclusief maligniteit)
1. Boman (pros)	581	247	8,9% maligniteit (incl. 10 pt Pca) 12 % stenen	o (< 50 jr)	o (< 50 jr)	43%
2. Edwards (pros)	4.020	1.950	4,8% maligniteit	1,1%	0,7%	13%
3. Sultana (pros)	614	381	5% maligniteit 4,7% stenen	o (< 50 jr)	o	nb
4. Bard (pros)	177 (vr)	177	o	nb	nb	63%
5. Murakami (pros)	1.034	1034	2,9%	o	o	54%
6. Sparwasser (pros)	157 (gemiddeld 25 jr)	157	1,3% maligniteit	nb	1,3%	31%
7. Khadra (pros)	1.930	982	5,4% maligniteit 4% stenen	o	1,7%	32%
8. Lang (pros)Δ	600 (na neg. analyse)	600	7,3%	nb	nb	43%
9. Jaffe (pros)	372	75 na 3 mnd °	3% maligniteit 8% stenen	nb	nb	43%
10. El galley (retro)	404	140	3% maligniteit 6% stenen	o (totaal 8% stenen)	o	nb
12. Hovius (retro)	1.509	443	5%	nb	nb	24%
14. Jones (pros)	100	100	0%	nb	0%	32%

pros = prospectief uitgevoerd onderzoek

retro = retrospectief uitgevoerd onderzoek

Pca = prostaatcarcinoom

Δ = analyse van patiënten door middel van CT Urografie (CTU) bij aanhoudende microscopische hematurie na negatieve analyse

° = analyse verricht bij patiënten met na drie maanden aanhoudende microscopische hematurie

nb = niet bekend

Conclusies

Niveau 1

De kans op een maligniteit bij microscopische hematurie is 0-8,9%, afhankelijk van de leeftijd en de patiëntenpopulatie.

A2 Edwards 2006²; Khadra 2000⁷; Boman 2001¹; Murakami 1990⁵

Niveau I

Bij vrouwen jonger dan 40 jaar wordt bij microscopische hematurie bij 0-1,1% een maligniteit gevonden. Bij mannen van jonger dan 40 jaar is dit 0-1,7%.

A2 Edwards 2006²; Khadra 2000⁷; Boman 2001¹; Murakami 1990⁵

2.3 Macroscopische hematurie

Macroscopische hematurie geeft *a priori* een verhoogde kans op het vinden van een maligniteit bij analyse (tabel 2.7). De kans op een maligniteit bij deze groep patiënten is 10-24%.^{1-3,7,10,12} Is er sprake van een maligniteit, dan is dat meestal (≥ 90%) een blaascarcinoom. De kans op een urotheelcarcinoom van de hoge urinewegen of niercelcarcinoom is vele malen kleiner (0,1-4%). Boman beschrijft geen patiënten jonger dan 45 jaar met een maligniteit. Bij patiënten jonger dan 50 jaar werden geen blaascarcinomen gezien.¹ Edwards ziet bij geen enkele patiënt jonger dan 50 jaar een urotheelcarcinoom van de hoge urinewegen. Niercelcarcinoom wordt gezien bij drie patiënten jonger dan 40 jaar.² Khadra beschrijft bij 948 patiënten met macroscopische hematurie en jonger dan 40 jaar bij zes patiënten een maligniteit. Dit waren allemaal blaascarcinomen.⁷

Tabel 2.7 Macroscopische hematurie

	Aantal patiënten hematurie (micro- en macrohematurie)	Aantal patiënten met macrohematurie	Maligniteit/ urolithiasis	Maligniteit patiënten ≤ 40 jr	Maligniteit patiënten ≥ 40 jr	Totaal afwijkingen (inclusief maligniteit)
1. Boman (pros)	581	211	24% (inclusief 18 pt Pca) 5,4% stenen	nb	nb	79%
2. Edwards (pros)	4.020	2.071	19%	6,7% man 1% vrouw	nb	27%
3. Sultana (pros)	614	233	28%	10% (≤ 50 jr)	35% (≥ 50 jr)	35%
7. Khadra (pros)	1.930	948	24%	0,8% man 0% vrouw	21% man 16% vrouw	47%
10. El Galley (retro)	404	264	10% maligniteit 12% stenen	nb	nb	nb
12. Hovius (retro)	1.509	1.032	23%	nb	nb	60%
13. Mishriki (pros)	578	578	19,5% (inclusief 2,4% Pca)	nb	nb	36%

pros = prospectief uitgevoerd onderzoek
retro = retrospectief uitgevoerd onderzoek
Pca = prostaatcarcinoom
nb = niet bekend

Conclusies

Niveau 1

Bij macroscopische hematurie wordt bij 10-28% een maligniteit gevonden, afhankelijk van de leeftijd en de patiëntenpopulatie.

A2 Edwards 2006²; Khadra 2000⁷; Boman 2001¹

Niveau 1

Bij patiënten jonger dan 40 jaar wordt bij macroscopische hematurie bij 1-10% een maligniteit gevonden.

A2 Edwards 2006²; Khadra 2000⁷

Hoofdstuk 3

Diagnostiek

3.1 Urineonderzoek

3.1.1 Verzameling van het urinemonster

Het urinemonster wordt meestal als eerste ochtendurine verzameld. Omdat dit monster geconcentreerd en zuur is, zijn de erythrocyten beter te behouden. Er is meer kans op achteruitgang van de erythrocyten indien het soortelijke gewicht laag ($< 1,010$) of de pH ($> 7,0$) hoog is. Maar het langdurige overnachtverblijf in de blaas vergroot de kans op lysis. De tweede ochtendurine (een verzameling van twee tot vier uur na lozing van de eerste ochtendurine) is gewoonlijk geconcentreerd en zuur, waardoor het in de Europese richtlijnen voor de vormelementen (bijvoorbeeld erythrocyten en cilinders) een aanbevolen monster is. Eerste ochtendurine is meer geschikt voor de (milde) eiwiturie.¹ Verder worden in internationale richtlijnen gestandaardiseerde procedures voor centrifugeren en de daaropvolgende stappen van voorbereiding en urine onderzoek geadviseerd.^{1,2} Het wordt in het algemeen als midstraalurine opgevangen in een schoon (of steriel) urineverzamelpotje of flesje. De waarde van midstraalurine wordt door sommigen in twijfel getrokken als het gaat om een urinekweek.^{3,4} Zie hiervoor verder de richtlijnen voor urineweginfecties.⁵ Voor de detectie van hematurie is er geen bewezen reden om midstraalurine af te nemen.

De eerste ochtendurine (minimaal vier uur in de blaas en na acht uur liggen) kan worden gebruikt als een geconcentreerde urine wenselijk is (bijvoorbeeld de bacteriële groei in de blaas, de logfase hiervoor is vier tot acht uur). Om logistieke redenen leidt de eerste ochtendurine meestal tot een verouderd monster voor het urineonderzoek. Daarom heeft de tweede ochtendurine, mits deze voldoende lang in de blaas bewaard en snel geanalyseerd is, de voorkeur.

De tijd tussen lozing en analyseren dient zo kort mogelijk te worden gehouden. Om praktische redenen wordt vaak twee (soms tot vier) uur voor urinestripanalyse aangehouden. Omdat vier uur na lozing de vormelementen (cellen, cilinders) grotendeels gelyseerd en desintegreerd zijn, wordt voor urinesedimentanalyse vaak één uur aangehouden. De mogelijkheid om het urinemonster te fixeren voor een urinesedimentanalyse kan deze tijd verruimen. Gefixeerde monsters kunnen tot twee weken worden bewaard.⁶⁻⁸

3.1.2 Kwalitatief urineonderzoek (zie paragraaf 3/8.1, Addendum I)

3.1.2.1 *Urinescreening door middel van urineteststroken (urinestrip, dipstick)*

De analytische sensitiviteit en specificiteit van het erythrocytentestveld op een urineteststrook in vergelijking met een urinesediment zijn afhankelijk van de afkapwaarde

en van de fabrikant. Bij een afkapwaarde van > 3 erythrocyten/gv is de sensitiviteit voor erythrocyten of vrij hemoglobine 91,6%, terwijl de specificiteit 56,9% is.⁹ De specificiteit is veel lager omdat erythrocyten snel in de urine lyseren. Het erythrocytentestveld is dus goed om de aanwezigheid van hematurie uit te sluiten.

Het erythrocytentestveld dat wordt gebruikt in de meeste laboratoria, is gevoelig voor > 5-10 erythrocyten/ μ l (> 2 erythrocyten/gv). Bij > 3 erythrocyten/gv is er sprake van een microscopische hematurie.¹⁰ Dit is ongeveer 15 -20 erythrocyten/ μ l. In de meest gebruikte erythrocytentestvelden vormt dit aantal een zogenoemde tussencategorie (bijvoorbeeld spoor 5-10 erythrocyten/ μ l en zwak positief is 25 erythrocyten/ μ l), waardoor het als spoor of zwak-positief wordt gerapporteerd. Echter, bij 16% van de patiënten met een positieve dipstick kan het aantal erythrocyten < 3 per gv zijn.¹⁰ Een microscopische bevestiging van een positief erythrocytentestveld (> 5-10 erythrocyten/ μ l) in een vers verzameld urinemonster is dus aan te bevelen.¹¹ Deze aanbeveling wordt ook gedaan in the AUA-richtlijnen.¹² Er is sprake van een microscopische hematurie¹¹ indien het volgende aantal erythrocyten wordt waargenomen:

- > 3 erythrocyten/gv, urinemonster is gecentrifugeerd (manuele microscopische urine-sedimentanalyse);
- > 5 erythrocyten/ mm^3 , urinemonster is niet gecentrifugeerd (manuele microscopische urineanalyse met gebruik van een 0,9 mm^3 telkamer);
- 15-20 erythrocyten/ μ l, urinemonster is niet gecentrifugeerd (automatische urine-sedimentanalyse).

Er is sprake van een aanhoudende microscopische hematurie als er binnen enkele weken in twee van de drie urinemonsters positieve urinescreening (gevolgd door een positief urinesediment) wordt gevonden.¹³⁻¹⁵ Praktische uitvoering zou kunnen zijn drie aanvraagformulieren aan de patiënt te geven met de vraag elke week het onderzoek te herhalen.

De kans op een urologische maligniteit bij asymptomatische microscopische hematurie is gering.¹⁶ Bij een positief erythrocytentestveld (> 5-10 erythrocyten/ μ l, spoor), gevolgd door een negatieve urinesedimentanalyse en twee keer een negatief erythrocytentestveld, lijkt verdere controle niet noodzakelijk.¹⁷ Hierbij dient het urinemonster vers te zijn en moet men alert zijn op de valkuilen (zie *addendum 1* voor de valkuilen en *hoofdstuk 9* over hematurie bij sport).

3.1.2.2 Urinesedimentanalyse

Urinesediment wordt voornamelijk om twee redenen ingezet:

- de bevestiging van een positief (> 5-10 erythrocyten/ μ l, spoor) uitgevallen screening van de urine met behulp van een urineteststrook;¹⁸
- het onderscheid tussen glomerulaire en niet-glomerulaire oorsprong van de hematurie: het onderscheid tussen een dysmorf en isomorf beeld ter bepaling van het percentage dysmorse erythrocyten.¹⁹

Bij een urinesedimentonderzoek met een bevinding van < 5 erythrocyten/gv is de kans op ernstige urologische problematiek te verwaarlozen.^{20,21}

3.1.3 Urinecytologie en markers

De gevoeligheid van urinecytologie voor de detectie van een urotheelcarcinoom is laag en een negatieve urinecytologie is onvoldoende om patiënten uit te sluiten van verder onderzoek.¹⁰ In twee onderzoeken wordt beschreven dat afname van urinecytologie in de primaire analyse geen bijdrage aan de diagnose levert. Bij alle patiënten met een maligniteit werd de diagnose gesteld met cystoscopie en/of röntgendiagnostiek.^{22,23} In een derde onderzoek (1000 patiënten) wordt de toegevoegde waarde van urinecytologie bij vier patiënten beschreven. Deze patiënten hebben echter niet de volledige analyse doorlopen (geweigerd) of hebben een afwijking in de blaas waar een afname van urinecytologie op zijn plaats was geweest.²⁴ Bij een positieve urinecytologietest is de kans op afwijkingen groot, met name als er sprake is van een hooggradige atypie. Urinecytologie dient alleen ter aanvulling van andere tests naar een eventuele maligniteit.²⁵ De bruikbaarheid in de dagelijkse praktijk voor de analyse van patiënten met hematurie lijkt beperkt. Alternatieve tests (zoals de NMP22-, BARD-BTA- en FISH-analyse) zijn vooralsnog onvoldoende om cytologisch en cystoscopisch onderzoek te vervangen. Wel is bij de meeste tests de sensitiviteit voor een urotheelmaligniteit groter dan die van urinecytologie.^{26,27}

3.1.4 Urinekweek

Asymptomatische (microscopische) hematurie kan een gevolg zijn van een infectie. De aanwezigheid van witte bloedcellen in het urinesediment kan worden gezien als een reden voor het inzetten van een urinekweek.^{28,29} Hierbij dient rekening te worden gehouden met het feit dat dit ook een asymptomatische infectie kan zijn.²⁹ Niet-bacteriële blaasontstekingen kunnen ook een oorzaak zijn van hematurie. Interstitiële cystitis, bijvoorbeeld, gaat in 24% van de gevallen gepaard met microscopische hematurie.³⁰

3.1.5 Symptomatische patiënt met hematurie

Onder 'symptomatische patiënten' wordt verstaan patiënten met mictieklachten of andere klachten van de urinewegen, zoals flank- of koliekijs. Een eenmalige negatieve urinescreening door middel van een urineteststrook bij symptomatische patiënten is geen reden om verdere diagnostiek achterwege te laten. Herhaling van het screenend onderzoek is gewenst bij een negatieve uitslag en symptomatologie. Er is onvoldoende duidelijkheid voor een richtlijn over het aantal uit te voeren negatieve urineteststroken bij een symptomatische patiënt.

Conclusies

Niveau 4

Een eenmalige negatieve urineteststrook bij symptomatische patiënten is geen reden om verdere diagnostiek achterwege te laten.

D Mening werkgroep

Niveau 3	Urine voor zowel urineteststrook als urinesediment dient vers te worden afgenomen voor een betrouwbare bepaling. <i>C Immergut 1981³; Lipsky 1984⁴; B Mariani 1984²¹</i>
Niveau 3	Microscopische bevestiging van een positieve urineteststrook verdient aanbeveling. <i>A2 Hiatt 1994¹⁶; B Cohen 2003¹⁸</i>
Niveau 3	Midstraal- of ochtendurine is voor de bepaling van (microscopische) hematurie niet noodzakelijk. <i>C Immergut 1981³; Lipsky 1984⁴</i>
Niveau 3	Negatieve urinecytologie bij hematurie sluit een urotheelcarcinoom niet uit. <i>B Vishwanath 2008²⁵</i>
Niveau 2	Het nut van urinecytologie in de primaire analyse van patiënten met hematurie bij wie toch nog een cystoscopisch onderzoek en beeldvorming van de hoge urinewegen zal volgen, is beperkt. <i>B Hovius 2008²², Chahal 2001²³, Hofland 2004²⁴</i>

Aanbevelingen

- Herhaling van de urinescreening door middel van een urineteststrook is gewenst bij een negatieve uitslag en symptomatologie.
- Het verdient aanbeveling een positieve (> 5-10 erythrocyten/ μ l, spoor) urineteststrook te bevestigen met een urinesediment (> 3 erythrocyten/gv).
- Aanhoudende microscopische hematurie is als binnen enkele weken 2 van de 3 urinemonsters positief zijn.
- Urinecytologie is niet zinvol in de primaire diagnostiek van patiënten met hematurie.

3.2 Laboratoriumbepalingen

Na vaststellen van de hematurie, anamnestic dan wel via de dipstickmethode en bevestigd via het urinesediment, dienen de volgende laboratoriumbepalingen te worden

uitgevoerd: serum/plasmakreatinine, kreatinineklaring (eGFR geschat met MDRD-berekening) en de mate van proteïnurie. Hematurie bij patiënten met stollingsstoornissen of antistollingsmedicatie is niet per definitie van benigne origine en verdient nader onderzoek. Een PT-INR-bepaling is dan ook geïndiceerd indien deze niet recent is bepaald.

3.3 Stollingsstoornissen

Stollingsstoornissen kunnen aanleiding geven tot hematurie, maar gaan in de meeste gevallen gepaard met een (familie)anamnese van hemorragische diathese. Uitgebreid laboratoriumonderzoek bij een negatieve (familie)anamnese kan dan ook in eerste instantie achterwege blijven. Hematurie bij patiënten met stollingsstoornissen of antistollingsmedicatie is niet per definitie van benigne origine en verdient nader onderzoek.³¹

3.4 Proteïnurie (zie ook, paragraaf 3.8.2, Addendum I)

Het nut van het vaststellen van proteïnurie bij hematurie is in diverse onderzoeken geanalyseerd. De aanwezigheid van microalbuminurie hoeft op zich geen teken van nefrogene oorsprong van de hematurie te zijn. Proteïnurie (> 500 mg albumine/24 uur) of macroalbuminurie (albumine-kreatinineratio in de urine > 25 mg/mmol bij mannen en > 35 mg/mmol bij vrouwen) wijst echter vaak wel op een nefrogene oorzaak van de hematurie (zie ook *paragraaf 4.2*). Bij forse macroscopische hematurie kan echter ook enig eiwit uit het serum aangetoond worden in de urine (vrijwel altijd < 1 g/24 uur). Multivariate analyse van verschillende eiwitten in de urine zou wel kunnen leiden tot een meer betrouwbare voorspelling van nefrogene hematurie.^{32,33} Bij verdenking op nefrogene hematurie kan de eiwitexcretie in 24-uursurine worden bepaald.^{34,35}

3.5 Cystoscopie

Cystoscopie is vooralsnog de gouden standaard voor de detectie van blaastumoren. Sinds de introductie van de flexibele cystoscoop in de jaren 80 van de vorige eeuw wordt rigide cystoscopie bij mannen zonder verdoving vrijwel niet meer toegepast.³⁶ Hoewel in de begin jaren rigide cystoscopie mogelijk toch een gevoeliger detectiemethode was voor blaastumoren,³⁷ wordt cystoscopisch onderzoek met de flexibele cystoscoop in ervaren handen vergelijkbaar geacht met onderzoek door middel van een rigide cystoscoop.³⁸ Voor de sterilisatie van cystoscopen wordt verwezen naar de landelijke richtlijnen (*Reiniging en desinfectie van scopen te flexibel?*, IGZ).³⁹ Hoewel de meeste onderzoeken voor de evaluatie van hematurie een cystoscopie includeerden in hun analyse, zijn er onvoldoende data beschikbaar om een *evidence-based* algoritme met de rol van cystoscopie daarin voor te stellen. Cystoscopie geeft 5% kans op een urineweginfectie nadien.⁴⁰ Een leeftijdsgrens waarboven een cystoscopie bij hematurie dient te worden uitgevoerd, is onduidelijk. In geval van microscopische hematurie met onbekende diagnose na beeldvorming van de hogere urinewegen dient urinesedimentanalyse op een eventuele glomerulaire oorzaak te worden verricht.¹⁸ Er zijn aanwijzingen

dat een cystoscopie minder oplevert bij vrouwen met asymptomatische microscopische hematurie.^{41,42} In de AUA-richtlijnen wordt gewerkt met een risicoscore. Bij een laag risico kan een cystoscopie achterwege blijven. Een cystoscopie wordt alleen geadviseerd als een van de andere (beeldvormende tests) afwijkingen laat zien. In een Brits onderzoek blijft de volgorde cytologie, gevolgd door cystoscopie indien afwijkend en gevolgd door herhaling van urinesediment na drie maanden, het meest kosteneffectief en bovendien even gevoelig als directe cystoscopie. In dit onderzoek is overigens niet meegenomen wat de effecten zijn van de potentieel latere diagnose van een (oppervlakkige) blaastumor door eerstgenoemde volgorde.⁴ Er zijn aanwijzingen dat bij negatieve cystoscopie de CT Urografie (CTU) nog van additionele waarde kan zijn voor de opsporing van blaastumoren. Indien mogelijk verdient het daarom aanbeveling te overwegen de CTU te laten plaatsvinden voor de cystoscopie.^{34,37}

Conclusies

Niveau 4	Cystoscopie is vooralsnog de gouden standaard voor de detectie van blaastumoren. <i>D Mening werkgroep</i>
Niveau 3	Een leeftijdsgrens waarboven een cystoscopie bij hematurie dient te worden uitgevoerd, is onduidelijk. <i>B Cohen 2003¹⁸</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een cystoscopie minder oplevert bij vrouwen met asymptomatische microscopische hematurie. <i>B Ahmed 1997³⁴</i>
Niveau 4	De landelijke richtlijnen voor toepassing, reiniging en desinfectie van flexibele scopen dienen de leidraad te zijn binnen de afdelingen van ziekenhuizen waar flexibele scopen worden toegepast. Ziekenhuizen wordt aanbevolen naar analogie van de ter zake kundige voor gesteriliseerde medische hulpmiddelen, een ter zake kundige voor flexibele scopen aan te stellen. <i>D Mening werkgroep</i>

Aanbeveling

- Cystoscopie is vooralsnog de betrouwbaarste wijze om een blaastumor op te sporen en dient te worden overwogen bij patiënten met de genoemde risicofactoren en hematurie. Een leeftijdsgrens is hierbij niet te stellen.

3.6 Invasieve beeldvorming van hoge urinewegen bij hematurie

Hoewel echografisch onderzoek en CTU in veel gevallen de eerste keuze zijn van niet-invasieve beeldvorming van de hoge urinewegen (*paragraaf 3.7*), kan in uitzonderlijke gevallen worden gekozen voor het retrograde ureteropyelogram (RUP). In specifieke gevallen, bijvoorbeeld bij een afunctionele nier, kan een retrograad pyelogram worden overwogen. Het is onduidelijk of het RUP een rol speelt bij de primaire diagnostiek van de hoge urinewegen. Manipulaties van de hoge urinewegen kunnen gepaard gaan met infecties en onbedoelde reflux van maligne cellen. Bij allergie voor jodiumhoudende contrastmiddelen, waarbij een MR Urografie niet voorhanden is, kan het RUP een rol spelen. In de regel verdient het minst invasieve onderzoek van de hoge urinewegen, een CTU of MRU de eerste voorkeur.⁴⁷ Bij slechts gedeeltelijke afbeeldingen van de hoge urinewegen kan een retrograad pyelogram worden overwogen, maar retrospectief onderzoek toonde aan dat het retrograde pyelogram onvoldoende gevoelig is om kleine laesies op te sporen. Herhaling van antegrade beeldvorming lijkt derhalve te adviseren bij persistenten van de hematurie.⁴⁸ Een allergie voor jodiumhoudende contrastmiddelen is geen absolute contra-indicatie voor het verrichten van een RUP. Ofschoon incidentele anafylactoïde reacties zijn beschreven na RUP is de kans op een dergelijke reactie verwaarloosbaar klein.⁴⁹

Indien nadere inspectie van hoge urinewegen is vereist, kan een ureterorenoscopisch onderzoek (URS) onder narcose plaatsvinden. Bij patiënten bij wie andere beeldvorming faalt of in gevallen waarbij histologisch materiaal dient te worden verkregen, kan een URS zowel diagnostische als therapeutisch waarde hebben, bijvoorbeeld door middel van laserfotocoagulatie bij hematurie.⁵⁰⁻⁵² Dit geldt vooral voor patiënten met unilaterale hematurie.³³ Aangezien benigne hemangiomen van de nier de meest frequente oorzaak zijn van unilaterale hematurie op vroegere leeftijd, kan URS met laserfotocoagulatie bij deze patiëntengroep worden overwogen.⁵⁴ Een flexibele URS zou in deze gevallen zowel diagnostisch als therapeutisch kunnen zijn.⁵⁵ In geval van multipale bloedende afwijkingen in de nier op basis van hemangiomen is de recidiefkans na URS (laserfoto)-coagulatie groot.⁵⁶ Bij een solitaire afwijking is de kans op succes van coagulatie meer dan 80%.⁵⁶

In een onderzoek van 72 patiënten met afwijkingen aan de hoge urinewegen bleek URS gevoeliger voor de detectie van tumor dan het retrograde pyelogram. Bovendien was URS het aangewezen onderzoek bij patiënten met een radiologische afwijking van de hoge urinewegen en negatieve urine cytologie.⁵⁷ Aan de andere kant lijkt controle van de hoge urinewegen met URS niet zinvol bij patiënten in de follow-up voor blaaskanker indien de 'gesampelde' urine van de hoge urinewegen negatief is.⁵⁸ Adequate training op het gebied van URS is essentieel om complicaties te voorkomen.⁵⁹

Conclusies

Niveau 3

Ureterorenoscopie is gevoeliger dan het retrograde ureterogram.

*B Matsumoto 2006*⁵⁷

Niveau 3

Bij unilaterale hematurie kan ureterorenoscopisch onderzoek zowel diagnostisch als therapeutisch worden ingezet, onder meer bij heman-
giomen.

C Dooley 2004⁵⁴; Daneshmand 2002⁵⁵; Matsumoto 2006⁵⁷

Aanbeveling

- Retrograde afbeelding van de hoge urinewegen kan worden overwogen indien antegrade beeldvorming niet mogelijk is, maar lijkt onvoldoende gevoelig voor kleine afwijkingen bij patiënten met slechts gedeeltelijke afbeelding van de urinewegen.

3.7 Radiologische diagnostiek van niet-traumatische hematurie

3.7.1 Definities

De definitie en uitvoering van een X-buikoverzicht (X-BOZ) en echografie van de nieren en urinewegen (US) zijn vrij eenduidig. Dit geldt ook voor een lagedosis-, blanco CT van de urinewegen (uCT) voor diagnostiek van urolithiasis.

Echter, de definitie van CT Urografie (CTU) is zeer divers bij diverse gebruikers en ook bij de uitvoering van CTU bestaan grote verschillen, waarbij haast elke kliniek zijn eigen CTU-variant hanteert. Dit bemoeilijkt het analyseren van de literatuur sterk en dus ook het opstellen van adequate richtlijnen. Om deze redenen heeft de Urography Working Group van de European Society of Urogenital Radiology (ESUR) een aanzet gegeven tot een homogene definitie en standaardisatie van CTU.¹

De definitie van de CTU Working Group in dit document is als volgt:

CT Urografie is een diagnostisch onderzoek geoptimaliseerd voor beeldvorming van de nieren, ureteren en blaas. Het maakt gebruik van multidetector-CT met dunne sneden, intraveneuze toediening van jodiumhoudend contrastmiddel en (ten minste) beeldvorming in de excretiefase. Dit betekent dus dat CTU niet CT-beeldvorming in de excretiefase na elk standaard-CT-abdomenonderzoek is! Patiënten worden voor CTU gericht voorbereid om met specifieke maatregelen (orale toediening van water, intraveneuze infusie van fysiologisch zout, lage dosis furosemide) de beeldvorming van het nierbekken, de ureteren en de blaas zo goed mogelijk te krijgen. Hierbij worden isotrope CT-datasets met dunne sneden in diverse fasen na contrasttoediening gegenereerd, die in elke willekeurig richting beelden van hoge kwaliteit van de nieren en urinewegen geven.

3.7.2 Beeldvorming bij hematurie

Er zijn relatief weinig goede onderzoeken die de rol van een X-buikoverzicht, echo of intraveneuze urografie in een diagnostisch algoritme voor de vraagstelling hematurie

hebben bestudeerd. Daarom dienen de sensitiviteit en de specificiteit veelal te worden afgeleid uit de sensitiviteit en de specificiteit voor de meest voorkomende oorzaken van hematurie, te weten: steenlijden, infecties, niercelcarcinoom en urotheelcarcinoom.

3.7.2.1 *X-buikoverzicht (X-BOZ)*

De rol van X-BOZ in de evaluatie van hematurie is zeer beperkt. In grote onderzoeken met acute buikklachten is er nauwelijks toegevoegde waarde van X-BOZ in de klinische diagnostiek.² In een ander groot onderzoek beïnvloedde de X-BOZ de behandeling van de patiënt in slechts 4% van de gevallen en hielp het de diagnose te bevestigen in 2-8% van de gevallen.³ Door de lage kosten en de algemene beschikbaarheid heeft X-BOZ wel lang een rol gespeeld bij de diagnostiek van steenlijden. Voor de diagnostiek van steenlijden is tegenwoordig de uCT de gouden standaard. Er zijn ultralagedosis-CT-technieken beschreven die een veel betere sensitiviteit hebben dan X-BOZ en een gelijkwaardige stralingsdosis.⁴ De *overall* sensitiviteit voor nier- en ureterstenen ligt slechts rond 60% en is nog lager voor kleine stenen.⁵ In een andere klinische setting, van een acute koliekaanval, had X-BOZ in een Iers onderzoek in vergelijking met uCT een slechte sensitiviteit van 18,6% met een acceptabele specificiteit van 95,1%.⁶ In een prospectief onderzoek in Turkije had X-BOZ in vergelijking met uCT een veel betere sensitiviteit van 69% met een lagere specificiteit van 82%.⁷ Andere onderzoeken vonden een sensitiviteit van 45-46% en een specificiteit van 77-82%.^{8,9} In een Engelse analyse had X-BOZ geen invloed op de accuraatheid van uCT bij patiënten met koliekpijn.¹⁰

3.7.2.2 *Echografie (US)*

Gezien de hogere prevalentie van niet-urologische oorzaken op jongere leeftijd is US de eerstekeuzediagnostiek. Er zijn een paar US-onderzoeken specifiek voor hematurie verricht. Een groot onderzoek van meer dan 1000 patiënten vond 133 patiënten met blaascarcinoom, 21 met niercelcarcinoom en 2 patiënten met urotheelcarcinoom van de hoge urinewegen. De sensitiviteit van US voor blaascarcinoom was 63% en de specificiteit 99%.¹¹ In een Nederlands onderzoek werden een sensitiviteit en een specificiteit voor de hoge urinewegen gevonden van respectievelijk 67% en 91% voor IVU en 56% en 94% voor US. combinatie van beide technieken leidde tot verbeterde waarden van 79% en 88%.¹² Ook in een Aziatisch onderzoek werden IVU en US vergeleken. Er werden 125 maligniteiten van de urinewegen (26,7%) gedetecteerd bij 122 patiënten, te weten 85 blaascarcinomen (18,2%) en 25 niercelcarcinomen (5,3%). US was significant sensitiever (98%) in vergelijking met IVU (54%; $p < 0,05$) bij de detectie van blaastumoren. In de hoge urinewegen was er geen significant verschil in de sensitiviteit van laesiedetectie.¹³ De waarde van US bij acute niersteenkolieken is beperkt voor directe visualisatie van stenen. Een Turkse groep vond een sensitiviteit voor US van slechts 19% en een specificiteit van 97% en voor IVU van respectievelijk 52% en 94%.¹⁴ Een Amerikaans onderzoek vond een sensitiviteit van 24% en een specificiteit van 90%.¹⁵ Andere onderzoeken toonden iets betere waarden met waarden voor de sensitiviteit in de orde van 32-61% en een onveranderd hoge specificiteit van 100%.^{16,17} Echter, voor de gecombineerde diagnostiek van stenen en/of obstructie is de sensitiviteit veel hoger.

In de diagnostiek van niertumoren toonde US een sensitiviteit van 35% en een specificiteit van 49% voor laesies kleiner dan 2,5 cm en 80% sensitiviteit en 95% specificiteit voor laesies tussen 2,5 en 7,0 cm.¹⁸

3.7.2.3 Combinatie van echografie en X-buikoverzicht

Al in de jaren 80 van de vorige eeuw was bekend dat US gecombineerd met X-BOZ voldoende accuraat voor de diagnostiek van hematurie is en veelal superieur aan IVU is. Tegenwoordig is de traditionele combinatie van US en X-BOZ voor steendiagnostiek in de meeste onderzoeken inferieur aan uCT, maar significante afwijkingen worden niet gemist. Diverse onderzoeken vonden een sensitiviteit van 77-79% en negatief-voorspellende waarden van 46 tot 68%.^{19,20} Met moderne US-technieken zoals *Tissue Harmonic Imaging* kan een hogere diagnostische waarde worden verkregen die klinisch niet onderdoet voor uCT met een sensitiviteit van 96% en specificiteit van 91%.²¹

3.7.2.4 Intraveneuze urografie (IVU)

IVU was jarenlang de basis van de urografie van de hoge urinewegen. Voor hematurie is aangetoond dat CTU veel sensitiever is dan IVU.²² Echter, in de meest recente EAU-richtlijn is IVU nog steeds de standaard voor steendiagnostiek.²³ Een meta-analyse toont duidelijk een superioriteit voor uCT in steendiagnostiek met betere gepoolde positieve en negatieve *likelihoodratio's* voor uCT.²⁴

Voor de detectie van niertumoren kleiner dan 3 cm is IVU weinig sensitief, namelijk minder dan 60%. Daarom zal altijd aanvullende diagnostiek met US of CT nodig blijven. Voor de diagnose van synchroon voorkomende tumoren in de hoge urinewegen bij patiënten met blaascarcinoom kan beeldvorming met IVU worden beperkt tot patiënten met een hoog risico.²⁵

3.7.2.5 CT Urografie (CTU)

De rol van CTU is het best bestudeerd bij patiënten met hematurie. In onderzoeken gericht op recidiverende microscopische hematurie wordt aangetoond dat CTU een oorzaak van hematurie kan identificeren in 33,0-42,6% van de gevallen. De sensitiviteit voor de identificatie van een oorzaak voor hematurie is in de orde van 92,4-100% met een specificiteit van 89,0-97,4%.^{26,27} In een retrospectief onderzoek in een grote, ongeselecteerde populatie met hematurie was de sensitiviteit met 64% echter relatief laag, bij een goede specificiteit van 98%.²⁸ Een recente meta-analyse van slechts vijf onderzoeken gaf voor de vraagstelling hematurie een gepoolde sensitiviteit van 96% en een gepoolde specificiteit van 99%. Er was echter heterogeniteit, zodat de resultaten met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd.²⁹

In specifieke populaties is de detectie van urotheelcarcinoom van de hoge urinewegen door CTU hoog^{30,31} en significant beter dan IVU.^{32,33} Wanneer CTU wordt toegepast op een geselecteerde hoogrisicogroep met macroscopische hematurie boven de 40 jaar, zal de prevalentie van urotheelcarcinoom toenemen tot 25-30%. Daarbij is aangetoond dat CTU gelijkwaardig is aan retrograde ureteropyelografie.³⁴ In een recent onderzoek bij 77 urotheelcarcinomen bij 115 patiënten waren de sensitiviteit en de specificiteit voor diag-

nostiek van UCC door CTU bij prospectieve *reading* respectievelijk 96% en 98%. De relatief laagste sensitiviteit werd gevonden voor urotheelcarcinoom in de ureter.³⁵ Recentelijk is aangetoond dat CTU ook van waarde kan zijn in de diagnostiek van blaastumoren. De resultaten hangen af van de bestudeerde populaties: in een populatie met microscopische hematurie was de sensitiviteit in vergelijking met flexibele cystoscopie slechts 40%.²⁷ In hoogrisicogroepen met macroscopische hematurie waren eenduidige CTU-resultaten 93% sensitief en 99% specifiek voor de detectie van blaascarcinoom.³⁶ Het is mogelijk dat in de toekomst bij patiënten bij wie een blaastumor bij CTU is aangetoond, een diagnostische cystoscopie niet hoeft te worden verricht, zodat direct tot het plannen van een endoscopische resectie kan worden overgegaan.^{36,37} Het verrichten van een CTU vóór de cystoscopie kan daarnaast ook de sensitiviteit van de cystoscopie mogelijk verbeteren.

3.7.2.6 *Retrograde ureteropyelografie (RUP)*

RUP kan worden gebruikt voor nadere karakterisering van vullingsdefecten en afwijkingen in het pyelocalyciele systeem en de ureteren. Het werd in de tijd van IVU veel ingezet bij patiënten bij wie een slechte opacificatie van de hoge urinewegen werd verkregen, zoals bij patiënten met overgewicht of bij een verminderde nierfunctie.³⁸ Echter, met de komst van de multidetector-CTU is de rol van RUP teruggedrongen. Een recent onderzoek bij patiënten met macroscopische hematurie heeft aangetoond dat CTU gelijkwaardig is aan (invasieve) RUP.³⁴ Daarom is er vrijwel alleen nog een rol voor RUP als tweede- of derde-lijns beeldvorming indien US en/of CTU negatief zijn, maar hematurie persisteert of indien er sprake is van een afunctionele nier (zie ook *paragraaf 3.6*).

3.7.2.7 *MR Urografie (MRU)*

MRU heeft het grote voordeel dat er geen ioniserende straling nodig is. Voordelen zijn tevens de veel betere contrastresolutie, betere informatie over weefselkarakteristieken en een betere gevoeligheid voor contrastmiddel. MRU dient te worden verricht op een veldsterkte van minimaal 1,5 T. Hierbij wordt gebruikgemaakt van een combinatie van statisch-vocht-MRU gebaseerd op T₂w-informatie en van met dynamisch contrastmiddel versterkte MRU gebaseerd op T₁w-informatie.³⁹ MRU is goed voor de evaluatie van obstructie van de urinewegen bij volwassenen en kinderen en voor andere pediatrische afwijkingen. MRU voor hematurie en voor de evaluatie van urotheeltumoren is echter nauwelijks onderzocht. Daarbij is MRU technisch lastig en slechts beperkt toeganke-lijk, waardoor de expertise alleen aanwezig is in geselecteerde centra. Om deze redenen kunnen op dit moment dan ook geen aanbevelingen worden gedaan. MRU wordt vooral gebruikt voor kinderen en voor patiënten met contra-indicaties voor jodiumhoudend contrastmiddel en als ioniserende stralen onwenselijk zijn, zoals bij zwangerschap.⁴⁰

3.7.2.8 *Angiografie*

Angiografie speelt geen wezenlijke rol bij de analyse van hematurie. Indien een vasculaire oorzaak van een renaal probleem (nierarteriestenose, fibromusculaire dysplasie) aan het licht komt, kan het worden gebruikt voor diagnostiek of percutane therapie.

3.7.3 Radiologische overwegingen voor een risicogestuurd algoritme

Vanwege de grote verschillen in stralenbelasting van de diverse onderzoeken bepalen de ziekteprevalentie en het risicoprofiel van de patiënt met hematurie in grote mate wanneer welk onderzoek zal of welke onderzoeken zullen worden toegepast.^{1,40,41}

Echografie is goedkoop, snel (en ook mobiel) uitvoerbaar en is vrij van stralenbelasting. Een X-BOZ heeft een lage stralenbelasting met een effectieve dosis in de orde van 0,2-0,7 mSv.⁴² Ook de stralenbelasting van een (lagedosis-) blanco CT is relatief laag, in de orde van 2-3 mSv.^{43,44} Het zou zelfs in de orde van een X-BOZ kunnen worden gebracht.^{4,44}

In schril contrast hiermee staat de hoge stralendosis voor veel CTU-onderzoeken die, afhankelijk van het aantal fasen en de optimalisatie, meestal varieert tussen 16 mSv (2-fasen-CTU) en 22 mSv (3-fasen-CTU).^{44,45} De inzetbaarheid van lagedosis-CTU en eventuele 1-fase-CTU (dosis circa 8-9 mSv) is natuurlijk breder en is bij benadering gelijkwaardig aan de inzetbaarheid van X-IVU in vroegere tijden (stralingsdoses in de orde van 3-5 mSv). In het algemeen moet het soort CTU-protocol worden aangepast aan de klinische vraagstelling en aan het risicoprofiel van de patiënt. De meest toegankelijke klinische parameters hiervoor zijn het type hematurie en de leeftijd van de patiënt. In de literatuur wordt veelal een afkappunt voor de leeftijd van 40 jaar gehanteerd, echter de incidenties in Nederland voor urologische tumoren (www.ikcnet.nl) suggereren dat ook een leeftijdsgrens van 50 jaar goed hanteerbaar is (zie *hoofdstuk 2*).

Gezien de relatief hoge stralingsdoses dient het gebruik van meerfasen-CTU te worden beperkt. CTU kan worden gebruikt als eerstelijns- of probleemoplossend diagnostisch onderzoek. Voor de eerstelijnsdiagnostiek kan CTU worden toegepast bij patiënten met een hoog risico voor maligniteit, *in casu* macroscopische hematurie bij patiënten ouder dan 50 jaar of bij andere risicofactoren. Voorafgaande US is dan alleen zinvol om het soort CTU-protocol te kunnen sturen, aangezien bij obstructie de *delay*tijden van de excretiefase duidelijk anders moeten worden gekozen.

Bij patiëntengroepen met een laag tot gemiddeld risico op maligniteit (patiënten met micro- of macroscopische hematurie en een leeftijd jonger dan 50 jaar of patiënten met microscopische hematurie en ouder dan 50 jaar) kan CT beter worden gebruikt als probleemoplossende techniek indien de eerstelijnsdiagnostiek negatief blijft en significante klachten of symptomen persisteren. Intraveneus contrast kan afhankelijk van het risicoprofiel worden gebruikt.

Bij microscopische hematurie onder de 50 jaar zullen veelal niet-urologische oorzaken de hoogste prevalentie tonen. Bij deze jongere patiënten is een diagnosticum zonder stralenbelasting zoals US dan ook het onderzoek van eerste keuze. Voor de andere twee categorieën patiënten is urolithiasis de meeste voorkomende oorzaak van hematurie. Blanco CT heeft voor urolithiasis een duidelijk hogere sensitiviteit dan US en zou dan ook het vervolgonderzoek van keuze kunnen zijn. Deze CT-scans met lage stralingsdosis hebben echter ook problemen; de specificiteit is in de praktijk niet altijd zo ideaal als in de literatuur wordt gesuggereerd en differentiatie van de precieze locatie van calcificaties kan lastig zijn, vooral in het kleine bekken. Ook is het beoordelen veel tijdsintensiever dan van een combinatie van X-BOZ en US, en moeten bij vervanging van de combinatie

van X-BOZ en US door uCT voor analyse van hematurie dus significante effecten op de bedrijfsvoering worden verwacht. Ten slotte is het bekijken van alle blanco CT's door de radioloog, teneinde te bepalen of de patiënt bij negatieve blanco CT tot een hogere risicogroep gaat behoren en daarmee directe uitbreiding van het onderzoek met contrastmiddel tot CTU is geïndiceerd, logistiek een moeilijke opgave. Om deze redenen heeft de projectgroep gemeend als vervolgonderzoek na US in deze categorieën toch primair voor CTU te kiezen, waarbij wel de stralingsdosis in acht moet worden genomen.

Er bestaan veel mogelijke protocolvariaties binnen de CTU. De Urography Working Group van de European Society of Urogenital Radiology (ESUR) heeft deze opties uitgebreid beschreven.¹ Er wordt geadviseerd patiënten oraal te hydreren met water direct voor het onderzoek en een lage dosis (5-10 mg) furosemide te gebruiken. Het CTU-protocol dient primair te worden aangepast aan de klinische vraagstelling. Voor de hoogste risicogroep (met macroscopische hematurie ouder dan 50 jaar) geeft het *single*-contrastbolus-, 3-fasen-CTU-protocol de meeste flexibiliteit. Het kan worden gecombineerd met testbeelden om de excretiefase goed te kunnen timen.

Voor patiënten met een geringer risico (met microscopische hematurie ouder dan 50 jaar of macroscopische hematurie jonger dan 50 jaar) of voor benigne indicaties kan gebruik worden gemaakt van CTU-protocollen met een lagere stralingsdosis, bijvoorbeeld door gebruik te maken van zogenoemde *split*-bolus-contrasttoediening (resulterend in een gecombineerde nefrogene excretiefase) en/of door optimalisatie van de CT-techniekparameters. Split-bolus-contrasttoediening wordt meestal gecombineerd met een 2-fasen-CTU-protocol (blanco en combinatiefase). Echter, voor die (benigne) indicaties waarbij alleen de combinatiefase relevant is, kan worden volstaan met een 1-fase-CTU-protocol. Indien furosemide wordt gegeven, zullen de meeste stenen ook op een 1-fase-protocol door het verdunde contrast zichtbaar zijn.

Conclusies

Niveau 1	<p>In de beeldvormende analyse van acute buikklachten, inclusief hematurie, bestaat geen toegevoegde waarde van X-BOZ.</p> <p><i>A1 Lameris 2009²</i></p>
Niveau 3	<p>Gezien het ontbreken van ioniserende straling is echografie een goede eerste analysemethode voor het uitsluiten van afwijkingen bij hematurie, vooral bij benigne aandoeningen en jonge patiënten.</p> <p><i>C Speelman 1996¹²; Yip 1999¹³</i></p>
Niveau 1	<p>CTU is superieur aan IVU.</p> <p><i>A1 Chlapoutakis 2010²⁹; Wang 2010³³</i></p>

Niveau 1	<p>Gezien de hoge stralingsbelasting dient de inzet van meerfasen-CTU als primaire onderzoeksmodaliteit bij hematurie beperkt te blijven tot patiënten met een hoog risico op een urologische maligniteit.</p> <p><i>A1 Van der Molen 2008¹; Chlapoutakis 2010²⁹</i></p>
Niveau 1	<p>Reductie van de stralingsdosis door reductie van het aantal fasen of techniekaanpassing maakt CTU tot een geschikte modaliteit voor probleemoplossing bij patiënten met een laag tot gemiddeld risico op een urologische maligniteit.</p> <p><i>A1 Van der Molen 2008¹; Chlapoutakis 2010²⁹</i></p>
Niveau 2	<p>De inzet van RUP kan worden beperkt tot die patiënten met hematurie bij wie CTU niet tot een diagnose leidt/kan leiden.</p> <p><i>A2 Cowan 2007³⁴</i></p>

Aanbevelingen

- Beeldvorming van hematurie moet worden aangepast aan het risico voor het hebben van een urologische maligniteit.
- Bij patiënten met een laag tot gemiddeld risico is echografie een goede initiële onderzoeksmodaliteit en kan blanco CT of CTU dienen als aanvullende beeldvormende modaliteit.
- Bij patiënten met een hoog risico is meerfasen-CTU een goede initiële onderzoeksmodaliteit, voorafgaand aan een cystoscopie, en kunnen RUP en URS dienen als aanvullende beeldvormende modaliteiten.

3.8 Addenda I-III

3.8.1 Addendum I: Kwalitatief en kwantitatief urineonderzoek

A *Kwalitatief urineonderzoek*

I **Macroscopische inspectie**

Hier wordt gekeken naar volume, kleur en helderheid van urine. Een rode, rose of (cola) bruine kleur kan bijvoorbeeld een aanwijzing zijn voor de aanwezigheid van hemoglobine en/of erythrocyten. Echter, andere oorzaken kunnen ook de kleur van de urine

beïnvloeden: myoglobine, voeding (o.a. rode bieten, rabarber, zwarte bessen, kleurstof), medicijnen (o.a. rifampicine), porfyrie, methemoglobine, homogentisinezuur, toxische stoffen (o.a. lood/kwik).¹

II Urinescreening door middel van urineteststroken (urinestrip, dipstick)

Urineteststroken zijn voorzien van testvelden die zijn geïmpregneerd met reagentia voor de bepaling van onder andere erythrocyten (of vrij hemoglobine), eiwit, leukocyten, nitriet, glucose, ketonen, pH, een compensatiezone (ter correctie van de eigen kleur van de urine), soortelijk gewicht, bilirubine en urobilinogeen. Bij de meeste laboratoria worden de laatste drie bepaald maar niet gerapporteerd. Hieronder worden de eerste twee testvelden beschreven.

Erythrocytentestveld

Hemoglobine heeft peroxidaseactiviteit (pseudo-peroxidaseactiviteit van het hemedeeleel) en kan door splitsing van een (organisch) peroxide een kleurindicator oxideren tot een gekleurd product. Meestal wordt dit door een (semi-)automatische analyser (reflectiefotometer) afgelezen.

De uitslag wordt meestal opgegeven in categorieën (bijvoorbeeld negatief (-), spoor (\pm), zwak-positief (+), positief (++) , sterk-positief (+++)). Een \geq spoor of zwak-positief resultaat (afhankelijk van het laboratorium, dus de instelling van de categorieën) bij het erythrocytentestveld leidt tot een microscopische sedimentbeoordeling. In wezen vullen de bevindingen bij microscopie en van het testveld elkaar aan. In gevallen waar testveld en microscopie tegenspreken, moet als eerste aan lysis van cellen (bij de urine die al enige tijd gestaan zijn) worden gedacht als oorzaak van een 'fout-negatieve' waarneming van de microscopie. Met een erythrocytentestveld wordt zowel het vrije hemoglobine als het hemoglobine in de erythrocyt gemeten. Intacte erythrocyten worden op het testveld gelyseerd. De gevoeligheid is $> 5\text{-}10$ erythrocyten/ μl (2 erythrocyten/gv, omrekeningsfactor is ~ 5). Indien iets minder dan 0,5 ml bloed in 50 ml urine voorkomt, wordt dit met het blote oog zichtbaar (macroscopische hematurie). De sensitiviteit voor erythrocyten of vrij hemoglobine is 0,98, terwijl de specificiteit 0,50 is. Dus het erythrocytentestveld is goed om de aanwezigheid van hematurie uit te sluiten.

Tijdens de interpretatie dient een aantal valkuilen aandacht te krijgen:

Fout-positieve resultaten;

- Myoglobinurie;
- Forse bacteriurie;
- Oxiderende schoonmaakmiddelen voor het reinigen van verzamelpotjes;
- Contaminatie met menstruatie.

Fout-negatieve resultaten

- Hoge concentraties eiwit (> 5 g/l);
- Vitamine-C;
- Nitriet ($> 2,5$ mmol/l);

- Conserveermiddelen voor de urine (formaline);
- Onvoldoende lysis van de erythrocyten (pH < 6 en/of geconcentreerde urine).

Eiwittestveld

Een gebufferde, gekleurde, zuur-base-indicator (bijv. tetrabroomfenolblauw) gaat onder invloed van negatief geladen eiwitten over in de anders gekleurde anionvorm. Meestal wordt dit kleurproduct door een (semi-)automatische analyser (reflectiefotometer) afgelezen. Het is hierbij van belang zich te realiseren dat hoofdzakelijk albumine reageert en dat andere eiwitten, zoals immunoglobulinen, nauwelijks een reactie vertonen.

De gevoeligheid van het testveld is afhankelijk van de fabrikant (dus van het laboratorium); de meest gebruikte testvelden zijn tussen 100 en 300 mg/l. Microalbuminurie* wordt met dit testveld gewoonlijk niet gedetecteerd. De uitslag wordt meestal opgegeven in categorieën (bijv. negatief (-), spoor (\pm), zwak positief (+), positief (++) , sterk positief (+++)). Een \geq spoor of zwak positief resultaat (afhankelijk van het laboratorium, dus de instelling van de categorieën) bij het eiwittestveld leidt tot een microscopische sedimentbeoordeling.

Tijdens de interpretatie dient een aantal valkuilen aandacht te krijgen:

Fout-positieve resultaten:

- De restanten van desinfecteermiddelen met quaternaire ammoniumgroepen of chloorhexidine (bijv. na het verzamelen van gewassen urine)
- Hoge pH (pH > 9, buffercapaciteit van de reagentia is niet optimaal, alkaliserende medicijnen)
- Na infusie van polyvinylpyrrolidon (bloedvervangingsmiddel)
- Voeding (o.a. rode bieten)
- Medicatie (o.a. fenazopyridine)

Fout-negatieve resultaten:

- Andere eiwitten (globuline, BenceJones-eiwit)

III Urinesedimentanalyse (zie *addendum IV*)

B Kwantitatief urineonderzoek

Microalbuminurie:

- Willekeurige urineportie
 - Mannen: 2,5-25 mg albumine/mmol kreatinine
 - Vrouwen: 3,5-35 mg albumine/mmol kreatinine
 - 20-200 mg/l albumine
- 24-uurs verzameling
 - 30-300 mg albumine/24 uur

Macroalbuminurie:

- Willekeurige urineportie
 - Mannen: > 25 mg albumine/mmol kreatinine

- Vrouwen: > 35 mg albumine/mmol kreatinine
- > 200 mg/l albumine
- 24-uurs verzameling
 - > 300 mg albumine/24 uur

Proteïnurie:

- 24-uurs verzameling
 - > 500 mg albumine/24 uur

*De definities van microalbuminurie en macroalbuminurie zijn volgens de *Landelijke Transmurale Afspraak Chronische Nierschade 2009*.³⁵

In de eerstelijnspatiëntenzorg kan kwalitatief urineonderzoek voor macroalbuminurie in de vorm van *point of care testing* voordelen bieden. Een urineteststrook met een kreatinine-testveld maakt de berekening van eiwit/albumine-kreatinineratio mogelijk. Bij een afkapwaarde van > 300 mg albumine/24 uur is de negatief-voorspellende waarde ten aanzien van proteïnurie meer dan 90%.⁴⁹

3.8.2 Addendum II: Samenvatting CTU-richtlijn ESUR 2008 (Van der Molen, Eur Radiol 2008)

Samenvatting CTU-definitie ESUR Urography Working Group

- CT Urografie is een diagnostisch onderzoek geoptimaliseerd voor afbeelding van de nieren, ureteren en blaas.
- Het onderzoek omvat het gebruik van multidetector-CT met dunne sneden, intraveneuze toediening van een contrastmiddel en beeldvorming in de excretiefase.

Samenvatting CTU-indicaties

- CTU kan worden gebruikt als een eerstelijns – of als een probleemoplossende test.
- De pretestwaarschijnlijkheid voor urologische kanker moet worden meegenomen in de protocolselectie.
- Hoge stralingsdoses beperken het gebruik van 3-fase-CTU tot patiënten met een verhoogd risico op urologische kanker (van nieren, ureteren, of blaas).
- Tot nu toe is alleen de performance van CTU voor de vraagstelling hematurie en diagnostiek van UCC voldoende onderzocht om CTU aan te bevelen als een eerstelijnstest bij deze vraagstelling.
- CTU kan worden gebruikt als een eerstelijnstest bij patiënten ouder dan 40 jaar met macroscopische hematurie of voor de staging van een bekende UCC. Bij alle andere patiënten met hematurie zou het moeten blijven gereserveerd voor probleemoplossing.

- Voor benigne indicaties dient een beperkter CTU-protocol te worden gebruikt, en in geselecteerde gevallen kan een 1-fase-CTU (excretie) soms volstaan.
- Informatie van de nefrografische en excretie fasen kan worden gecombineerd door het gebruik van ‘split-bolus’ contrastmiddelinjecties, waarbij tevens de stralingsdosis wordt gereduceerd (minder gescande fasen).

Samenvatting patiëntenvorbereiding en -positionering

- Orale toediening van water één uur voor het onderzoek kan dienen als een negatief contrastmiddel voor de darmen, het bevordert de diurese en voorkomt dehydratie. Het kan de afgrensbaarheid van ureterale segmenten bevorderen en kan de diagnose van incidentele bevindingen vergemakkelijken.
- Als alternatief kan een langzaam druppelend intraveneus infuus van ≤ 500 ml fysiologisch zout worden gebruikt (geen effect als contrastmiddel voor de darm).
- Positioneren van de patiënt in rugligging is de standaardpraktijk. Beeldvorming in buikligging is niet bewezen superieur voor de opacificatie of distentie van het verzamelsysteem of van de ureteren, maar het kan van nut zijn bij de blanco fase voor differentiatie van ureter- versus blaasstenen.
- Het draaien van de patiënt voorafgaand aan beeldvorming in de excretiefase kan sedimentatie-effecten van contrastmiddel voorkomen.

Samenvatting ancillaire manoeuvres

- Abdominale compressie heeft geen zeker voordeel voor distentie of opacificatie van de bovenste urinewegen.
- Intraveneuze toediening van een intraveneuze bolus van 250 ml fysiologisch zout leidt niet tot een klinisch significante verbetering van de distentie of opacificatie van de bovenste urinewegen.
- Een lage dosis furosemide is de meest significante ancillaire manoeuvre en geeft:
 - homogene, lage densiteit van het uitgescheiden contrastmiddel (CM) in de urinewegen en blaas;
 - verbeterde opacificatie van de distale uretersegmenten;
 - mogelijkheden tot verkorten van de *scan delay* voor beeldvorming in de excretiefase;
 - maakt detectie mogelijk van de meeste ureterstenen in de aangekleurde urine, dat de noodzaak voor aanvullende beeldvorming voor contrasttoediening ten behoeve van steendetectie vermindert.

- Valkuilen bij het gebruik van furosemide:
 - is gecontra-indiceerd bij patiënten met allergie voor sulfonamidegeneesmiddelen, acute nierinsufficiëntie en acute glomerulonefritis;
 - is niet aanbevolen bij patiënten met hypotensie, acute niersteenkoliëken of complete ureterobstructie, patiënten met risicofactoren voor contrastnefropathie;
 - dehydratie moet worden bestreden door gebruik van orale of intraveneuze hydratatie, speciaal bij oudere en verzwakte patiënten.

Samenvatting contrastmiddelinjectie (CM), scanfasen en testbeelden

- Pas de CM-dosis aan het patiëntengewicht aan (1,7-2,0 ml/kg van een 300 mg I/ml CM)
- CM kan worden geïnjecteerd als single-bolus of als split-bolus
 - single bolus (300 mg I/ml): single bolus: bijv. 125-150 ml CM met 2,5-3ml/s;
 - split bolus (300 mg I/ml): eerste bolus: bijv. 75-100 ml CM (1,0-1,4 ml/kg) met 2-3 ml/s;
 - tweede bolus: bijv. 50-75 ml CM (0,7-1,0 ml/kg) met 2-3 ml/s;
 - vijf tot zes minuten interval tussen eerste en tweede CM-bolus;
 - pas volumes aan als een andere CM-concentratie wordt gebruikt.
- *Scan delay* bij single-bolus-CM-injectie is voor de nefrogene fase 90-120 sec en voor de excretie fase 600-960 sec na de start van de CM-injectie.
- *Scan delay* bij split-bolus-CM-injectie is voor de nefrogene excretiefase 600-960 sec na de start van de eerste CM-injectie en 90-120 sec na de start van de tweede CM-injectie.
- *Scan delay* van de excretiefase kan worden verminderd tot 450-480 sec wanneer 0,1 mg/kg i.v. furosemide wordt gebruikt.
- Het aantal gebruikte fasen is gerelateerd aan het CM-injectieschema – over het algemeen drie fasen (blanco, nefrogeen, excretie) worden gemaakt bij single-bolusinjecties en twee fasen (blanco, nefrogene excretie) bij split-bolusinjecties
- Lage dosis single-slice-testbeelden kunnen nuttig zijn om de timing van de excretiefase te individualiseren en de beeldacquisitie te optimaliseren (om de opacificatie van de midden- en distale ureteren te maximaliseren).

Samenvatting CTU-acquisitieparameters

- De effecten van overrange moeten worden meegenomen bij het optimaliseren van CT-protocollen – de effecten kunnen worden geminimaliseerd door het gebruik van nauwe collimatie en lage pitch, door het reconstrueren van dunne sneden, en door het vermijden van het scannen van korte craniocaudale scans bij spirale techniek.
- Ook al is hoge resolutie (HR) voor alle scanfasen het meest optimaal, lagere resolutie (LR) kan acceptabel zijn voor blanco (en nefrografische) fasen.
- Gebaseerd op een maximum (gemiddelde) craniocaudale scanlengte van 480 mm en ademstilstanden (BH) van 10-20 sec (langer voor 4-slice-CT-scanners), zou de tafelverschuiving in de orde van 12-24 mm/rot moeten zijn.
- Gesuggereerde acquisitieparameters voor verschillende CT-systemen zijn:
 - 4-slice CT HR 4x1-1,25 mm pitch 1,5-1,8 - LR 4x2-2,5 mm pitch 1,2-1,5;
 - 16-slice CT HR 16x0,75-1,25 mm pitch 0,8-1,2 - LR 16x1-1,5 mm pitch 0,7-1,0;
 - 64-slice CT 64x0,5-0,625 mm pitch 0,5-0,7 (pitch 0,7-0,9 als de BH korter is).
- Meestal wordt de gehele buik gescand in zowel de blanco- als de excretiefase, terwijl alleen de bovenbuik wordt gescand in de nefrogene fase.
- Als de patiënt een hoog risico heeft op een urologische maligniteit kan de nefrogene fase zo nodig worden uitgebreid naar het bekken om zo de hele buik af te beelden. De scanlengte in de andere fasen kan dan worden beperkt en deze scans kunnen starten op het niveau van de bovenpool van de hoogste nier.

Samenvatting CTU-reconstructieparameters

- Spatiële resolutie is niet identiek aan voxelgrootte, maar is afhankelijk van de reconstructiekernel en de effectieve snededikte.
- Reconstructieparameters zullen voor een deel worden bepaald door de bekiijk-faciliteiten, zoals de mogelijkheden van het PACS.
- Sets beelden met dunne sneden en bijna isotrope resolutie moeten worden gereconstrueerd met overlappende intervallen met gebruik van een snededikte die iets groter is dan de snedecollimatie (ruisonderdrukking).
- Als dunne sneden worden gebruikt, kan de data-overload worden beperkt door een kleinere reconstructieoverlap van 20% of minder te gebruiken.
- Het reconstructie-interval (index) moet nooit kleiner zijn dan de spatiële resolutie in het axiale scanvlak (reduceren van data-overload).
- Gesuggereerde reconstructie parameters voor verschillende CT systemen zijn:
 - 4-slice CT HR 1,25-1,5 mm index 0,7-1,2 mm – LR 2,5-3 mm index 1,5-2mm;
 - 16-slice CT HR 0,8-1,5 mm index 0,7-1,2 mm – LR 1,5-2 mm index 1,2-1,5mm;
 - 64-slice CT 0,75-1,0 mm index 0,7-0,8 mm;
- reconstructiekernel: *medium smooth* of standard.
- Voor het bekijken van beelden kunnen 3-5 mm dikke multiplanare reconstructies (MPR) interactief worden gegenereerd vanuit de overlappende dunne sneden

Samenvatting post-processing parameters

- MPR is de standaard bekijkmethode voor volumetrische CT en deze MPR's kunnen non-interactief worden gemaakt door CT-laboranten op de scanner-console of interactief door de beoordelende CT-arts op een 3D-werkstation (al dan niet geïntegreerd in een PACS-station).
- De optimale MPR-dikte voor evaluatie in elk willekeurig beeldvlak is tussen 3-5 mm bij patiënten met een normaal postuur.
- Een variëteit aan 3D-beelden (zoals *Curved MPR*, *Average Intensity Projection (AIP)*, *Maximum Intensity Projection (MIP)*, *Volume Rendering (VR)*) kunnen interactief worden gemaakt op 3D-werkstations voor documentatie en communicatie met aanvragende artsen.
- 3D-reconstructies (vooral bij dikkere plakken > 5 mm) moeten altijd worden bekeken in samenhang met de bijbehorende bronbeelden.

Samenvatting stralingsdoses CTU

- Stralingsdoses dienen te worden uitgedrukt in de gestandaardiseerde dosisparameters volume-CTDI, dosis-lengteproduct (DLP) en effectieve dosis.
 - Op dit moment is volume-CTDI de meest nuttige parameter voor protocolvergelijkingen tussen CT-systemen (vooral indien geen buisstroomodulatie wordt gebruikt), terwijl DLP kan worden gebruikt voor diagnostische referentieniveaus.
 - Indien mogelijk moet volumetrische (XYZ) buisstroomodulatie met of zonder 3D-ruisfiltering worden gebruikt om de stralingsdoses te beperken bij een diagnostische beeldkwaliteit, maar optimale ruisindexwaarden zijn momenteel nog onbekend.
 - Het gebruik van lage buisspanningen (90-100 kV) is een goede manier om de contrastruisverhouding te verbeteren, vooral bij lage dosisscans.
 - Voorlopige data op het gebied van lagedosis-CT tonen aan dat een significante dosisreductie mogelijk is.
 - Gesuggereerde lage doses voor specifieke fasen bij 60-80 kg patiënten:
 - blanco – abdomen/pelvis: CTDI vol 2-3 mGy – DLP 90-135 mGy cm (400 mm)*;
 - nefrogeen – abdomen: CTDI vol 7-8 mGy – DLP 175-200 mGy cm (200 mm)*;
 - excretie – abdomen/pelvis: CTDI vol 5-6 mGy – DLP 225-270 mGy cm (400 mm)*.
 - Bij patiënten met een hoog risico op maligne ziekten kunnen hogere stralingsdoses worden gebruikt:
 - nefrogeen – abdomen: CTDI vol 9-12 mGy – DLP 225-300 mGy cm (200 mm)*;
 - excretie – abdomen/pelvis: CTDI vol 9-12 mGy – DLP 405-540 mGy cm (400 mm)*;
- (* lengtes zijn indicatief voor gemiddelde geplande scanlengte, bij DLP-berekening is een gemiddelde overrange van 50 mm geïnccludeerd).

- Patiëntendoses moeten worden aangepast aan het gewicht indien geen buis-stroommodulatietechnieken worden gebruikt (bijv. indeling in gewichtscategorieën).

Samenvatting aanbevolen aanpak CTU

- De meeste gepubliceerde gegevens hebben een relatief lage bewijskracht.
- Wij stellen een gedifferentieerde aanpak voor als de logische vervolgstap in de evolutie van CTU met verschillende CTU-protocollen voor verschillende patiëntenpopulaties en klinische scenario's.
- Als alleen de excretiefase klinisch relevant is, kan een lagedosis split-bolus-1-fase-CTU (gecombineerde nefrogene excretiefase) worden aanbevolen.
- Indicaties omvatten: anatomische varianten van de urinewegen, iatrogeen uretertrauma, CTU als een toevoeging bij de evaluatie van acute flankpijn.
- Voor een completere evaluatie wanneer CTU wordt gebruikt als probleemoplossende test kan een lagedosis split-bolus-2-fasen-CTU (blanco en gecombineerde nefrogene excretiefasen) worden aanbevolen
- Indicaties omvatten: chronisch symptomatisch steenlijden, PCNL-planning, complexe infecties, ureterdeviaties na cystectomie, en scenario's met een lage pretest-waarschijnlijkheid voor maligne ziekte – bijv. hematurie bij jongere patiënten, extra-urinaire tumoren van het abdomen die de tractus urogenitalis invaderen.
- Als er een hoge pretest-waarschijnlijkheid voor maligne ziekte bestaat, kan een hogedosis split-bolus-2-fasen-CTU of een hogedosis single-bolus-3-fasen-CTU (blanco, nefrogene en excretiefasen) worden gerechtvaardigd.
- Indicaties omvatten: evaluatie van macroscopische hematurie bij oudere patiënten, hydronefrose door maligne oorzaak en stagering van UCC.
- Voor probleemgevallen met een sterk asymmetrische CM-uitscheiding door unilaterale obstructie is het aan te bevelen een speciaal protocol te ontwikkelen met een veel langere en geïndividualiseerde *scan delay* van de excretiefase of een bifasische excretiefase.

3.8.3 Addendum III: Contrastnefropathie

CBO Richtlijn 2007: Voorzorgsmaatregelen bij Jodiumhoudende Contrastmiddelen.

Deze richtlijn is beschikbaar/ te raadplegen via:

<http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/Overzicht-richtlijnen/Richtlijnen-J-t-m-N/>.

(laatste raadpleging 12 september 2010).

Hoofdstuk 4

Hematurie en nefrogene oorzaken

4.1 Inleiding

In de diagnostische *work-up* van hematurie dient vanaf het begin een nefrologische oorzaak te worden meegenomen in de overwegingen. Dit is van belang omdat de aanpak van een nefrologische, veelal glomerulaire, oorzaak duidelijk verschilt van een urologische *work-up*. Daarnaast kan hematurie een symptoom zijn van een nefrologische aandoening die direct ingrijpen vergt (bijvoorbeeld acute glomerulonefritis of acute nierinsufficiëntie bij IgA-nefropathie).

De maat van hematurie geeft geen richting in een urologische dan wel nefrologische oorzaak: zowel microscopische als macroscopische hematurie kan bij beide voorkomen.^{1,3} Alleen macroscopische hematurie met stolselvorming is vrijwel altijd van urologische origine. In *tabel 2.1* (zie hoofdstuk 2) worden de meest frequente oorzaken getoond van hematurie.

In de groot prospectief onderzoek van Khadra et al, bij 1930 patiënten met hematurie, blijkt uiteindelijk bij 9,8% een nefrologische oorzaak te bestaan.³ In 60% van de gevallen wordt er geen diagnose gesteld. Van de nefrologische oorzaken voor hematurie komen IgA-nefropathie en dunnebasaalmembraannefropathie het meest voor. De incidentie van IgA-nefropathie in Nederland is ongeveer 15-40 gevallen per miljoen inwoners per jaar.⁴ De prevalentie van dunnebasaalmembraannefropathie is lastig exact te bepalen, maar wordt geschat op ongeveer 1% van de bevolking.⁵ In een prospectief onderzoek van 49 nierbiopsieën bij relatief jonge patiënten (gemiddeld 35 jaar) met idiopathische hematurie zonder proteïnurie had 25% dunnebasaalmembraannefropathie en 25% IgA-nefropathie. In 41% van de biopsieën werd geen afwijking gevonden.²

4.2 Onderscheid maken tussen nefrologische en urologische oorzaken van hematurie

Er is geen eenduidige simpele test om onderscheid te maken tussen nefrologische en urologische oorzaken van hematurie. Het onderscheid zal veelal dienen te worden gemaakt op basis van patroonherkenning. Daarnaast is het urinesediment van groot belang. De belangrijkste aanwijzingen voor een nefrogene oorzaak zijn hypertensie, proteïnurie, gestoorde nierfunctie en dysmorphe erythrocyten in het urinesediment. Aanwijzingen voor nefrogene oorzaken voor hematurie zijn opgenomen in *tabel 4.1*. Met een gestoorde nierfunctie wordt bedoeld een verminderde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR). Als grenswaarden voor de eGFR en eiwitverlies in de urine zijn de definities aangehouden zoals gebruikt in de *Landelijke Transmurale Afspraak Chronische Nierschade 2009*.⁶

Tabel 4.1. 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)

Medicatie (o.a. NSAID's)

Lichamelijk onderzoek: met name verhoogde bloeddruk, oedemen, huidafwijkingen

Laboratoriumonderzoek (zie ook *addendum I*):

- Urine:
 - Afwijkende urinescreening door middel van een urineteststrook (\geq spoor zwak-positief op de testvelden voor erythrocyten en eiwit)
 - Afwijkende urinesedimentanalyse
 - Aanwezigheid van erythrocyten-, Hb-, korrel- en celcilinders
 - Aanwezigheid van dysmorfe erythrocyten
 - Proteinurie of albuminurie (micro- en macro-) (*addendum I*)
 - Bloed:
 - eGFR < 60 ml/min (geschatte/*estimated*: eGFR, bijv. MDRD-GFR, zie ook *addendum IIII*) of stijgend kreatinine moet worden beschouwd als een gestoorde nierfunctie
-

4.2.1 Het urinesediment (zie paragraaf 4.2.2, Addendum IV) in de klinische beslisgrens

Er is veel literatuur aanwezig over de onderscheidend vermogen van dysmorfe erythrocyten en de cilinders in urine. Als meest onderscheidende factor wordt de morfologie van de erythrocyten in het urinesediment genoemd. Erythrocyten zijn vooral bij glomerulaire ziekten dysmorf van vorm (*addendum IV*). In een systematische review van het Britse Health Technology Assessment-programma uit 2006 zijn alle beschikbare onderzoeken opgenomen naar de analyse van microscopische hematurie. Er kon geen duidelijk afkappunt worden gevonden in het percentage dysmorfe erythrocyten voor het aantonen danwel uitsluiten van glomerulaire ziekte. Geconcludeerd kan worden dat vanaf een percentage van 20% dysmorfe erythrocyten of meer glomerulaire oorzaak waarschijnlijker worden (sensitiviteit 77 tot 100% bij een specificiteit van 35 tot 100%). Een percentage van meer dan 40% dysmorfe erythrocyten in het urinesediment is een sterke aanwijzing voor een glomerulaire oorzaak. Bijna volledige zekerheid van een glomerulaire oorzaak bij geïsoleerde microscopische hematurie (consistent een specificiteit > 95%) wordt pas bereikt bij een percentage dysmorfe erythrocyten van 80% of hoger.⁷ In de dagelijkse praktijk wordt met name gekeken naar dysmorfe erythrocyten in verse urine, waarbij een percentage boven de 80% zelden wordt gehaald.⁸ Wel onderscheidend voor een glomerulaire ziekte zou de aanwezigheid van > 5% acanthocyten zijn.^{9,10} Het vinden van erythrocytencilinders is een zeer sterke aanwijzing voor een renale oorzaak van de hematurie. Daarnaast kunnen ook korrel- en celcilinders op nefrologische oorzaken wijzen.

Het gebruik van automatische urinesediment-analysers (*addendum IV*) in plaats van manuele microscopie is veelbelovend, maar geeft op dit moment nog geen verbetering van de resultaten.^{7,11-14}

De aanwezigheid van proteïnurie naast hematurie is sterk voorspellend voor een nefrologische oorzaak (zie ook *addendum I*).^{15,16} Als grenswaarde wordt een albumine-uitscheiding van > 300 mg/24 uur aangehouden. Urinescreening met teststroken is veelal positief vanaf een eiwit(albumine)concentratie van ongeveer 100-300 mg/l. Ook kan gebruik worden gemaakt van de albumine-kreatinineratio in een portie urine. Als grenswaarde van de albumine-kreatinineratio wordt 25 mg/mmol bij mannen en 35 mg/mmol bij vrouwen aangehouden. Een positieve urineteststrook voor eiwit samen met hematurie 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.

Conclusies

Niveau 1	Zowel microscopische als macroscopische hematurie kan voorkomen bij nefrologische oorzaken van hematurie. <i>A1 Brenner 2008¹; Khadra 2000³; Nieuwhof 1996</i>
Niveau 1	Een percentage van > 40% dysmorphe erythrocyten is een sterke aanwijzing voor een glomerulaire oorzaak van hematurie. <i>A1 Rodgers 2006¹; B Fogazzi 2008¹⁷</i>

Aanbevelingen

- Bij alle patiënten die een analysehematurie ondergaan, moeten bloeddruk, kreatinine, kreatinineklaring (eGFR geschat met MDRD-berekening: MDRD-GFR) en mate van proteïnurie worden bepaald.
- Bij beoordeling van het urinesediment dient bij hematurie aandacht te worden geschonken aan de morfologie van de erythrocyten.
- Hematurie die samengaat met proteïnurie, dient te worden geanalyseerd door een nefroloog/internist naast eventueel urologische analyse.

4.2.2 Addendum IV: Urinesediment en kreatinineklaring

A Urinesedimentanalyse²³

In het algemeen wordt urinesediment aangevraagd als er een verdenking is op afwijkingen aan of ziekten van de nieren en de urinewegen. In het kader van hematurie wordt de urinesedimentanalyse ingezet, onder meer om een positieve urinescreening te bevestigen en informatie te krijgen over de afkomst van de erythrocyten (glomerulair en niet-glomerulair).

Het is van essentieel belang dat het urinesediment zo snel mogelijk na lozing wordt geanalyseerd, het liefst binnen een uur. Om praktische redenen wordt meestal twee uur aangehouden. Als deze termijn langer wordt, afhankelijk van de omstandigheden, kan het verlies van de vormelementen al aanzienlijk zijn. Vier uur na lozing zijn de vormelementen (erythrocyten, leukocyten, epitheelcellen en cilinders) grotendeels gelyseerd of desintegreerd en dus niet meer aantoonbaar. Indien dit niet kan worden gerealiseerd, zijn er alternatieven mogelijk, bijvoorbeeld bewaren bij een temperatuur van 4 °C (maximaal 24 uur) of fixeren (ongeveer twee weken houdbaar).^{18,22}

In sommige situaties is de beoordeling van het urinesediment bemoeilijkt door een grote hoeveelheid plaveiselepitheelcellen, kristalvorming (na afkoeling van het monster, door het ontstaan van een alkalisch milieu, sommige geneesmiddelen). Een midstraal urine of het aanzuren van de urine kan in sommige gevallen het probleem verhelpen.

I Vormelementen

Erythrocyten

Bij een microscopische hematurie is het van belang te weten of de hematurie een nefrologische (glomerulair) dan wel een urologische (niet-glomerulair: blaas, ureter) afkomst heeft. Als meest onderscheidende factor wordt een combinatie van het beeld (monomorf/isomorf of polymorf/dysmorf) en de morfologie van de erythrocyten in het urinesediment genoemd.

Erythrocyten zijn vooral bij glomerulaire ziekten dysmorf van vorm.

De kenmerken van de dysmorphe erythrocyten zijn:

- acanthocyten/G1-cellen (of D1-D2 cellen, *bleb*-vorming en *budding*, met andere woorden *Mickey Mouse*-cellen) en hun *ghosts*;
- meerdere verschillende afwijkende vormen (D3-cellen, > 2 vormen) en hun *ghosts* (gelyseerde cellen: deze cellen zijn niet zichtbaar met lichtmicroscopie, maar wel met fasecontrastmicroscopie).⁸⁻¹⁰

De kenmerken van de normale erythrocyten zijn:

- de normale/typische vorm van een erythrocyt en *ghost* (rond en intact membraan);
- licht afwijkende vormen zoals *bite*-cellen of pseudo-G1-cellen (geen typische acanthocyt), waarbij alle erythrocyten dezelfde vorm hebben (een monomorf/isomorf beeld);¹⁹
- doornappels (of echinocyten, deze vormen kunnen in een hyperosmolaire urine of niet-verse urine ontstaan), waarbij alle erythrocyten dezelfde vorm hebben.

Bij gezonde personen kunnen ook dysmorphe erythrocyten worden gevonden in de urine, mogelijk door orthostatische druk, net zoals wordt gezien bij eiwit.²⁰

Cilinders

Aanwezigheid van cilinders (met name erythrocyten/hemoglobine, korrel, cel) kan een sterke aanwijzing geven voor een nefrologische hematurie (bijvoorbeeld 85% van de patiënten met glomerulaire hematurie heeft korrelcilinders).²¹

II Manuele of automatische microscopie

Hoewel in veel laboratoria gestandaardiseerde centrifuge-puntbuizen, pasteurpipetten en microscoopglasjes worden gebruikt, is in het algemeen manuele urinesedimentanalyse (lichtmicroscopie of fasecontrastmicroscopie) niet gestandaardiseerd. Daarnaast is de analyse bewerkelijk, kost tijd en behoeft expertise.

De laatste jaren zijn er verschillende type apparaten ontwikkeld en geëvalueerd.^{7,11-13} Verschillende analysetechnieken zijn in deze apparaten toegepast: een *image-based* methode, een combinatie van flowcitometrie en impedantiemethoden en een combinatie van flowcitometrie en *image-based* methoden. De meeste van deze apparaten zijn erin geslaagd reproduceerbare en betrouwbare uitslagen te genereren met betrekking tot de meest geanalyseerde vormelementen, zoals cellen (erytrocyt, leukocyt, epitheel), kristallen, micro-organismen (bacteriën, gist, enzovoort). In sommige publicaties en praktijkvoorbeelden zijn er kanttekeningen gezet bij de detectievermogen van deze apparaten wat betreft dysmorfe erytrocyten, cilinders (verschillende typen), vetbolletjes en sommige kristallen. Deze parameters zullen in de toekomst meer aandacht krijgen en worden verbeterd, zodat automatische urinesedimentanalyse wellicht volledig manuele microscopie vervangt. Hierdoor kan winst worden geboekt: efficiënte inrichting van urinelaboratorium (logistiek, tijd, personeel) en standaardisering van urinesedimentanalyse binnen het laboratorium, dus winst in de kwaliteit.

B Kreatinineklaring

In Nederland wordt door de meeste laboratoria naast de kreatinine-uitslag ook de MDRD-GFR gerapporteerd. De MDRD-formule is gebaseerd op vier variabelen (plasma-kreatinineconcentratie, leeftijd, ras en geslacht), waarmee een schatting van de glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) kan worden berekend. Zie ook de *Landelijke Transmurale Afspraak Chronische Nierschade 2009* (NHG/NIV/NfN-richtlijn).⁶

Hoofdstuk 5

Screening op hematurie

Op dit moment is er geen wetenschappelijke basis voor het uitvoeren van bevolkingsonderzoek naar microscopische hematurie. De waarde van screening in de algemene populatie voor het opsporen van kanker en andere aandoeningen die met hematurie gepaard kunnen gaan, is nooit gerandomiseerd onderzocht (screening versus surveillance).

Wel zijn er *casefinding*-onderzoeken gedaan bij patiënten of bevolkingsgroepen die risicofactoren hebben die erop kunnen wijzen dat microscopische hematurie met kanker of nierziekten geassocieerd is. Hierbij worden in de literatuur de termen *screening* of *targeted screening* gebruikt, terwijl het niet om screening in de algemene populatie gaat. De US Preventive Services Task Force and the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination vonden een lage predictieve waarde voor blaascarcinoom van positieve tests op hematurie, zelfs bij een hoogrisicogroep van oudere volwassenen. Ook was er geen bewijs dat vroege detectie de prognose van de kleine groep met blaaskanker verbeterde.¹ Tot een andere conclusie komen Messing et al. In een *casefinding* bij 1575 gezonde mannen van 50 jaar en ouder werden na aanleiding van een dipsticktest gediagnosticeerde blaastumoren vergeleken met blaastumoren van 509 behandelde mannen die in het tumorregister van Wisconsin bekend waren. Van de deelnemers hadden er 258 hematurie (16,4%) en 21 (8,1%) blaaskanker. De gradering en het stadium waren lager dan in de controlegroep. Na een follow-up van 14 jaar was geen deelnemer aan blaaskanker overleden tegenover 20,4% van de patiënten in het tumorregister.² Aangezien het om twee verschillende populaties gaat, is deze vergelijking niet toegestaan.

Conclusies

Niveau 4	De waarde van screening in de algemene populatie voor het opsporen van kanker en andere aandoeningen die met hematurie gepaard kunnen gaan, is nooit gerandomiseerd onderzocht (screening versus surveillance). <i>D Mening werkgroep</i>
Niveau 3	De resultaten van <i>casefinding</i> -onderzoeken bij patiënten of bevolkingsgroepen die risicofactoren hebben, om te onderzoeken of microscopische hematurie met kanker of nierziekten geassocieerd is, zijn controversieel. <i>C Report of the US Preventive Services 1996¹; B Messing 2006²</i>

Aanbeveling

- Er bestaat geen indicatie tot hematuriescreening in de algemene populatie. Mogelijk is er een nut van *casefinding* bij patiënten met een verhoogd risico voor blaaskanker. Om misverstanden te voorkomen lijkt het aanbevolen hiervoor niet het begrip ‘screening’ toe te passen.

Hoofdstuk 6

Follow-up

6.1 Follow-up bij asymptomatische microscopische hematurie na negatieve analyse

Een grondige analyse van de urinewegen kan falen in het aantonen van een oorzaak van de hematurie. Ondanks evaluatie door middel van beeldvorming en cystoscopie kon in verschillende onderzoeken geen oorzaak worden aangetoond bij 19 tot 68% van de geëvalueerde patiënten.¹⁻⁶ Microscopie werd niet routinematig toegepast, waardoor mogelijk meer glomerulaire oorzaken zijn gemist.

Het hoge percentage van negatieve analyse van hematurie heeft consequenties voor het aanbevelen van follow-up. Er zijn twee onderzoeken waarin de follow-up van patiënten met negatieve analyse van hematurie werd bestudeerd zonder controlegroep. Howard en Golin vonden bij een follow-up van 191 patiënten, bij wie primair onderzoek wegens asymptomatische microscopische hematurie niets had opgeleverd, dat in de jaren erna ook geen diagnose kon worden gesteld.⁷ Het primaire onderzoek werd uitgevoerd door middel van urineanalyse, cytologie, IVP en cystoscopie en vervolgd aan de hand van IVP en cystoscopie. Zij adviseren na een eerste analyse, tenzij symptomen optreden, geen verder onderzoek meer te doen. Dit lijkt door een prospectief onderzoek naar de diagnostiek en vervolgbehandeling bij 1930 patiënten met hematurie te worden gesteund.⁵

In de *Best Practice Policy* van de American Urological Association (AUA) wordt dit standpunt als te algemeen gezien. De auteurs geven er de voorkeur aan, ondanks het ontbreken van voldoende bewijskracht, een follow-up te geven. Gebaseerd op consensus werden patiënten ouder dan 40 jaar, rokers en patiënten met een beroepsanamnese voor urocarinogenen geïdentificeerd als risicogroep voor de volgende follow-up bij een initiële negatieve analyse: urineanalyse, cytologie en bloeddrukbepalingen na 6, 12, 24 en 36 maanden. Bij persisterende onverklaarbare hematurie werden additioneel beeldvorming en cystoscopie geadviseerd en zelfs urologische re-evaluatie op korte termijn door middel van cystoscopie, cytologie en beeldvorming bij een van de volgende bevindingen: (1) macroscopische hematurie, (2) niet-normale urinecytologie of (3) irritatieve mictieklachten zonder aanwijzingen voor urineweginfectie. Als binnen 36 maanden geen van deze bevindingen wordt geconstateerd, kan de patiënt uit de nazorg worden ontslagen. Waarschijnlijk heeft een groot deel van de patiënten met persisterende geïsoleerde microscopische hematurie dunnebasaalmembraanefropathie. De geschatte prevalentie hiervan is 1% van de bevolking.¹² Bij persisterende hematurie in combinatie met hypertensie, proteïnurie of microscopische aanwijzing voor glomerulaire hematurie moet de patiënt naar een nefroloog worden doorverwezen.⁸⁻¹⁰ Dit geldt ook voor patiënten

met achteruitgang van de nierfunctie (*hoofdstuk 4*). In het eerdergenoemde onderzoek van Khadra bleek bij ongeveer 10% van de patiënten uiteindelijk een nefrologische oorzaak te worden aangetoond voor de hematurie.⁵

In een actuele publicatie van Madeb et al. werd de AUA-richtlijn gevalideerd gedurende een 14-jarige follow-up van 258 van 1575 mannen van een leeftijd ≥ 50 jaar die meededen aan een *casefinding*-onderzoek naar blaaskanker en bij wie door middel van een dipstick-test microscopische hematurie werd geconstateerd.¹¹ Allen ondergingen microscopische urineanalyse, cytologie, IVP of CTU en cystoscopie. Na evaluatie van 234 mannen ontwikkelden twee patiënten na 6,7 en 11,4 jaar blaastumoren, van wie een patiënt 7,6 jaar na de laatste 'screening' aan blaaskanker overleed. De auteurs concluderen dan ook dat de bovengenoemde aanbevolen follow-up gebaseerd op de AUA-richtlijn aan revisie toe is.

Conclusies

Niveau 1	<p>Patiënten met microscopische hematurie na negatieve analyse hebben na 14 jaar follow-up een risico van < 1 % op het ontwikkelen van blaascarcinoom of andere tumoren van de urinewegen. Dit bevestigt eerdere series met een kortere follow-up.</p> <p><i>A2 Madeb 2010¹¹; Khadra 2000⁵; C Howard 1991⁷</i></p>
Niveau 4	<p>De aanbeveling patiënten ouder dan 40 jaar, rokers en patiënten met een beroepsanamnese voor urocarcinogenen als risicogroep te identificeren en bij initiële negatieve analyse te volgen met urineanalyse, cytologie en bloeddrukbevestigingen na 6, 12, 24 en 36 maanden is gebaseerd op consensus van een werkgroep van de American Urological Association (AUA) en niet op prospectief of retrospectief klinisch onderzoek.</p> <p><i>D Grossfeld 2001⁸⁻¹⁰</i></p>
Niveau 2	<p>Bij microscopische hematurie dient ook een nefrologische oorzaak te worden overwogen.</p> <p><i>A2 Khadra 2000⁵</i></p>

Aanbeveling

- Routinematige urologische follow-up bij patiënten met microscopische hematurie na negatieve uitgebreide analyse kan bij ontbreken van klachten achterwege worden gelaten.

6.2 Follow-up bij macroscopische hematurie na negatieve analyse

Patiënten met macroscopische hematurie ondergaan cystoscopie en beeldvorming van de urinewegen, maar ondanks deze urologische en nefrologische analyse kan ook in deze groep een oorzaak voor de bloeding onduidelijk blijven. Zo werden in series van patiënten met macroscopische hematurie slechts bij 18 tot 24% van de patiënten tumoren van de urinewegen gediagnosticeerd.^{1,4}

Anders dan bij patiënten met negatieve diagnostiek naar aanleiding van asymptomatische microscopische hematurie zijn over de adviezen voor follow-up van deze groep weinig gegevens beschikbaar.

Appleton et al. beschreven in 1986 een analyse van 84 patiënten vijf jaar na de presentatie met macroscopische hematurie zonder aantoonbare oorzaak.¹ Geen van deze patiënten ontwikkelde tumoren van de urinewegen. Het blijft echter onduidelijk hoeveel patiënten ook inderdaad vijf jaar follow-up ondergingen. In een recentere serie werden 146 patiënten retrospectief geanalyseerd, nadat macroscopische hematurie ondanks cystoscopie en beeldvorming zonder diagnose bleef. Sells en Cox beschreven dat na een minimum follow-up van twee jaar bij 98 patiënten geen hematurie en geen afwijking werden geconstateerd.² Bij 33 patiënten kwam het opnieuw tot hematurie, van wie 26 wederom een cystoscopie en beeldvorming ondergingen. Een patiënt werd met een urothelcarcinoom van het pyelum gediagnosticeerd. Vijftien patiënten waren overleden, van wie 13 zonder urologische oorzaak en 2 met onbekende oorzaak.

Onlangs werd een groot prospectief cohortonderzoek van 587 patiënten met macroscopische hematurie gepubliceerd. Mishriki et al. konden maar bij 206 (35,6%) een diagnose stellen, van wie tumoren van de urinewegen bij 104 (18%).⁴ Bij 372 patiënten (64,4%) kon na initiële diagnostiek (echografie, IVP, cystoscopie, urineanalyse) geen diagnose worden gesteld. Hiervan overleed 21,8% na minimaal twee jaar follow-up aan een andere oorzaak. Er werden 202 patiënten opnieuw ondervraagd na een follow-up van 5,7 tot 8,4 jaar: hiervan hadden er 41 (20,3%) opnieuw een episode van macroscopische hematurie. Bij 21 patiënten (10,4%) kon een urologische aandoening worden gerelateerd aan de hematurie, waarvan bij 4 patiënten (2%) een blaas- of niertumor. De conclusie was dat bij 80% van de patiënten na initiële macroscopische hematurie zonder diagnose geen nieuwe episode van bloeding optreedt. Komt het opnieuw tot een bloeding (in deze serie bij 20% van de patiënten zonder initiële diagnose), dan is herhaalde diagnostiek aangewezen vanwege een risico van 10% op urologische tumoren in deze groep.

Ook bij macroscopische hematurie dient een nefrologische oorzaak te worden overwogen.⁵

Conclusies

Niveau 2

Patiënten met macroscopische hematurie na negatieve analyse hebben na minimaal twee jaar een beperkt risico op het ontwikkelen van tumoren van de urinewegen.

C Appleton 1986²; Sells 2001³; A2 Mishriki 2009⁴

Niveau 2	Van de patiënten met macroscopische hematurie na negatieve analyse ontwikkelt 20% opnieuw een bloeding na een follow-up van 5,7-8,4 jaar. Van hen heeft 10% een urologische tumor bij herhaalde analyse. <i>A2 Mishriki 2009⁴</i>
Niveau 2	Bij macroscopische hematurie dient ook een nefrologische oorzaak te worden overwogen. <i>A2 Khadra 2000⁵</i>

Aanbeveling

- Herhaalde cystoscopie en beeldvorming van de urinewegen bij patiënten met macroscopische hematurie na negatieve analyse lijken alleen noodzakelijk bij herhaalde of aanhoudende hematurie.

Hoofdstuk 7

Hematurie en antistolling

Bij patiënten die antistolling gebruiken, wordt hematurie frequent gezien, namelijk bij 11-40%.^{1,2} Bij een patiënt met macroscopische hematurie en gebruik van antistolling wordt bij 7-25% een carcinoom gevonden.^{3,7} Dit is vergelijkbaar met patiënten ouder dan 60 jaar (25%) en patiënten met macroscopische hematurie in de urologische praktijk (23%).⁶ Het betreft frequent blaaskanker in 7-18% van de gevallen. Daarnaast wordt bij 8-32% een bloeding gezien vanuit het prostaatgebied, en 2-25% heeft een vorm van urolithiasis.^{3,6} Bij patiënten die antistolling gebruiken, komt asymptomatische microscopische hematurie bij 3 tot 11% voor.^{5,6} De mate en het type van antistolling zijn niet relevant. Na analyse blijkt dat bij deze groep bij 0 tot 8% een maligniteit wordt gevonden.^{1,4,5,7}

Conclusies

Niveau 2	Bij patiënten met macroscopische hematurie die antistolling gebruiken, is er niet minder kans op het vinden van een maligniteit bij analyse. <i>B Avidor 2000³; B Hovius 2007⁶; B Van Savage 1995⁴</i>
Niveau 2	Patiënten die antistolling gebruiken en microscopische hematurie hebben, zullen op de gebruikelijke wijze moeten worden geanalyseerd. <i>A2 Culclasure 1994⁷</i>

Aanbeveling

- Bij patiënten die antistolling gebruiken, wordt analyse van hematurie geadviseerd.

Hoofdstuk 8

Hematurie en trauma

8.1 Inleiding

De opvang van traumapatiënten wordt in eerste instantie meestal verzorgd door een SEH-arts en/of traumatoloog. Het traumamechanisme en de uitgebreidheid van de verwondingen worden vastgelegd en deze bepalen in hoge mate of en zo ja welk aanvullend onderzoek nodig is om tot een goed behandelplan te komen. Bij een patiënt met verdenking van letsel van een urologisch orgaan dient het traumateam in een vroeg stadium te worden uitgebreid met een uroloog. Dit zal niet vaak voorkomen, want letsels van de tractus urogenitalis zijn relatief zeldzaam. Zo werd bij de registratie van verkeersslachtoffers van 1996 tot 2001 in een Frans arrondissement in slechts 199 van de 43.056 gevallen (0,46%) letsel van het urogenitale stelsel gevonden.¹ De uroloog kan door zijn specifieke expertise ervoor zorgdragen dat noodzakelijke onderzoeken direct worden verricht en dat de correcte diagnose tijdig wordt gesteld. Onnodige vertraging in behandeling en bijkomende morbiditeit kunnen zo worden voorkomen.

8.2 Nier

8.2.1 Niertrauma

Het door trauma meest beschadigde urologisch orgaan is de nier. Het mechanisme van trauma is bijna altijd (82-97%) stomp.^{2,3} Bij patiënten met hematurie (microscopisch of macroscopisch) en een systolische bloeddruk van < 90 mmHg bleek in 12,5% van de gevallen ernstige nierschade aanwezig te zijn. Slechts 0,2% van de patiënten met microscopische hematurie en een systolische bloeddruk > 90 mmHg heeft significant nierletsel.⁴ Macroscopische hematurie doet nierletsel vermoeden en is aanwezig in 80-94% van de gevallen. De mate van hematurie correleert echter slecht met de ernst van het letsel en hematurie kan soms zelfs geheel afwezig zijn.⁵

De nieren liggen in het lichaam goed beschermd door de anatomische ligging. De rugmusculatuur en wervelkolom zorgen ervoor dat alleen ernstig trauma (verticale val of hoogenergetisch (deceleratie)trauma de nier kan beschadigen. De aanwezigheid van een flankhematoom en rib- of wervelfracturen doet nierschade vermoeden.⁶

Nierletsel door penterend geweld komt minder frequent voor (3-8%). De schade door schotverwondingen is meestal groter dan door steekwonden. Bij penetrerend geweld met

hematurie wordt in de helft van de gevallen ernstige nierschade waargenomen. Ook hier is de relatie tussen mate van hematurie en nierschade onzeker.⁷

8.2.2 Beeldvorming bij niertrauma

Echografie kan, in ervaren handen, duidelijkheid geven over de aanwezigheid en aard van nierletsel.⁸ In een vergelijkend onderzoek waarbij bij 103 patiënten na stomp trauma met CT nierletsel werd aangetoond, kon met echografie bij deze patiënten slechts in 40% van de gevallen dezelfde mate van nierschade worden aangetoond. De sensitiviteit en de specificiteit van echografie bij aantonen van nierletsel waren in dit onderzoek respectievelijk 48% en 96%.⁹

Een CT-scan kan nauwkeurige informatie geven over de mate van nierletsel: parenchymletsel, perirenale hematomen, extravasatie van urine, vaatletsel.¹⁰ Bij de standaard-trauma-CT worden thorax en abdomen gescand na intraveneuze contrasttoediening (2 ml/kg). De eerste scan wordt verricht 70 seconden na aanvang van de contrasttoediening (= portale fase). Deze scan wordt separaat beoordeeld en bij verdenking op nier- of ureterletsel wordt een aanvullende scan verricht na 10 tot 20 minuten (= excretiefase).¹¹ Zonder deze fase wordt bijna 9% van letsels aan het verzamelsysteem gemist.¹²

Bij patiënten die hemodynamisch instabiel zijn en direct moeten worden geopereerd, is een CT-scan niet mogelijk. Peroperatief kan na toediening van intraveneus contrast (2 ml/kg) na tien minuten een X-BOZ worden gemaakt. Dit onderzoek kan de aanwezigheid van normaal functionerende nieren bevestigen of een mononier uitsluiten. Normale bevindingen (aankleuring, uitscheiding) bij dit onderzoek kunnen bij ongeveer een derde (32%) van deze patiënten exploratie van de nier, met kans op nefrectomie, voorkomen.¹³

Aanbevelingen

- Bij verdenking op niertrauma door de aard van het trauma of van de verwondingen is beeldvorming geïndiceerd, ook als hematurie ontbreekt.
- Als de CT-scan geen nierletsel laat zien en er geen perirenaal, perivesicaal of retroperitoneaal vocht wordt waargenomen, kan de excretiefase achterwege blijven.

Conclusies

Niveau 2

Bij volwassen patiënten met microscopische hematurie zonder tekenen van shock kan na stomp niertrauma beeldvormende diagnostiek achterwege blijven.

B Miller 1995⁴; Mee 1989⁵

Niveau 3	Bij volwassen patiënten met macroscopische hematurie na een stomp niertrauma is er indicatie voor beeldvorming. <i>B Baverstock 2001³</i>
Niveau 3	Bij volwassen patiënten met penetrerende verwondingen van thorax of abdomen waarbij een van de nieren kan zijn beschadigd, is beeldvorming geïndiceerd. <i>C Mendez 1977⁷</i>
Niveau 3	De sensitiviteit van echografie is te laag en significant nierletsel kan met echografie worden gemist. <i>B Jalli 2009⁹</i>
Niveau 3	Voor stadiëring van nierletsel bij de hemodynamisch stabiele of te stabiliseren patiënten is een CT-scan het aangewezen onderzoek. <i>C Santucci 2000¹²</i>

8.3 Blaas

8.3.1 Blaastrauma

Beschadiging van de blaas kan ontstaan door zowel stomp als penetrerend trauma. Doordat de blaas goed beschermd wordt door het omliggende bekken, is beschadiging van de blaas door trauma relatief zeldzaam.¹⁴ Van de patiënten met een blaasruptuur heeft 80 tot 100% tevens een bekkenfractuur. Blaasrupturen komen vooral voor bij multitraumapatiënten. De mortaliteit na blaasruptuur is door het multitrauma hoog (22%).¹⁵ Blaasletsel gaat vrijwel altijd gepaard met macroscopische hematurie (sensitiviteit 100%, specificiteit 98,5%). Macroscopische hematurie is een uitstekende indicator voor beeldvorming van de blaas. Bij traumapatiënten met macroscopische hematurie wordt bij ruim een kwart (27%) een blaasruptuur gevonden. Door alleen traumapatiënten met macroscopische hematurie te evalueren wordt geen blaasletsel gemist.¹⁶

8.3.2 Beeldvorming bij blaastrauma

De meeste multitraumapatiënten ondergaan ter evaluatie van intrabdominale letsels en/of bekkenfractuur een CT-abdomen. Een CT-cystogram (met 350 ml verdund (5%) contrast via een katheter in de blaas) kan in dezelfde setting worden gemaakt. Een

additionele scan na drainage van contrast is zinvol omdat 13% van de blaasletsels pas met deze beeldvorming wordt ontdekt.¹⁷

Conclusie

Niveau 3

Het uitsluiten van een blaasruptuur met een CT-cystogram is alleen geïndiceerd bij macroscopische hematurie.

*B Brewer 2007*¹⁶

8.4 Urethra

8.4.1 Urethraletsel

Urethraletsel door trauma komt voor bij ongeveer 10% van de patiënten met een bekkenfractuur.¹⁷ Macroscopische hematurie of bloed in de meatus doet urethraletsel vermoeden. Initiële hematurie kan duiden op urethraletsel, maar is niet specifiek. Vaak heeft de meestal mannelijke patiënt een volle blaas en het onvermogen tot mictie. Een perineaal vliedervormig hematoom kan worden waargenomen. Bij rectaal toucher is bij een volledige ruptuur de prostaat hoog gelegen of niet voelbaar.

8.4.2 Beeldvorming bij urethraletsel

Bij verdenking op een urethraruptuur is beeldvorming van de urethra door middel van X-RUG noodzakelijk voordat katheterisatie van de blaas kan plaatsvinden. Bij een volledige ruptuur heeft een suprapubische katheter de voorkeur.

Aanbeveling

- Bij verdenking op urethraletsel is beeldvorming van de urethra voor katheterisatie geïndiceerd.

8.5 Kinderen en trauma (zie ook *paragraaf 10.4*)

Bij stomp abdominaal trauma is de nier het vaakst getroffen.³⁶ Significante laesies zijn beschreven bij microscopische en macroscopische hematurie. Indien alleen de kinderen worden geëvalueerd die meer dan 50 erythrocyten/gv hebben, en/of een multitrauma of een deceleratieletsel hebben doorgemaakt, worden geen significante laesies gemist^{37,38} (onder deceleratieletsels vallen ook letsels opgelopen bij slagen door hockeysticks, clubs, enzovoort).³⁹ Indien voldoende tijd beschikbaar is voor diagnostiek, wordt een CT met en zonder contrast aangeraden als diagnosticum, bij spoed een zogenoemd *one-shot-IVP* (2 ml/kg contrast-middel).⁴⁰ Bij verdenking op blaasletsel moet een cystografie worden uitgevoerd,^{16,36} en bij verdenking op urethraletsel een retrograad urethrogram.¹⁶ Kinderen moeten bedrust

houden tot na het verdwijnen van de macroscopische hematurie, wat gewoonlijk binnen 72 uur gebeurt. Nadien moet nog een tijd worden afgezien van contactsporten en sterke inspanning. In de literatuur is niet duidelijk hoe lang dit is. Gedurende enige tijd moeten nog wekelijks urinecontroles op microscopische hematurie worden verricht,³⁶ maar ook hierbij is niet duidelijk hoe lang dat is. Kinderen met niercontusies en microscopische hematurie mogen mobiel blijven, maar moeten wel afzien van inspanningen en contactsporten. Zij kunnen worden gevolgd door middel van wekelijks microscopisch onderzoek van de urine. Indien de hematurie langer dan een maand persisteert, is verder onderzoek nodig.³⁶

Manifeste macroscopische hematurie treedt zelden op na een minimaal trauma (het zogenoemde bagateltrauma). In dat geval geeft een echografie meestal uitsluitel. Met dit onderzoek kan men hydronefrose door bijvoorbeeld UPJ-stenose (naast maligniteit de meest voorkomende oorzaak van hematurie door bagateltrauma) aantonen, wat snel tot de juiste verwijzing leidt.²⁶

Conclusie

Niveau 2

Bij kinderen met een trauma verdient naast macroscopische hematurie, microscopische hematurie met meer dan 50 erythrocyten/gv altijd verder onderzoek, evenals de voorgeschiedenis van een deceleratietrauma.

B Morey 1998³⁷; A2 Santucci 2004³⁹

Hoofdstuk 9

Hematurie en sport

9.1 Inleiding

Microscopische of macroscopische hematurie komt regelmatig voor na sporten. De incidentie neemt toe met de duur en de intensiteit van de sport.¹ Hematurie kan voorkomen na contactsporten (bijvoorbeeld vechtsporten, *American football*, rugby). Na een bokswedstrijd of *football game* wordt bij ongeveer de helft van de sporters hematurie gevonden.^{2,3} Ook na duursporten (bijvoorbeeld hardlopen, zwemmen, roeien) komt hematurie frequent voor. Bij marathonlopers kan hematurie bij 50 tot 70% worden aangetoond.⁴ De pathofysiologie is bij contactsporten meestal traumatisch en bij duursporten vaak niet-traumatisch.⁵

9.2 Traumatische hematurie

9.2.1 Nier

Bij direct stomp abdominaal trauma en hematurie moet nierletsel worden overwogen en is nadere evaluatie volgens de richtlijnen (zie *paragraaf 8.2* over niertrauma) geïndiceerd. Bij langeafstandlopers kan de nier het zwaar te verduren hebben. De loopactie dreunt door het gehele lichaam, waardoor ook de nier blootstaat aan mechanisch trauma. De nier kan hierdoor, zeker bij de afgetrainde atleet met weinig perirenaal vet, gaan wandelen of afdalen. De niervene kan afknikken ter hoogte van de vena cava, waardoor de veneuze druk in de nier toeneemt. Dit verstoort het filtratieproces in de nefronen met verlies van erythrocyten als gevolg (zie *paragraaf 9.3*).⁶

9.2.2 Blaas

Een andere verklaring voor hematurie is dat bij een weinig gevulde blaas de blaaswand herhaaldelijk in contact kan komen met de blaasbodem, waardoor er uiteindelijk een bloeding van het slijmvlies en hematurie optreden. Deze vorm van blaascontusie is beschreven bij langeafstandlopers en mountainbikers. Hematurie door blaascontusie verdwijnt meestal spontaan binnen drie dagen en kan worden voorkomen door niet met een volledig lege blaas te gaan sporten.^{7,8}

9.2.3 Erythrocyten

Door sporten kan de urine ook rood kleuren door hemoglobinurie ten gevolge van hemolyse. Hemolyse kan optreden bij hardlopen (*footstrike hemolysis*) of marcheren

(marshemoglobinurie), doordat de voet de harde ondergrond veelvuldig raakt en erythrocyten geplet worden.⁹

9.2.4 Spieren

Door extreme inspanning (marathon) of trauma kan spierbeschadiging optreden. Meestal herstellen de spieren zich zonder verdere gevolgen. Bij ernstige spieraafbraak (rhabdomyolyse) komen spiereiwitten zoals myoglobine in het bloed en in de urine.¹⁰ Myoglobininurie geeft de urine een vleesnat uiterlijk en kan daardoor gemakkelijk worden verward met hematurie. Myoglobine kan daarnaast een fout-positieve reactie geven op de urineteststrook (zie ook *addendum I*).¹¹ Microscopisch onderzoek van de urine geeft duidelijkheid. Onderscheid tussen hematurie en myoglobininurie is belangrijk omdat een hoge concentratie myoglobine, zeker in combinatie met dehydratie en oververhitting, precipitatie van dit eiwit in de glomeruli kan geven met acute nierinsufficiëntie tot gevolg.

9.3 Niet-traumatische hematurie

9.3.1 Hemolyse

Excessief verlies van water door zware inspanning en verhoogde lichaamstemperatuur kan hematurie veroorzaken. Dehydratie leidt tot verlaagde erythrocytaire osmolariteit en verhoogde plasma-osmolariteit. Samen met acute acidose, die kort na de intensieve inspanning optreedt, bevorderen deze veranderingen hemolyse van met name oudere erythrocyten met Hb in de urine als gevolg.¹² Door excessieve lichamelijke inspanning komen grote hoeveelheden vrije radicalen vrij. Vrije radicalen kunnen de celmembranen van de erythrocyten beschadigen en zo ook hemolyse veroorzaken.¹³ Tijdens inspanning komen ook catecholaminen, waaronder adrenaline, vrij. Dit resulteert onder andere in contractie van de milt met lysolecithine in de circulatie. Lysolecithine is eveneens een hemolysebevorderende factor.¹⁴

9.3.2 Nefrogeen

Tijdens inspanning vindt herverdeling van bloed plaats naar de contraherende spieren van het bewegingsapparaat. Compensatoire vasoconstrictie van de renale vaten geeft hypoxie van de nefronen met toegenomen glomerulaire permeabiliteit.¹⁵ Constrictie van de efferente glomerulaire arteriolen geeft een toegenomen filtratiedruk.¹⁶ Beide fenomenen resulteren in erythrocyten en proteïne in de urine.

9.3.3 Algemeen

Niet alleen de duur, maar vooral de intensiteit van de inspanning is bepalend voor de hematurie.^{17,18} Niet-traumatische hematurie na duursporten verdwijnt in de regel spontaan binnen enkele dagen.

Aanbeveling

- Hematurie na sporten sluit geen onderliggende urologische pathologie uit en moet volgens de richtlijnen worden geëvalueerd. Indien geen urologische pathologie kan worden aangetoond, kan inspanning de hematurie wel verklaren. Geruststelling en adviezen (vochtinname, sportintensiteit, enzovoort) zijn op hun plaats.

Hoofdstuk 10

Hematurie en kinderen

10.1 Inleiding

Over de definitie van microscopische hematurie bij kinderen bestaat geen consensus. Indien macroscopische hematurie iedere vorm van hematurie is die met het blote oog kan worden herkend, betekent dit dat microscopische hematurie die vorm van hematurie is die niet kan worden waargenomen maar die bijvoorbeeld door urine-screening met behulp van een urineteststrook wordt vastgesteld. In de literatuur over microscopische hematurie bij kinderen wordt een positieve urinescreening (zie hoofdstuk 3 en 4 en *addendum I en IV*) in de meeste gevallen bevestigd door microscopisch onderzoek op urinesediment. De getallen over de gevoeligheid van dipstick-analyse verschillen, maar indien men urine met welgedefinieerde hoeveelheden bloed erin test, benadert de dipstickanalyse een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 99% voor de aanwezigheid van één tot vijf rode bloedcellen per *high-power field* (high power field, hpf), wat overeen komt met vijf tot tien intacte rode bloedcellen per microliter urine.¹ De American Academy of Pediatrics beschouwt 5-10 erythrocyten/gv als significant.^{2,3}

De incidentie en de prevalentie van hematurie bij kinderen zijn in enkele grote onderzoeken bestudeerd. De incidentie van microscopische hematurie is afhankelijk van de gebruikte definitie, maar het wordt bij 0,5-2% van de kinderen tussen 6 en 15 jaar vastgesteld.⁴⁻⁶ Het gaat hierbij over hematurie die werd vastgesteld in ten minste twee van drie urinemonsters die over een periode van drie weken werden afgenomen.⁵ Indien wordt gekeken naar één urinemonster per onderzocht kind, kan men microscopische hematurie vinden bij 6% van de kinderen.^{5,7} De incidentie van macroscopische hematurie werd onderzocht in een *survey* van een algemene pediatrie praktijk en werd daarbij geschat op 1,3 per duizend kinderen. De piekprevalentie in deze populatie lag tussen de leeftijd van 3 en 4 jaar.⁸ Een ander onderzoek, uitgevoerd bij 342 kinderen met macroscopische hematurie, toonde aan dat het merendeel een benigne oorzaak heeft (dit in tegenstelling tot macroscopische hematurie bij volwassenen, die vaak een maligne oorzaak heeft met de aanwezigheid van een urotheel carcinoom als meest voorkomende diagnose). In dit onderzoek werd namelijk bij slechts 1% van de kinderen een maligne aandoening gevonden, terwijl bij 34% geen afwijking werd vastgesteld ondanks uitgebreid onderzoek. De andere oorzaken van macroscopische hematurie in deze groep waren: benigne urethrorragie bij 19%, urogenitaal trauma bij 14%, urineweginfectie bij 14% en een urogenitale malformatie bij 13% van de onderzochte kinderen.⁹

10.2 Diagnostiek

10.2.1 Urinescreening

Het nut van urinescreening voor hematurie bij kinderen is niet bewezen en wordt door verschillende auteurs betwijfeld.¹⁰ Vehaskari vond bijvoorbeeld bij screening van bijna 9000 kinderen slechts twee kinderen met een nierziekte, die bovendien niet behandelbaar was (IgA-nefropathie en een erfelijke vorm van nefritis).¹¹ Park et al. screenen in totaal meer dan zeven miljoen kinderen. Hiervan hadden 1044 kinderen een abnormaal urinesediment, van wie 719 kinderen met geïsoleerde microscopische hematurie. Een nierbiopsie werd uitgevoerd bij kinderen met ernstige proteïnurie, hypertensie, een abnormale nierfunctie of een familiale geschiedenis van een nierziekte. Bij 49 van de 52 uitgevoerde biopsieën werd een nierziekte vastgesteld (33 hadden dunne-membraanziekte, 16 hadden andere afwijkingen zoals IgA-nefropathie).¹² Lijnrecht tegenover deze gegevens staat de richtlijn van de American Academy of Pediatrics, die een urinescreening aanbeveelt aan het begin van de schoolplichte leeftijd (4-5 jaar) en eenmaal tijdens de adolescentie (11-21 jaar), als teken van *Good Clinical Practice*.⁵ Maar zelfs bij macroscopische hematurie wordt bij 9 tot 33% van de adolescenten nooit een oorzaak gevonden.⁸

Conclusies

Niveau 1	Systematische urinescreening op microscopische hematurie bij kinderen is niet nodig. <i>A2 Vehaskari 1979¹¹; Park 2005¹²</i>
Niveau 1	Bij microscopische hematurie zonder leukocyturie, proteïnurie of hypertensie zijn nefrologische of urologische aandoeningen zeldzaam. <i>A2 Vehaskari 1979¹¹; Park 2005¹²</i>

10.2.2 Microscopische hematurie

- *Anamnese/symptomen.* Zowel in de kinder- als in de adolescentenpopulatie staan naast de urineweginfecties de nefrologische oorzaken van hematurie op de voorgrond. Dit betekent dat microscopische hematurie het best door de kinderarts verder onderzocht kan worden. De anamnese dient in elk geval voldoende uitgebreid te zijn. Men dient te vragen naar de aanwezigheid van een viraal syndroom in de weken voor de diagnose, zoals griep of keelontsteking. Medicijngebruik (NSAID), drugsgebruik en de aanwezigheid van sikkelcelanemie of familiale doofheid kan snel tot een oorzakelijke diagnose leiden. Kinderen onder de leeftijd van 6 jaar hebben gewoonlijk weinig symptomen bij een niet-gecompliceerde urineweginfectie. Oudere kinderen klagen van buikpijn, pijn bij het plassen, pollakisurie of incontinentie. Pyelonefritis wordt gewoonlijk niet gediagnosticeerd door hematurie, maar door meer opvallende

symptomen zoals diarree, braken, niet drinken of koorts bij kleinere kinderen, en koorts en flankpijn bij oudere kinderen.

- *Lichamelijk onderzoek.* Bloeddrukmeting is essentieel. Het kind moet ook worden nagekeken op de aanwezigheid van abdominale massa's en oedemen.
- *Urineonderzoek.*
 - *Sediment:* verschillende urinemonsters moeten op hematurie worden onderzocht omdat verder onderzoek van incidentele hematurie bij kinderen en adolescenten leidt tot overdiagnostiek.^{5,7} Het best is drie urinemonsters in een periode van twee of drie weken te onderzoeken, waarbij ten minste twee positieve monsters nodig zijn om tot verdere diagnostiek over te gaan. In de literatuur wordt dipstickanalyse bevestigd door microscopisch onderzoek om de aanwezigheid van vrij hemoglobine, myoglobine en kleurstoffen in de urine uit te sluiten.⁵ Proteïnurie wordt het best gekwantificeerd door meting in een 24-uursurineverzameling. Maar proteïnurie van meer dan 2+ op dipstick en/of de aanwezigheid van hypertensie vraagt om de onmiddellijke verwijzing naar een kinderarts (zie ook *hoofdstuk 5*). Als de proteïnurie minder is, kan de doorverwijzing zonder spoed gebeuren. Orthostatische proteïnurie kan worden uitgesloten door de proteïnurie (of beter de albumine-kreatinineratio) van de eerste ochtendurine (minimaal vier uur in de blaas en na acht uur liggen) te vergelijken met de proteïnurie na inspanning.¹³
 - *Kweek:* microscopische hematurie zonder leukocyturie is geen urineweginfectie.¹⁴ Naast de gewone urineweginfecties kunnen ook infecties met adenovirus of chlamydia voorkomen bij jonge kinderen, zodat een negatieve kweek met positieve leukocyturie niet betekent dat er geen infectie heeft plaatsgevonden.^{15,16}
 - *Bijkomende onderzoeken:* hypercalciurie is een vaak voorkomende, benigne oorzaak van microscopische hematurie. Het wordt gediagnosticeerd door bepalen van de calcium en kreatinine in de urine. De calcium-kreatinineratio is normaal kleiner dan 0,2.
- *Beeldvormende onderzoeken.* Een echo van nieren en blaas volstaat om de aanwezigheid van anatomische afwijkingen, massa's, stenen en andere zichtbare oorzaken van hematurie uit te sluiten. Bij vaststelling van nierstenen dient een verwijzing naar de kinderarts te gebeuren voor verdere analyse en eventueel mogelijke metafylaxe.¹⁷ Meer dan de helft van de Wilmstumoren wordt voor de leeftijd van 5 jaar gediagnosticeerd, maar ze openbaren zich meestal door de combinatie van hematurie met andere symptomen zoals pijn en massa in de flank. Rabdomyosarcomen openbaren zich meestal door dysurie en urineretentie.¹⁴ Voor andere beeldvormende onderzoeken is in de diagnostiek van microscopische hematurie slechts zelden plaats.
- *Laboratorium.* Het serum-/plasmakreatinine en het hemoglobine worden bepaald. De normaalwaarden voor de serumkreatinineconcentratie zijn afhankelijk van de lengte. Een schatting van de GFR kan worden gemaakt met behulp van de formule van Schwartz ($eGFR = 36,5 \times \text{lengte (cm)} / \text{serumkreatinine (}\mu\text{mol/l)}$).¹⁸

De ouders van het kind dienen te worden onderzocht op de aanwezigheid van microscopische hematurie om familiale aandoeningen zoals dunne basaalmembraanefropathie

of M. Alport op te sporen. Indien geen oorzaak van de microscopische hematurie wordt gevonden, dient het kind jaarlijks te worden teruggezien voor onderzoek van de urine. De hematurie persisteert bij 23% van de kinderen, maar in het bijzonder bij nieraandoeningen is de oorzaak soms slechts na jaren vast te stellen.¹⁹ Of het stellen van de diagnose opweegt tegen de nadelen van de uitgebreide diagnostiek is een beslissing die door de kinderarts dient te worden genomen.⁵

Conclusies

Niveau 1	Voor het aantonen van microscopische hematurie zijn ten twee verschillende urinemonsters nodig met een tussenliggende periode van ten minste een week. <i>A1 Meyers 2004⁵</i>
Niveau 3	Microscopische bevestiging van een positieve urineteststrook verdient aanbeveling. <i>Zie hoofdstuk 3, addendum I en IV</i>
Niveau 3	De oorzaak van de proteïnurie dient verder onderzocht te worden. <i>Zie hoofdstuk 3 en 4, addendum I en IV</i>
Niveau 1	Indien een urineweginfectie uitgesloten is, is bij normale echografie een urologisch significante aandoening uiterst onwaarschijnlijk. <i>A2 Vehaskari 1979¹¹; Park 2005¹²</i>
Niveau 2	Hematurie met (sterk)-positieve proteïnurie en/of hypertensie verdient een verwijzing naar de kinderarts. <i>Zie hoofdstuk 4</i>

10.2.3 Macroscopische hematurie

- *Anamnese/symptomen.* De (kinder)uroloog moet in elk geval het onderscheid maken tussen totale macroscopische hematurie en urethrorragie, die wordt gekenmerkt door bloed op het einde van de mictie. Belangrijk zijn reizen in het buitenland voor het uitsluiten van schistosomiasis (aantonen van de eieren van *Schistosomiasis haematobium* in de urine), medicijngebruik en/of drugsgebruik, en familiale oorzaken zoals thalassemie. Na sporten kan rode urine optreden als manifestatie van myoglobulinurie, maar kan ook hematurie optreden.²⁰ Bloedverlies

tijdens menstruatie of na seksueel contact kan worden verward met hematurie. De roze-rode vlek die soms in de luier van zuigelingen wordt gevonden, midden in een plas gewone urine, is een bekend fenomeen voor kinderartsen en heeft niets met hematurie te maken. Dit is te wijten aan de uitscheiding van uraatkristallen.

- *Lichamelijk onderzoek.* Bloeddrukmeting is essentieel. Het kind moet ook worden nagekeken op de aanwezigheid van abdominale massa's en oedemen.
- *Urineonderzoek.*
 - *Sediment:* macroscopische hematurie van niet-glomerulaire oorsprong verdient een verwijzing naar de kinderuroloog. Het onderscheid tussen hematurie van glomerulaire of niet-glomerulaire oorsprong wordt gemaakt door het al dan niet aantonen van dysmorphe erythrocyten of cilinders (met name erythrocyten, maar ook korrelcilinders, zie ook *hoofdstuk 4* en *addendum IV*) in de verse urine of het (sterk)-positieve testveld voor eiwit op de urineteststrook.
 - *Kweek:* in de praktijk zijn urineweginfecties de grootste veroorzaker van voorbijgaande macroscopische hematurie. Hierbij horen ook virale oorzaken van urineweginfecties, zoals infecties door adenovirus en chlamydia.^{15,16}
- *Laboratorium.* Het serum-/plasmakreatinine en het hemoglobine worden bepaald. De normaalwaarden voor de serumkreatinineconcentratie zijn afhankelijk van de lengte. Een schatting van de GFR kan worden gemaakt met behulp van de formule van Schwartz ($eGFR = 36,5 \times \text{lengte (cm)} / \text{serumkreatinine } (\mu\text{mol/l})$).¹⁸
- *Beeldvormende onderzoeken.*
 - *Echografie van nieren en blaas:* dient altijd te gebeuren om de aanwezigheid van anatomische afwijkingen, massa's, stenen en andere zichtbare oorzaken van hematurie uit te sluiten. Bij vaststelling van nierstenen dient een verwijzing naar de kinderarts te gebeuren voor verdere analyse en eventueel mogelijke metafylaxe.¹⁷ In de literatuur is geen enkel geval van urotheelcarcinoom of andere maligne aandoening van het urogenitaal stelsel beschreven bij kinderen bij wie de echografie normaal was.²²
 - *X-BOZ en IVP zijn vervangen door CT-urografie:* deze wordt in zeldzame gevallen gebruikt indien de echografie geen uitsluitsel brengt, bijvoorbeeld bij ureterolithiasis.^{16,23}
 - *Angiografie:* wordt gebruikt bij vermoeden van zeldzame vaat anomalies zoals renale hemangiomen, renale arterioveneuze malformaties of het *nutcracker*-syndroom.^{5,16,24}
- *Cystoscopie.* Dit is geïndiceerd bij recidiverende macroscopische hematurie met stolsels, ter uitsluiting van zeer zeldzame urologische aandoeningen zoals hemangiomen van de blaas.^{25,26} Incidentele macroscopische hematurie vormt geen indicatie voor een mictiecysto-urethrogram of cystoscopie.^{9,27} Ook in geval van een urethrorragie is een cystoscopie primair niet geïndiceerd. Sommige bronnen melden zelfs dat de cystoscopie tot stricturen leidt.²⁸

Conclusies

Niveau 4	Anamnese is erg belangrijk voor het uitsluiten van zeldzamere oorzaken van macroscopische hematurie. <i>D Mening werkgroep</i>
Niveau 3	Microscopische bevestiging van een positieve urinescreening voor hematurie verdient aanbeveling. <i>Zie hoofdstuk 3, addendum I en IV</i>
Niveau 3	De oorzaak van de proteïnurie dient verder onderzocht te worden. <i>Zie hoofdstuk 3 en 4, addendum I en IV</i>
Niveau 3	Cystoscopie bij geïsoleerde macroscopische hematurie is overbodig indien het echografisch onderzoek normaal is. <i>B Greenfield 2007⁹</i>
Niveau 2	Hematurie met (sterk)-positieve proteïnurie en/of hypertensie verdient een verwijzing naar de kinderarts. <i>Zie hoofdstuk 4</i>
Niveau 3	Urineweginfectie is de meest voorkomende oorzaak van macroscopische hematurie. <i>C Zerlin 1997¹⁶</i>

10.3 Zeldzame aandoeningen

Nierstenen. Deze komen ongeveer tienmaal vaker voor bij adolescenten dan bij jongere kinderen.¹⁷ Nierstenen manifesteren zich bij kinderen met dezelfde klachten als bij volwassenen, daarentegen gaat nefrocalcinose (verkalking van het nierparenchym) bijna nooit gepaard met klachten.

Loin pain hematuria-syndroom. Dit kenmerkt zich door episoden van uni- of bilaterale koliekpijn gepaard aan episoden van macroscopische of microscopische hematurie. Het is een diagnose per exclusionem, dit wil zeggen dat de diagnose pas kan worden gesteld nadat een normale nierfunctie, een normale uro-genitale anatomie, afwezigheid van infectie, maligniteit, hypercalciurie en nefrolithiasis zijn vastgesteld en indien een

geschiedenis van renaal trauma uitgesloten is.^{5,29} Verder moet in dit geval ook worden gedacht aan het syndroom van Münchhausen 'by proxy'.^{5,30}

Sikkelcelanemie. Dit kan de oorzaak zijn van episodische macroscopische of microscopische hematurie. De oorzaak is papilnecrose of renale ischemie. Meestal gaat de hematurie niet gepaard met pijn door het sikkelen (ischemie- of koliekpijn).¹⁴ Ongeveer 16% van de kinderen met sikkelcelanemie heeft microscopische hematurie en 1% heeft macroscopische hematurie bij een aanval.¹⁹

Maligniteit. In populatiescreeningsonderzoeken werd nooit een maligniteit gerapporteerd bij een asymptomatisch kind met hematurie.³¹ Meer dan de helft van de Wilmstumoren wordt voor de leeftijd van 5 jaar gediagnosticeerd. Ze openbaren zich meestal door de combinatie van hematurie met andere symptomen zoals pijn of een palpabele massa in de flank. Rhabdomyosarcomata van blaas of prostaat openbaren zich meestal door dysurie en urineretentie.¹⁴ Urotheelcarcinomen komen zeer zelden voor bij kinderen, als primaire tumor of secundair aan eerdere chemotherapie. De diagnose werd nooit gemist bij echografisch onderzoek.^{22,32-35}

Vaatanomalieën. *Nutcracker*-fenomeen en hemangiomen in nieren of urotheel zijn erg zeldzaam. Ook bepaalde syndromen, zoals het Osler-Weber-Rendu-syndroom, kunnen hematurie veroorzaken.^{25,26,34}

Medicijnen. Een aantal van de zogenoemde over-the-countermedicijnen kunnen microscopische hematurie veroorzaken.²⁵ De NSAID's zijn hiervan het bekendste voorbeeld. De remedie is het stoppen van het medicijn. Kinderen/adolescenten die experimenteren met drugs, kunnen papilnecrose en/of analgeticanefropathie hebben.³¹

Vreemde voorwerpen. Deze zijn ook bij kinderen in de blaas beschreven als oorzaak van hematurie.³⁶ Denk hierbij aan het kind zelf, maar ook aan de omgeving (seksueel misbruik of kindermishandeling).

10.4 Kinderen en trauma (zie ook paragraaf 8.5)

Bij stomp abdominaal trauma is de nier het meest getroffen.³⁷ Significante laesies zijn beschreven bij microscopische en macroscopische hematurie. Indien alleen de kinderen worden geëvalueerd die meer dan 50 erythrocyten/gv hebben, en/of een multitrauma of een deceleratieletsel hebben doorgemaakt, worden geen significante laesies gemist^{38,39} (onder deceleratieletsels vallen ook letsels opgelopen bij slagen door hockeysticks, clubs, enzovoort).⁴⁰

Indien voldoende tijd beschikbaar is voor diagnostiek, wordt een CT met en zonder contrast aangeraden als diagnosticum, bij spoed een zogenoemd *one-shot*-IVP (2 ml/kg contrastmiddel).⁴¹ Bij verdenking op blaasletsel moet een X-cystogram worden uitgevoerd,^{16,37} en bij verdenking op urethraletsel een X-RUG.¹⁶ Kinderen moeten bedrust houden tot na verdwijnen van de macroscopische hematurie, wat gewoonlijk binnen 72 uur gebeurt. Nadien moet nog een tijd worden afgezien van contactsporten en sterke inspanning. In de literatuur is niet duidelijk hoe lang dit is. Gedurende enige tijd moeten nog wekelijks urinecontroles op microscopische hematurie worden verricht,³⁷ maar ook hierbij is niet duidelijk hoe lang dat is. Kinderen met niercontusies en microscopische hematurie mogen

mobiel blijven, maar moeten wel afzien van inspanningen en contactsporten. Zij kunnen worden gevolgd door middel van wekelijks microscopisch onderzoek van de urine. Indien de hematurie langer dan een maand persisteert, is verder onderzoek nodig.³⁷

Manifeste macroscopische hematurie treedt zelden op na een minimaal trauma (het zogenoemde bagateltrauma). In dat geval geeft een echografie meestal uitsluitsel. Met dit onderzoek kan men hydronefrose door bijvoorbeeld UPJ-stenose (naast maligniteit de meest voorkomende oorzaak van hematurie door bagateltrauma) aantonen, wat snel tot de juiste verwijzing leidt.²⁷

Conclusie

Niveau 2

Bij kinderen met trauma verdient naast macroscopische hematurie, microscopische hematurie met meer dan 50 erythrocyten/gv altijd verder onderzoek, evenals de voorgeschiedenis van een deceleratietrauma.

B Morey 1998³⁸; A2 Santucci 2004⁴⁰

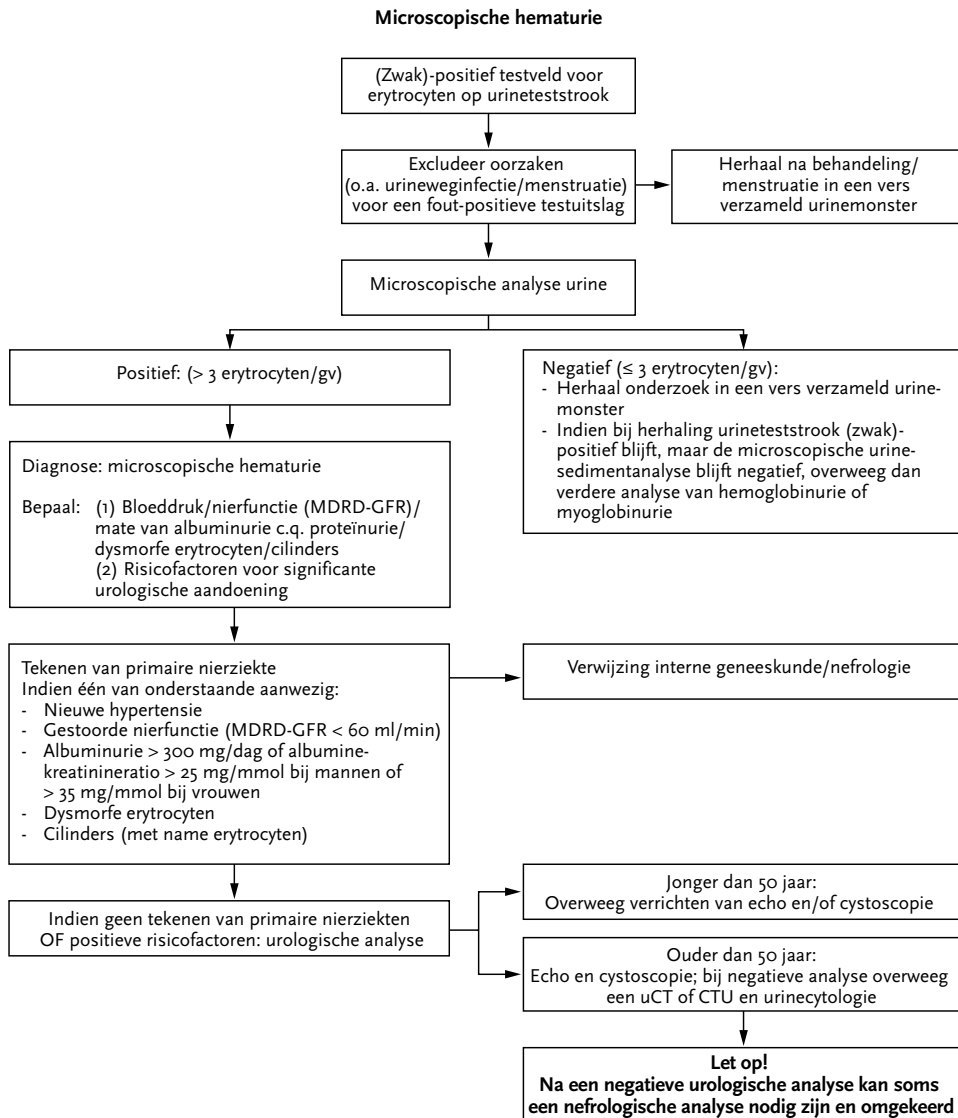
Hoofdstuk II

Stroomdiagrammen

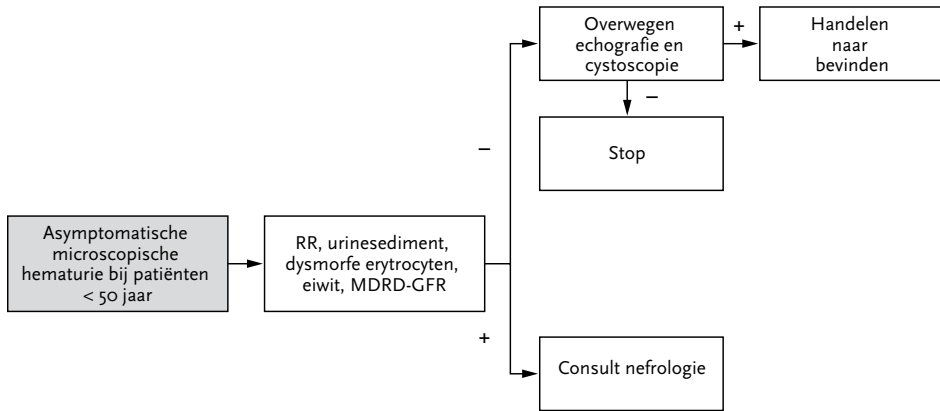
De onderstaande stroomdiagrammen zijn door de werkgroep Richtlijn Hematurie samengesteld. Ze geven een praktische handleiding voor de handelwijze als een patiënt hematurie heeft. De anamnese geeft inzicht in symptomen en risicofactoren. Deze kunnen aanleiding zijn om van de stroomdiagram af te wijken. Om naar patiënten de keuze voor diagnostiek te onderbouwen kan gebruik worden gemaakt van de tabellen in *hoofdstuk 2* en de IKC-incidentietabellen, waarin de absolute aantallen van een maligniteit beschreven staan.

II.1 Microscopische hematurie

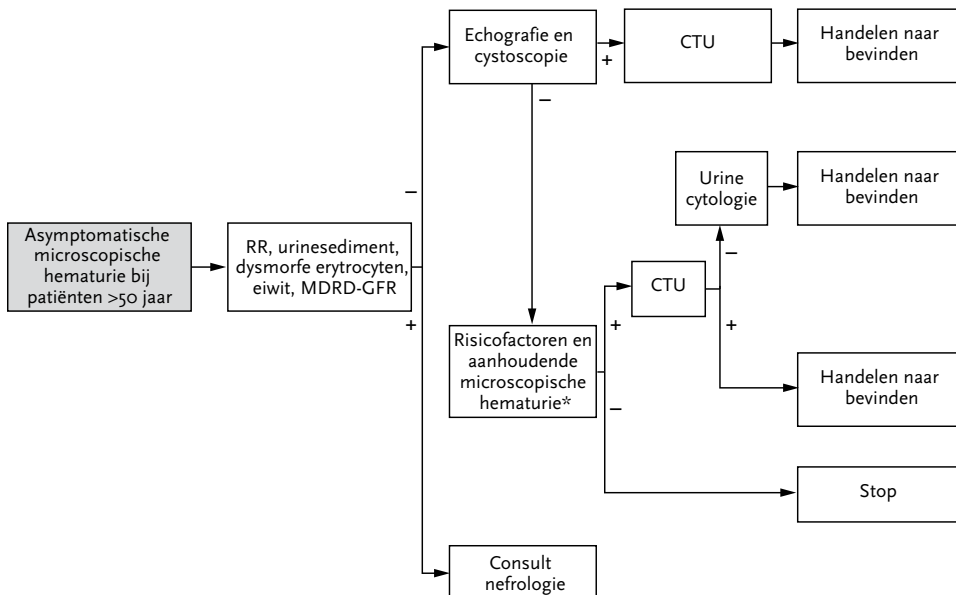
De volgende adviezen worden gegeven voor patiënten met asymptomatische microscopische hematurie. (In *paragraaf 11.1.1 en 11.1.2* worden de stroomdiagrammen afgebeeld voor patiënten jonger en ouder dan 50 jaar.)



II.I.1 Asymptomatische microscopische hematurie bij patiënten jonger dan 50 jaar



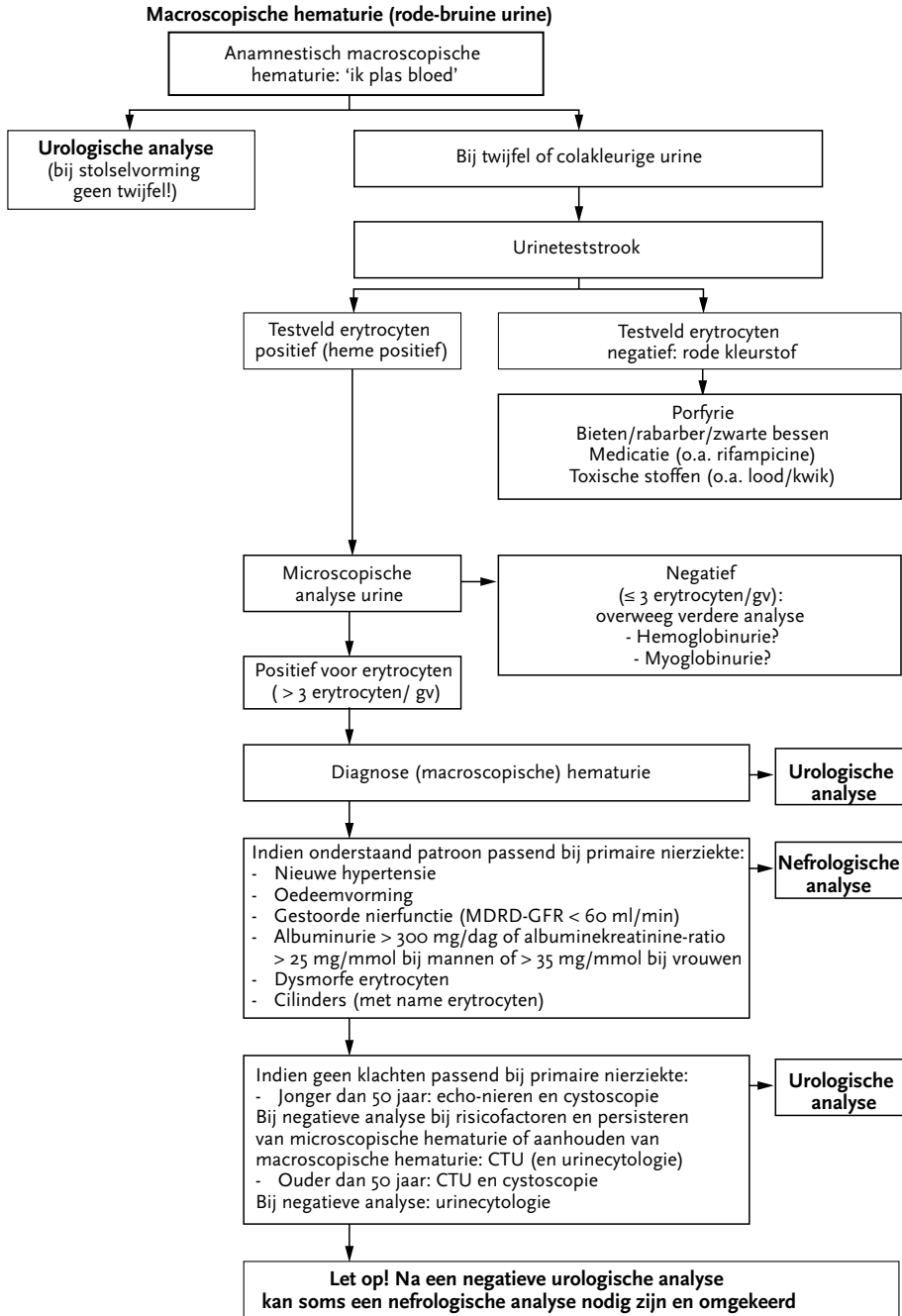
II.I.2 Asymptomatische microscopische hematurie bij patiënten ouder dan 50 jaar



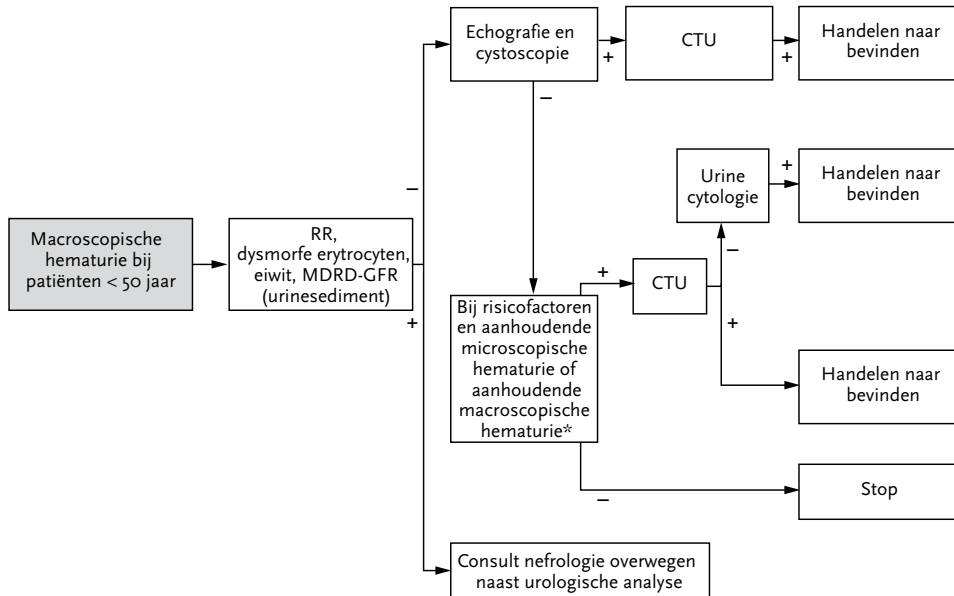
* binnen enkele weken 2 van de 3 urinemonsters met positief urinesediment (>3 erythrocyten/gv).

11.2 Macroscopische hematurie

De volgende adviezen worden gegeven voor patiënten met macroscopische hematurie (rode urine). (In paragraaf 11.2.1 en 11.2.2 worden de stroomdiagrammen afgebeeld voor patiënten jonger en ouder dan 50 jaar.)

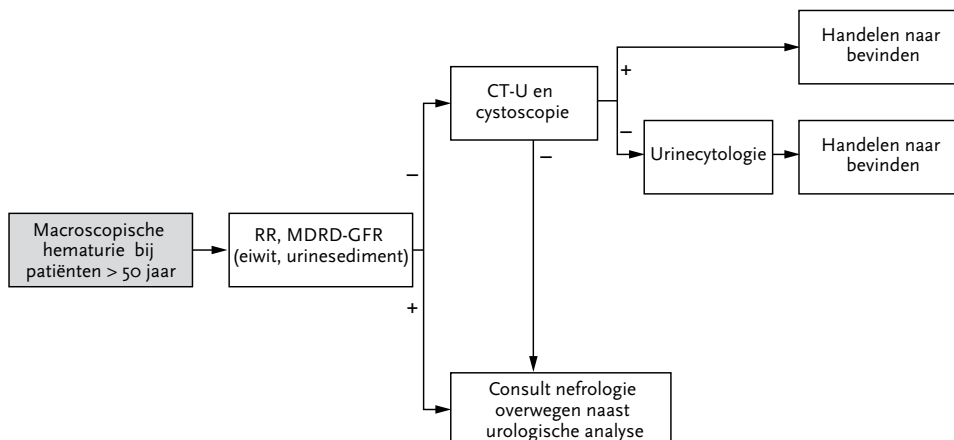


II.2.1 Macroscopische hematurie (rode urine) bij patiënten jonger dan 50 jaar



* binnen enkele weken 2 van de 3 urinemonsters met positief urinesediment (>3 erythrocyten/gv).

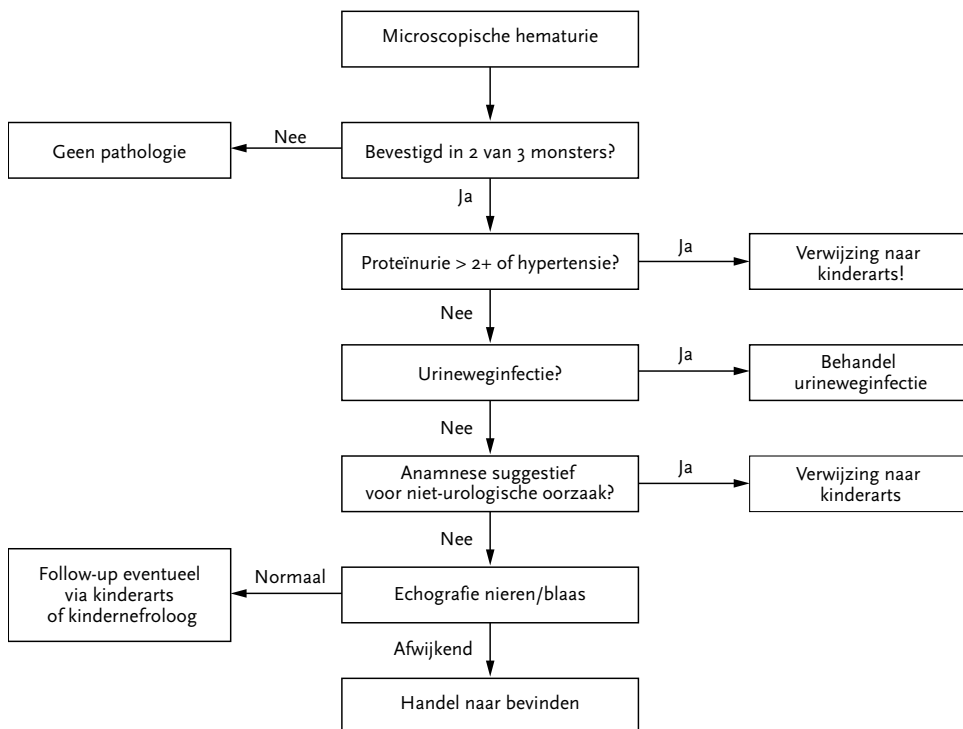
II.2.2 Macroscopische hematurie (rode urine) bij patiënten ouder dan 50 jaar



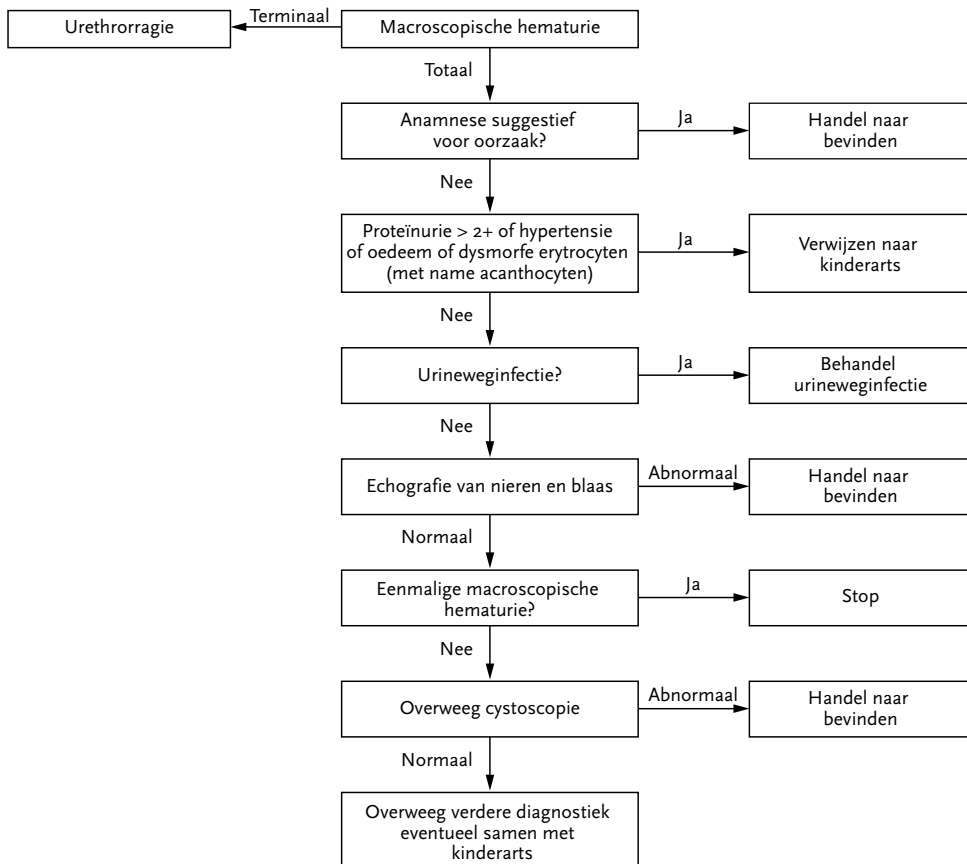
II.3 Kinderen (jonger dan 16 jaar)

- Microscopische hematurie kind: urinesediment, proteïnurie, nierfunctie (MDRD-GFR), bloeddruk, urinekweek, echo
- Macroscopische hematurie bij kind: urinesediment, proteïnurie, nierfunctie (MDRD-GFR), bloeddruk, urinekweek, echo en overweeg cystoscopie

II.3.1 Microscopische hematurie kind



II.3.2 Macroscopische hematurie kind



Hoofdstuk 12

Samenvatting en veranderingen ten opzichte van voorgaande richtlijn Hematurie

12.1 Veranderingen ten opzichte van vorige richtlijn Hematurie

De belangrijkste veranderingen ten opzichte van de richtlijn Hematurie uit 1998 zijn:

1. bij alle patiënten bepalen van bloeddruk, kreatinine, MDRD-GFR en mate van proteïnurie.
2. leeftijdsgrens van 40 jaar naar 50 jaar;
3. geen indicatie meer voor X-BOZ (naast echo van de nieren) in de initiële analyse van hematurie;
4. echo van de nieren en cystoscopie ter overweging bij patiënten jonger dan 50 jaar en microscopische hematurie;
5. echo van de nieren als eerste beeldvormende diagnostiek bij asymptomatische microscopische hematurie bij patiënten ouder dan 50 jaar in plaats van X-IVP;
6. CT-U in plaats van X-IVP aangevuld met echo van de nieren;
7. urinecytologie niet meer bij initiële analyse.

12.2 Conclusies en aanbevelingen

Onderstaand treft u de conclusies en aanbevelingen van de werkgroep Richtlijn Hematurie.

Hoofdstuk 2 Inleiding hematurie

Paragraaf 2.1 Inleiding

Conclusies

Niveau 2	<p>Bekende risicofactoren voor urotheelcarcinoom zijn onder meer roken en blootstelling aan aromatische aminen.</p> <p><i>B Alberg 2007¹³; Zeegers 2002¹²; Golka 2004¹⁴</i></p>
Niveau 2	<p>Er is geen veilige ondergrens wat betreft het aantal erythrocyten/gv, maar bij < 3 erythrocyten/gv worden nauwelijks significante afwijkingen gevonden.</p> <p><i>A2 Mariani 1989⁶; D Grossfeld 2001⁸</i></p>

Aanbeveling

- Hematurie die nadere analyse behoeft, is macroscopisch of microscopisch (> 3 erythrocyten/gv) of afhankelijk van de laboratoria 15-20 erythrocyten/ μ l.

Paragraaf 2.2 Microscopische hematurie

Conclusies

Niveau 1	De kans op een maligniteit bij microscopische hematurie is 0-8,9%, afhankelijk van de leeftijd en de patiëntenpopulatie. <i>A2 Edwards 2006²; Khadra 2000⁷; Boman 2001¹; Murakami 1990⁵</i>
Niveau 1	Bij vrouwen jonger dan 40 jaar wordt bij microscopische hematurie bij 0-1,1% een maligniteit gevonden. Bij mannen van jonger dan 40 jaar is dit 0-1,7%. <i>A2 Edwards 2006²; Khadra 2000⁷; Boman 2001¹; Murakami 1990⁵</i>

Paragraaf 2.3 Macroscopische hematurie

Conclusies

Niveau 1	Bij macroscopische hematurie wordt bij 10-28% een maligniteit gevonden, afhankelijk van de leeftijd en de patiëntenpopulatie. <i>A2 Edwards 2006²; Khadra 2000⁷; Boman 2001¹</i>
Niveau 1	Bij patiënten jonger dan 40 jaar wordt bij macroscopische hematurie bij 1-10% een maligniteit gevonden. <i>A2 Edwards 2006²; Khadra 2000⁷</i>

Hoofdstuk 3 Diagnostiek

Paragraaf 3.1 Urineonderzoek

Conclusies

Niveau 4	Een eenmalige negatieve urineteststrook bij symptomatische patiënten is geen reden om verdere diagnostiek achterwege te laten. <i>D Mening werkgroep</i>
----------	---

Niveau 3	Urine voor zowel urineteststrook als urinesediment dient vers te worden afgenomen voor een betrouwbare bepaling. <i>C Immergut 1981¹; Lipsky 1984²; B Mariani 1984¹²</i>
Niveau 3	Microscopische bevestiging van een positieve urineteststook verdient aanbeveling. <i>A2 Hiatt 1994⁶; B Cohen 2003⁹</i>
Niveau 3	Midstraal- of ochtendurine is voor de bepaling van (microscopische) hematurie niet noodzakelijk. <i>C Immergut 1981¹; Lipsky 1984²</i>
Niveau 3	Negatieve urinecytologie bij hematurie sluit een urotheelcarcinoom niet uit. <i>B Vishwanath 2008⁶</i>
Niveau 2	Het nut van urinecytologie in de primaire analyse van patiënten met hematurie bij wie toch nog een cystoscopisch onderzoek en beeldvorming van de hoge urinewegen zal volgen, is beperkt. <i>B Hovius 2008¹³, Chahal 2001¹⁴, Hofland 2004¹⁵</i>

Aanbevelingen

- Herhaling van de urinescreening door middel van een urineteststrook is gewenst bij een negatieve uitslag en symptomatologie.
- Het verdient aanbeveling een positieve (> 5-10 erythrocyten/ μ l, spoor) urineteststrook te bevestigen met een urinesediment (> 3 erythrocyten/gv).
- Aanhoudende microscopische hematurie is als binnen enkele weken twee van de drie urinemonsters positief zijn.
- Urinecytologie is niet zinvol in de primaire diagnostiek van patiënten met hematurie.

Paragraaf 3.5 Cystoscopie

Conclusies

Niveau 4	Cystoscopie is vooralsnog de gouden standaard voor de detectie van blaastumoren. <i>D Mening werkgroep</i>
Niveau 3	Een leeftijdsgrens waarboven een cystoscopie bij hematurie dient te worden uitgevoerd, is onduidelijk. <i>B Cohen 2003⁹</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een cystoscopie minder oplevert bij vrouwen met asymptomatische microscopische hematurie. <i>B Ahmed 1997²⁵</i>
Niveau 4	De landelijke richtlijnen voor toepassing, reiniging en desinfectie van flexibele scopen dienen de leidraad te zijn binnen de afdelingen van ziekenhuizen waar flexibele scopen worden toegepast. Ziekenhuizen wordt aanbevolen naar analogie van de ter zake kundige voor gesteriliseerde medische hulpmiddelen, een ter zake kundige voor flexibele scopen aan te stellen. <i>D Mening werkgroep</i>

Aanbeveling

- Cystoscopie is vooralsnog de betrouwbaarste wijze om een blaastumor op te sporen en dient te worden overwogen bij patiënten met de genoemde risicofactoren en hematurie. Een leeftijdsgrens is hierbij niet te stellen.

Paragraaf 3.6 Invasieve beeldvorming van de hoge urinewegen

Conclusies

Niveau 3	Ureterorenoscopie is gevoeliger dan het retrograde ureterogram. <i>B Matsumoto 2006⁴⁸</i>
----------	---

Niveau 3	Bij unilaterale hematurie kan ureterorenoscopisch onderzoek zowel diagnostisch als therapeutisch worden ingezet, onder meer bij hemangiomen. <i>C Dooley 2004⁴⁵; Daneshmand 2002⁴⁶; Matsumoto 2006⁴⁸</i>
----------	--

Aanbeveling

- Retrograde afbeelding van de hoge urinewegen kan worden overwogen indien antegrade beeldvorming niet mogelijk is, maar lijkt onvoldoende gevoelig voor kleine afwijkingen bij patiënten met slechts gedeeltelijke afbeelding van de urinewegen.

Paragraaf 3.7 Radiologische diagnostiek van niet-traumatische hematurie

Conclusies

Niveau 1	In de beeldvormende analyse van acute buikklachten, inclusief hematurie, bestaat geen toegevoegde waarde van X-BOZ. <i>A1 Lameris 2009²</i>
Niveau 3	Gezien het ontbreken van ioniserende straling is echografie een goede eerste analysemethode voor het uitsluiten van afwijkingen bij hematurie, vooral bij benigne aandoeningen en jonge patiënten. <i>C Speelman 1996¹²; Yip 1999¹³</i>
Niveau 1	CTU is superieur aan IVU. <i>A1 Chlapoutakis 2010²⁹; Wang 2010³³</i>
Niveau 1	Gezien de hoge stralingsbelasting dient de inzet van meerfasen-CTU als primaire onderzoeksmodaliteit bij hematurie beperkt te blijven tot patiënten met een hoog risico op een urologische maligniteit. <i>A1 Van der Molen 2008¹; Chlapoutakis 2010²⁹</i>

Niveau 1	<p>Reductie van de stralingsdosis door reductie van het aantal fasen of techniekaanpassing maakt CTU tot een geschikte modaliteit voor probleemoplossing bij patiënten met een laag tot gemiddeld risico op een urologische maligniteit.</p> <p><i>A1 Van der Molen 2008¹; Chlapoutakis 2010²⁹</i></p>
Niveau 2	<p>De inzet van RUP kan worden beperkt tot die patiënten met hematurie bij wie CTU niet tot een diagnose leidt/kan leiden.</p> <p><i>A2 Cowan 2007³⁴</i></p>

Aanbevelingen

- Beeldvorming van hematurie moet worden aangepast aan het risico voor het hebben van een urologische maligniteit.
- Bij patiënten met een laag tot gemiddeld risico is echografie een goede initiële onderzoeksmodaliteit en kan blanco CT of CTU dienen als aanvullende beeldvormende modaliteit.
- Bij patiënten met een hoog risico is meerfasen-CTU een goede initiële onderzoeksmodaliteit, voorafgaand aan een cystoscopie, en kunnen RUP en URS dienen als aanvullende beeldvormende modaliteiten.

Hoofdstuk 4 Hematurie en nefrogene oorzaken

Conclusies

Niveau 1	<p>Zowel microscopische als macroscopische hematurie kan voorkomen bij nefrologische oorzaken van hematurie.</p> <p><i>A1 Brenner 2008¹; Khadra 2000³; Nieuwhof 1996</i></p>
Niveau 1	<p>Een percentage van > 40% dysmorphe erythrocyten is een sterke aanwijzing voor een glomerulaire oorzaak van hematurie.</p> <p><i>A1 Rodgers 2006¹; B Fogazzi 2008¹⁷</i></p>

Aanbevelingen

- Bij alle patiënten die een analysehematurie ondergaan, moeten bloeddruk, kreatinine, kreatinineklaring (eGFR geschat met MDRD-berekening, MDRD-GFR) en mate van proteïnurie worden bepaald.
- Bij beoordeling van het urinesediment dient bij hematurie aandacht te worden geschonken aan de morfologie van de erythrocyten.
- Hematurie die samengaat met proteïnurie, dient te worden geanalyseerd door een nefroloog/internist naast eventueel urologische analyse.

Hoofdstuk 5 Screening op hematurie

Conclusies

Niveau 4	<p>De waarde van screening in de algemene populatie voor het opsporen van kanker en andere aandoeningen die met hematurie gepaard kunnen gaan, is nooit gerandomiseerd onderzocht (screening versus surveillance).</p> <p><i>D Mening werkgroep</i></p>
Niveau 3	<p>De resultaten van <i>casefinding</i>-onderzoeken bij patiënten of bevolkingsgroepen die risicofactoren hebben, om te onderzoeken of microscopische hematurie met kanker of nierziekten geassocieerd is, zijn controversieel.</p> <p><i>C Report of the US Preventive Services 1996¹; B Messing 2006²</i></p>

Aanbeveling

- Er bestaat geen indicatie tot hematuriescreening in de algemene populatie. Mogelijk is er een nut van *casefinding* bij patiënten met een verhoogd risico voor blaaskanker. Om misverstanden te voorkomen lijkt het aanbevolen hiervoor niet het begrip 'screening' toe te passen.

Hoofdstuk 6 Follow-up

Paragraaf 6.1 Follow-up bij asymptomatische microscopische hematurie na negatieve analyse

Conclusies

Niveau 1	<p>Patiënten met microscopische hematurie na negatieve analyse hebben na 14 jaar follow-up een risico van < 1 % op het ontwikkelen van blaas-carcinoom of andere tumoren van de urinewegen. Dit bevestigt eerdere series met een kortere follow-up.</p> <p><i>A2 Madeb 2010¹¹; Khadra 2000⁵; C Howard 1991⁷</i></p>
Niveau 4	<p>De aanbeveling patiënten ouder dan 40 jaar, rokers en patiënten met een beroepsanamnese voor urocarcinogenen als risicogroep te identificeren en bij initiële negatieve analyse te volgen met urineanalyse, cytologie en bloeddrukbevestigingen na 6, 12, 24 en 36 maanden is gebaseerd op consensus van een werkgroep van de American Urological Association (AUA) en niet op prospectief of retrospectief klinisch onderzoek.</p> <p><i>D Grossfeld 2001⁸⁻¹⁰</i></p>
Niveau 2	<p>Bij microscopische hematurie dient ook een nefrologische oorzaak te worden overwogen.</p> <p><i>A2 Khadra 2000⁵</i></p>

Aanbeveling

- Routinematige urologische follow-up bij patiënten met microscopische hematurie na negatieve uitgebreide analyse kan bij ontbreken van klachten achterwege worden gelaten.

Paragraaf 6.2 Follow-up bij macroscopische hematurie na negatieve analyse

Conclusies

Niveau 2	<p>Patiënten met macroscopische hematurie na negatieve analyse hebben na minimaal twee jaar een beperkt risico op het ontwikkelen van tumoren van de urinewegen.</p> <p><i>C Appleton 1986²; Sells 2001³; A2 Mishriki 2009⁴</i></p>
----------	--

<p>Niveau 2</p>	<p>Van de patiënten met macroscopische hematurie na negatieve analyse ontwikkelt 20% opnieuw een bloeding na een follow-up van 5,7-8,4 jaar. Van hen heeft 10% een urologische tumor bij herhaalde analyse.</p> <p><i>A2 Mishriki 2009⁴</i></p>
<p>Niveau 2</p>	<p>Bij macroscopische hematurie dient ook een nefrologische oorzaak te worden overwogen.</p> <p><i>A2 Khadra 2000⁵</i></p>

Aanbeveling

- Herhaalde cystoscopie en beeldvorming van de urinewegen bij patiënten met macroscopische hematurie na negatieve analyse lijken alleen noodzakelijk bij herhaalde of aanhoudende hematurie.

Hoofdstuk 7 Hematurie en antistolling

Conclusies

<p>Niveau 2</p>	<p>Bij patiënten met macroscopische hematurie die antistolling gebruiken, is er niet minder kans op het vinden van een maligniteit bij analyse.</p> <p><i>B Avidor 2000³; B Hovius 2007⁶; B Van Savage 1995⁴</i></p>
<p>Niveau 2</p>	<p>Patiënten die antistolling gebruiken en microscopische hematurie hebben, zullen op de gebruikelijke wijze moeten worden geanalyseerd.</p> <p><i>A2 Culclasure 1994⁷</i></p>

Aanbeveling

- Bij patiënten die antistolling gebruiken, wordt analyse van hematurie geadviseerd.

Hoofdstuk 8 Hematurie en trauma

Paragraaf 8.2 Nier

Aanbevelingen

- Bij verdenking op niertrauma door de aard van het trauma of van de verwondingen is beeldvorming geïndiceerd, ook als hematurie ontbreekt.
- Als de CT-scan geen nierletsel laat zien en er geen perirenaal, perivesicaal of retro-peritoneaal vocht wordt waargenomen, kan de excretiefase achterwege blijven.

Conclusies

Niveau 2	<p>Bij volwassen patiënten met microscopische hematurie zonder tekenen van shock kan na stomp niertrauma beeldvormende diagnostiek achterwege blijven.</p> <p><i>B Miller 1995⁴; Mee 1989⁵</i></p>
Niveau 3	<p>Bij volwassen patiënten met macroscopische hematurie na een stomp niertrauma is er indicatie voor beeldvorming.</p> <p><i>B Baverstock 2001³</i></p>
Niveau 3	<p>Bij volwassen patiënten met penetrerende verwondingen van thorax of abdomen waarbij een van de nieren kan zijn beschadigd, is beeldvorming geïndiceerd.</p> <p><i>C Mendez 1977⁷</i></p>
Niveau 3	<p>De sensitiviteit van echografie is te laag en significant nierletsel kan met echografie worden gemist.</p> <p><i>B Jalli 2009⁹</i></p>
Niveau 3	<p>Voor stadiëring van nierletsel bij de hemodynamisch stabiele of te stabiliseren patiënten is een CT-scan het aangewezen onderzoek.</p> <p><i>C Santucci 2000¹²</i></p>

Paragraaf 8.3 Blaas

Conclusie

Niveau 3	Het uitsluiten van een blaasruptuur met een CT-cystogram is alleen geïndiceerd bij macroscopische hematurie. <i>B Brewer 2007¹⁶</i>
----------	---

Paragraaf 8.4 Urethra

Aanbeveling

- Bij verdenking op urethraletsel is beeldvorming van de urethra voor katheterisatie geïndiceerd.

Paragraaf 8.5 Kinderen en trauma

Conclusie

Niveau 2	Bij kinderen met trauma verdient naast macroscopische hematurie, microscopische hematurie met meer dan 50 erythrocyten/gv altijd verder onderzoek, evenals de voorgeschiedenis van een deceleratietrauma. <i>B Morey 1998³⁷; A2 Santucci 2004³⁹</i>
----------	--

Hoofdstuk 9 Hematurie en sport

Aanbeveling

- Hematurie na sporten sluit geen onderliggende urologische pathologie uit en moet volgens de richtlijnen worden geëvalueerd. Indien geen urologische pathologie kan worden aangetoond, kan inspanning de hematurie wel verklaren. Geruststelling en adviezen (vochtinname, sportintensiteit, enzovoort) zijn op hun plaats.

Hoofdstuk 10 Hematurie en kinderen

Paragraaf 10.2.1 Urinescreening

Conclusies

Niveau 1	Systematische urinescreening op microscopische hematurie bij kinderen is niet nodig. <i>A2 Vehaskari 1979¹¹; Park 2005¹²</i>
Niveau 1	Bij microscopische hematurie zonder leukocyturie, proteïnurie of hypertensie zijn nefrologische of urologische aandoeningen zeldzaam. <i>A2 Vehaskari 1979¹¹; Park 2005¹²</i>

Paragraaf 10.2.2 Microscopische hematurie

Conclusies

Niveau 1	Voor het aantonen van microscopische hematurie zijn ten minste twee verschillende urinemonsters nodig met een tussenliggende periode van ten minste een week. <i>A1 Meyers 2004⁵</i>
Niveau 3	Microscopische bevestiging van een positieve urineteststrook verdient aanbeveling. <i>Zie hoofdstuk 3, addendum I en IV</i>
Niveau 3	De oorzaak van de proteïnurie dient verder onderzocht te worden. <i>Zie hoofdstuk 3 en 4, addendum I en IV</i>
Niveau 1	Indien een urineweginfectie uitgesloten is, is bij normale echografie een urologisch significante aandoening uiterst onwaarschijnlijk. <i>A2 Vehaskari 1979¹¹; Park 2005¹²</i>
Niveau 2	Hematurie met (sterk)-positieve proteïnurie en/of hypertensie verdient een verwijzing naar de kinderarts. <i>Zie hoofdstuk 4.</i>

Paragraaf 10.2.3 Macroscopische hematurie

Conclusies

Niveau 4	Anamnese is erg belangrijk voor het uitsluiten van zeldzamere oorzaken van macroscopische hematurie. <i>D Mening werkgroep</i>
Niveau 3	Microscopische bevestiging van een positieve urinescreening voor hematurie verdient aanbeveling. <i>Zie hoofdstuk 3, addendum I en IV</i>
Niveau 3	De oorzaak van de proteïnurie dient verder onderzocht te worden. <i>Zie hoofdstuk 3 en 4, addendum I en IV</i>
Niveau 3	Cystoscopie bij geïsoleerde macrosopische hematurie is overbodig indien het echografisch onderzoek normaal is. <i>B Greenfield 2007⁹</i>
Niveau 2	Hematurie met (sterk)-positieve proteïnurie en/of hypertensie verdient een verwijzing naar de kinderarts. <i>Zie hoofdstuk 4</i>
Niveau 3	Urineweginfectie is de meest voorkomende oorzaak van macroscopische hematurie. <i>C Zerin 1997¹⁶</i>

Paragraaf 10.4 Kinderen en trauma

Conclusie

Niveau 2	Bij kinderen met trauma verdient naast macroscopische hematurie, microscopische hematurie met meer dan 50 erythrocyten/gv altijd verder onderzoek, evenals de voorgeschiedenis van een deceleratietrauma. <i>B Morey 1998⁸; A2 Santucci 2004⁴⁰</i>
----------	---

Hoofdstuk 13

Lijst met afkortingen

gv/hpf	gezichtsveld/ <i>high-power field</i>
eGFR	geschatte (estimated) glomerular filtration rate
MDRD	Modifications in Diet of Renal Disease trial (Amerikaans onderzoek naar effecten van eiwitperkt dieet op beloop van chronische nierschade waarbij een formule is ontwikkeld om de nierfunctie te schatten)
DRE	<i>digital rectal examination</i>
VT	vaginaal toucher
NKR	Nederlandse kankerregistratie
EAU	European Association of Urology
AUA	American Urological Association
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
UK	urinekweek
UC	urinecytologie
ASLO	anti-streptolysinetiter
NSAID	<i>non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>
Pca	prostaatkanker
URS	ureterorenoscopie
X-RUP	retrograde ureteropyelografie
X-BOZ	buikoverzichtsfoto
US	ultrasound, echografie
CTU	CT Urografie, CT-IVP
IVU	intraveneuze urografie
uCT	unenhanced CT, blanco CT
MRU	MR-urografie
mSv	millisievert, eenheid voor effectieve stralingsdosis

Hoofdstuk 14

Literatuur per hoofdstuk/paragraaf

Hoofdstuk 1, Algemeen

1. www.cbo.nl (laatste raadpleging 12 september 2010).
2. Grosfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy-part I: definition, detection, prevalence, and ethiology. *Urology* 2001;57:599-603.
3. Grosfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy-part II: patient evaluation, cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation, and follow-up. *Urology* 2001;57:604-10.
4. Hematuria guideline. American College of Radiology, 2005.
5. Hematuria-Microscopic Hematuria. Guidelines and protocols Advisory Committee. www.BCGuidelines.ca, 2007.
6. Hematuria guideline Finnish Medical Society, 2004.
7. Kelly JD, Fawcett DP, Goldberg LC. Assessment and management of non-visible hematuria in the primary care. *BMJ* 2009;338:a3021.
8. Rodgers M, Nixon J, Hempel S, et al. Diagnostic tests and algorithms used in the investigation of haematuria: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assessm* 2006;10(18) en *BJUI* 2006;98:1154-60.

Hoofdstuk 2, Inleiding hematurie

Paragraaf 2.1

1. Eigen gegevens Hovius, 2005.
2. Messing EM, Madeb R, Young T, et al. Long term outcome of hematuria home screening for bladder cancer in men. *Cancer* 2006;107(9):2173-9.
3. Britton JP, Dowell AC, Whelan P. Dipstick hematuria and bladder cancer in men over 60: results of a community study. *BMJ* 1989;229:1010-2.
4. Britton JP, Dowell AC, Whelan P, et al. A community study of bladder cancer screening by detection of occult urinary bleeding. *J Urol* 1992;148:788-90.
5. Carei RS, Silverberg DS, Kaminsky R, et al. Routine urinalysis (dipstick) findings in mass screening of healthy adults. *Clin Chem* 1987;33(11):2106-8.
6. Mariani AJ, Mariani MC, Macchionio C, et al. The significance of adult hematuria: 1000 hematuria evaluations including a risk benefit and cost effectiveness analysis. *J Urol* 1989;141:350-5.
7. Cohen RA, Brown RS. Microscopic hematuria. *N Engl J Med* 2003;348:2330-8.
8. Grosfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy-part I: definition, detection, prevalence and ethiology. *Urology* 2001;57:599-603.
9. www.ikcnet.nl (laatste raadpleging 12 september 2010).
10. Brenner BM. Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia: Saunders, 2008.

11. Kelly JD, Fawcett DP, Goldberg LC. Assessment and management of non-visible hematuria in the primary care. *BMJ* 2009;338:a3021.
12. Zeegers MPA, Goldbohm RA, Brandt PA van den. A prospective study on active and environmental tobacco smoking and bladder cancer risk (The Netherlands). *Cancer Causes Control* 2002;13:83-90.
13. Alberg AJ, Kouzis A, Genkinger JM, et al. A prospective cohort study of bladder cancer risk in relation to active cigarette smoking and household exposure to secondhand cigarette smoke. *Am J Epidemiol* 2007;165:660-6.
14. Golka K, Wiese A, Assennato G, et al. Occupational exposure and urological cancer. *World J Urol* 2004;21:382-91.
15. Campbell's 8th edition. Messing EM, Chapter 76, p. 2735-41.

Paragraaf 2.2-2.3

1. Boman H, Hedelin H, Holmag S. The results of routine evaluation of adult patients with hematuria analysed according to referral form information with 2-year follow-up. *Scan J Urol Nephrol* 2001;35:497-501.
2. Edwards TJ, Dickinson AJ, Natale S, et al. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4020 patients at a protocol-driven hematuria clinic. *BJU Int* 2006;97:301-5.
3. Sultana SR, Goodman CM, Byrne DJ, et al. Microscopic hematuria: urological investigation using a standard protocol. *BJU* 1996;78:691-8.
4. Bard RH. The significance of asymptomatic microhematuria in women and its economic implications. A ten-year study. *Arch Intern Med* 1988;148(12):2629-32.
5. Murakami S, Igarashi T, Hara S, et al. Strategies for asymptomatic microscopic hematuria: a prospective study of 1,034 patients. *J Urol* 1990;144(1):99-101.
6. Sparwasser C, Cimniak HU, Treiber U, et al. Significance of the evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in young men. *BJU* 1994;74:723-9.
7. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, et al. A prospective analysis of 1930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol* 2000;163:524-7.
8. Lang EK, Thomas R, Davis R, et al. Multiphasic helical computerized tomography for the assessment of microscopic hematuria: a prospective study. *J Urol* 2004;171:237-43.
9. Jaffe JS, Ginsberg PC, Gill R, et al. A new diagnostic algorithm for the evaluation of microscopic hematuria. *Urology* 2001;57(5):889-94.
10. El Galley R, Abo Kamil R, Burns JR, et al. Practical use of investigations in patients with hematuria. *J Endourol* 2008;22(1):51-6.
11. Grosfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy-part I: definition, detection, prevalence and etiology. *Urology* 2001;57:599-603.
12. Hovius MC, Wieringa R, Heldeweg EA, et al. De resultaten van 5 jaar 'evaluatie hematurie' in een perifere opleidingskliniek in Nederland. *Ned Tijdschr Urol* 2007;8:217-9.
13. Mishriki SF, Grimsley SJS, Nabi G. Incidence of recurrent frank hematuria and urological cancers: prospective 6,9 years of follow-up. *J Urol* 2009;182:1294-8.
14. Jones DJ, Langstaff RJ, Holt SD, et al. The value of cystourethroscopy in the investigation of microscopic hematuria in adult males under 40 years: a prospective study of 100 patients. *BJU* 1988;62:541-5.

Hoofdstuk 3, Diagnostiek

Paragraaf 3.1-3.6, 3.8

1. Kouri T, Fogazzi GB, Gant H et al. European urinalysis guidelines. *Scand J Clin Lab Med* 2000; 60 (Suppl 231):1-96.
2. NCCLS. Urinalysis and collection, transportation and preservation of urine specimens. Approved guideline, second edition 2001;GP16-A2:1-40.
3. Immergut MA, Gilbert EC, Frensilli FJ, et al. The myth of the clean catch urine specimen. *Urology* 1981;17:339-40.
4. Lipsky BA, Inui TS, Plorde JJ, et al. Is the clean-catch midstream void procedure necessary for obtaining urine culture specimens from men? *Am J Med* 1984;76:257-62.
5. Haarst E van., et al. Nederlandse Vereniging voor Urologie. NVU-Richtlijn Urineweginfecties, 2009.
6. Snoek BE van der, Koene RA. Fixation of urinary sediment. *Lancet* 1997;350:933-4.
7. Snoek BE van der, Hoitsma AJ, Weel C van, et al. Dismorfe erythrocyten in het urinesediment bij het onderscheiden van urologische en nefrologische oorzaken van hematurie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138(14):721-6.
8. Huusen J, Koene RA, Hilbrands LB. The (fixed) urinary sediment, a simple and useful diagnostic tool in patients with haematurie. *Neth J Med.* 2004 Jan;62(1):4-9.
9. Rodgers M, Nixon J, Hempel S, et al. Diagnostic tests and algorithms used in the investigation of haematuria: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assessm* 2006;10(18):iii-iv, xi-259.
10. Rodgers MA, Hempel S, Aho T, et al. Diagnostic tests used in the investigation of adult haematuria: A systematic review. *BJU Int* 2006;98:1154-60.
11. Mariani AJ, Luangphinit S, Loo S, et al. Dipstick chemical urinalysis: an accurate cost-effective screening test. *J Urol* 1984;132:64-6.
12. Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, et al. The significance of adult hematuria: 1,000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *J Urol* 1989;141:350-5.
13. Fogazzi GB, Garigali G, Croci, MD, Verdesca S. The formed elements of the Urinary Sediment. In: *The Urinary Sediment: An Integrated View*, Chapter 2, p. 43, 3rd edition, Elsevier Srl, Milano, Italy, 2010.
14. Meyers KEC. Evaluation of hematuria in children. *Urol Clin N Am* 2004;31:559-73.
15. House AA, Cattran DC. Nephrology: 2. Evaluation of asymptomatic hematuria and proteinuria in adult primary care. *Can Med Assoc J* 2002;166:348-53.
16. Hiatt RA, Ordonez JD. Dipstick urinalysis screening, asymptomatic microhematuria, and subsequent urological cancers in a population-based sample. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:439-43.
17. Mishriki SF, Nabi G, Cohen NP. Diagnosis of urologic malignancies in patients with asymptomatic dipstick hematuria: prospective study with 13 years' follow-up. *Urology* 2008;71:13-6.
18. Cohen RA, Brown RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. *N Engl J Med* 2003;348:2330-8.
19. Hosking DH. Asymptomatic microscopic hematuria. *Can J Urol* 1995;2:87-97.
20. El Galley R, Abo-Kamil R, Burns JR, et al. Practical use of investigations in patients with hematuria. *J Endourol* 2008;22:51-6.
21. Mariani AJ, Luangphinit S, Loo S, et al. Dipstick chemical urinalysis: an accurate cost-effective screening test. *J Urol* 1984;132:64-6.
22. Hovius C, Schreuders C, Wieringa E, et al. Urine cytology is of no added value in the primary evaluation of patients with hematuria. *Eur Urol Suppl* 2008;7:136.
23. Chahal R, Gogoi NK, Sundaram SK. Is it necessary to perform urine cytology in screening patients with hematuria? *Eur Urol* 2001;39:283-6.
24. Hofland CA, Mariani AJ. Is cytology required for a hematuria evaluation? *J Urol* 2004;171(1):324-6.

25. Viswanath S, Zelhof B, Ho E, et al. Is routine urine cytology useful in the haematuria clinic? *Ann R Coll Surg Engl* 2008;90:153-5.
26. Ponsky LE, Sharma S, Pandrangi L, et al. Screening and monitoring for bladder cancer: refining the use of NMP22. *J Urol* 2001;166:75-8.
27. Budman LI, Kassouf W, Steinberg JR. Biomarkers for detection and surveillance of bladder cancer. *Can Urol Assoc J* 2008;2:212-21.
28. Schroder FH. Microscopic haematuria. *BMJ* 1994;309:70-2.
29. Connelly JE. Microscopic hematuria. In: Black ER, Bordley DR, Tape TG, et al (eds). *Diagnostic strategies for common medical problems*. 2nd ed. Philadelphia: American College of Physicians. Philadelphia, 1999, p. 518-26.
30. Stanford EJ, Mattox TF, Parsons JK, et al. Prevalence of benign microscopic hematuria among women with interstitial cystitis: implications for evaluation of genitourinary malignancy. *Urology* 2006;67:946-9.
31. Thaller TR, Wang LP. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults. *Am Fam Physician* 1999;60:1143-52.
32. Guder WG, Hofmann W. Differentiation of proteinuria and haematuria by single protein analysis in urine. *Clin Biochem* 1993;26:277-82.
33. Ivandic M, Hofmann W, Guder WG. Development and evaluation of a urine protein expert system. *Clin Chem* 1996;42:1214-22.
34. Ahmed Z, Lee J. Asymptomatic urinary abnormalities. Hematuria and proteinuria. *Med Clin North Am* 1997;81:641-52.
35. Rensma PL, Hagen EC, Bommel EFH van, et al. Landelijke Transmurale Afspraak Chronische Nierschade 2009 (NHG/NIV/Nfn richtlijn 2009). *Huisarts Wet* 2009;12:586-97.
36. Kavoussi LR, Clayman RV. Office flexible cystoscopy. *Urol Clin North Am* 1988;15:601-8.
37. Keoghane SR, Ritchie AW, Jones DJ. An audit of positive findings in flexible and rigid check cystoscopy. *J R Army Med Corps* 1999;145:143-4.
38. Yoshimura R, Wada S, Kishimoto T. Why the flexible cystoscope has not yet been widely introduced?: A questionnaire to Japanese urologists. *Int J Urol* 1999;6:549-59.
39. Reiniging en desinfectie van scopen te flexibel? Inspectie voor de Gezondheidszorg, 2000.
40. Vasanthakumar V, Bhan GL, Perera BS, et al. A study to assess the efficacy of chemoprophylaxis in the prevention of endoscopy-related bacteraemia in patients aged 60 and over. *Q J Med* 1990;75:647-53.
41. Murakami S, Igarashi T, Hara S, et al. Strategies for asymptomatic microscopic hematuria: a prospective study of 1,034 patients. *J Urol* 1990;144:99-101.
42. Bard RH. The significance of asymptomatic microhematuria in women and its economic implications. A ten-year study. *Arch Intern Med* 1988;148:2629-32.
43. Lang EK, Thomas R, Davis R, et al. Multiphasic helical computerized tomography for the assessment of microscopic hematuria: a prospective study. *J Urol* 2004;171:237-43.
44. Albani JM, Ciaschini MW, Strem SB, et al. The role of computerized tomographic urography in the initial evaluation of hematuria. *J Urol* 2007;177:644-8.
45. Turney BW, Willatt JM, Nixon D, et al. Computed tomography urography for diagnosing bladder cancer. *BJU Int* 2006;98:345-8.
46. Sadow CA, Silverman SG, O'Leary MP, et al. Bladder cancer detection with CT urography in an Academic Medical Center. *Radiology* 2008;249:195-202.
47. Lee KS, Zeikus E, DeWolf WC, Rofsky NM, Pedrosa I. MR urography versus retrograde pyelography/ureteroscopy for the exclusion of upper urinary tract malignancy *Clin Rad* 2010;65:185-92.

48. Corrie D, Thompson IM. The value of retrograde pyelography for fractionally visualized upper tracts on excretory urography in the evaluation of hematuria. *J Urol* 1987;138:554-6.
49. Armstrong PA, Pazona JF, Schaeffer AJ. Anaphylactoid reaction after retrograde pyelography despite preoperative steroid preparation. *Urology* 2005;66 (4):880e1-e2.
50. Brito AH, Mazzucchi E, Vicentini FC, et al. Management of chronic unilateral hematuria by ureterorenoscopy. *J Endourol* 2009;23:1273-6.
51. Mugija S, Ozono S, Nagata M, et al. Ureteroscopic evaluation and laser treatment of chronic unilateral hematuria. *J Urol* 2007;178:517-20.
52. Tawfik ER, Bagley DH. Ureteroscopic evaluation and treatment of chronic unilateral hematuria. *J Urol* 1998;160:700-2.
53. Patterson DE, Segura JW, Benson RC Jr, et al. Endoscopic evaluation and treatment of patients with idiopathic gross hematuria. *J Urol* 1984;132:1199-200.
54. Dooley RE, Pietrow PK. Ureteroscopy for benign hematuria. *Urol Clin North Am* 2004;31:137-43.
55. Daneshmand S, Huffman JL. Endoscopic management of renal hemangioma. *J Urol* 2002;167:488-9.
56. Nakada SY, Elashry OM, Picus D, et al. Long-term outcome of flexible ureterorenoscopy in the diagnosis and treatment of lateralizing essential hematuria. *J Urol* 1997;157:776-9.
57. Matsumoto A, Tobe T, Kamijima S, et al. The usefulness of ureterorenoscopic examination in evaluation of upper tract disease. *Int J Urol* 2006;13:509-14.
58. Gogus C, Baltaci S, Sahinli S, et al. Value of selective upper tract cytology for recognition of upper tract tumors after treatment of superficial bladder cancer. *Int J Urol* 2003;10:243-6.
59. Geavlete P, Georgescu D, Nita G, et al. Complications of 2735 retrograde semirigid ureteroscopy procedures: a single-center experience. *J Endourol* 2006;20:179-85.
60. Guy M, Newall R, Borzomato J, et al. Use of a first-line urine protein-to-kreatinine ratio strip test on random urines to rule out proteinuria in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(4):1189-93.
61. Pekelharing JM, Hooijkaas, Punt JM, Smeets LC, Souverein JHM. *Handboek Medische Laboratoriumdiagnostiek, Compendium Klinische Diagnostiek, Prelum Uitgevers, Houten* 2009.

Hoofdstuk 3.7 Radiologische diagnostiek van niet-traumatische hematurie

1. Molen AJ van der, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, et al; CT Urography Working Group of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol* 2008;18(1):4-17.
2. Laméris W, Randen A van, Es HW van, et al; OPTIMA study group. Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: diagnostic accuracy study. *BMJ* 2009;338:b2431.
3. Kellow ZS, MacInnes M, Kurzenchwyl D, et al. The role of abdominal radiography in the evaluation of the nontrauma emergency patient. *Radiology* 2008;248(3):887-93.
4. Kluner C, Hein PA, Gralla O, et al. Does ultra-low-dose CT with a radiation dose equivalent to that of KUB suffice to detect renal and ureteral calculi? *J Comput Assist Tomogr* 2006;30(1):44-50.
5. Ege G, Akman H, Kuzucu K, et al. Can computed tomography scout radiography replace plain film in the evaluation of patients with acute urinary tract colic? *Acta Radiol* 2004;45(4):469-73.
6. Chan VO, Buckley O, Persaud T, et al. Urolithiasis: how accurate are plain radiographs? *Can Assoc Radiol J* 2008;59(3):131-4.

7. Eray O, Cubuk MS, Oktay C, et al. The efficacy of urinalysis, plain films, and spiral CT in ED patients with suspected renal colic. *Am J Emerg Med* 2003;21(2):152-4.
8. Levine JA, Neitlich J, Verga M, et al. Ureteral calculi in patients with flank pain: correlation of plain radiography with unenhanced helical CT. *Radiology* 1997;204(1):27-31.
9. Pearle MS, Watamull LM, Mullican MA. Sensitivity of noncontrast helical computerized tomography and plain film radiography compared to flexible nephroscopy for detecting residual fragments after percutaneous nephrostolithotomy. *J Urol* 1999;162(1):23-6.
10. Kennish SJ, Bhatnagar P, Wah TM, et al. Is the KUB radiograph redundant for investigating acute ureteric colic in the non-contrast enhanced computed tomography era? *Clin Radiol* 2008;63(10):1131-35.
11. Datta SN, Allen GM, Evans R, et al. Urinary tract ultrasonography in the evaluation of haematuria - a report of over 1,000 cases. *Ann R Coll Surg Engl* 2002;84(3):203-5.
12. Speelman HR, Kessels AG, Bongaerts AH, et al. Haematuria: intravenous urography, ultrasound or both? *RöFo* 1996;165(6):524-28.
13. Yip SK, Peh WC, Tam PC, et al. Role of ultrasonography in screening for urological malignancies in patients presenting with painless haematuria. *Ann Acad Med Singapore* 1999;28(2):174-7.
14. Yilmaz S, Sindel T, Arslan G, et al. Renal colic: comparison of spiral CT, US and IVU in the detection of ureteral calculi. *Eur Radiol* 1998;8(2):212-7.
15. Fowler KA, Locken JA, Duchesne JH, et al. US for detecting renal calculi with nonenhanced CT as a reference standard. *Radiology* 2002;222(1):109-13.
16. Sheafor DH, Hertzberg BS, Freed KS, et al. Nonenhanced helical CT and US in the emergency evaluation of patients with renal colic: prospective comparison. *Radiology* 2000;217(3):792-7.
17. Ulasan S, Koc Z, Tokmak N. Accuracy of sonography for detecting renal stone: comparison with CT. *J Clin Ultrasound* 2007;35(5):256-61.
18. Dachille G, Erinnio M, Cardo G, et al. Detection rate of ultrasound vs CT scan in clinical staging accuracy of renal tumors pT1NxMx. *Arch Ital Urol Androl* 2005;77(3):149-50.
19. Catalano O, Nunziata A, Altei F, et al. Suspected ureteral colic: primary helical CT versus selective helical CT after unenhanced radiography and sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178(2):379-87.
20. Ripollés T, Agramunt M, Errando J, et al. Suspected ureteral colic: plain film and sonography vs unenhanced helical CT. A prospective study in 66 patients. *Eur Radiol* 2004;14(1):129-36.
21. Mitterberger M, Pinggera GM, Pallwein L, et al. Plain abdominal radiography with transabdominal native tissue harmonic imaging ultrasonography vs. unenhanced computed tomography in renal colic. *BJU Int* 2007;100(4):887-90.
22. Gray Sears CL, Ward JF, et al. Prospective comparison of computerized tomography and excretory urography in the initial evaluation of asymptomatic microhematuria. *J Urol* 2002;168(6):2457-60.
23. Tiselius HG, Alken P, Buck C, et al. EAU Guideline on Urolithiasis, European Association of Urology, 2009. www.uroweb.org/nc/professional-resources/guidelines/online
24. Worster A, Preyra I, Weaver B, et al. The accuracy of noncontrast helical computed tomography versus intravenous pyelography in the diagnosis of suspected acute urolithiasis: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002;40(3):280-6.
25. Bajaj A, Sokhi H, Rajesh A. Intravenous urography for diagnosing synchronous upper-tract tumours in patients with newly diagnosed bladder carcinoma can be restricted to patients with high-risk superficial disease. *Clin Radiol* 2007;62(9):854-7.
26. Lang EK, Thomas R, Davis R, et al. Multiphasic helical computerized tomography for the assessment of microscopic hematuria: a prospective study. *J Urol* 2004;171(1):237-43.

27. Albani JM, Ciaschini MW, Stroom SB, et al. The role of computerized tomographic urography in the initial evaluation of hematuria. *J Urol* 2007;177(2):644-8.
28. Sudakoff GS, Dunn DP, Guralnick ML, et al. Multidetector computerized tomography urography as the primary imaging modality for detecting urinary tract neoplasms in patients with asymptomatic hematuria. *J Urol* 2008;179(3):862-7; discussion 867.
29. Chlapoutakis K, Theocharopoulos N, Yarmenitis S, et al. Performance of computed tomographic urography in diagnosis of upper urinary tract urothelial carcinoma, in patients presenting with hematuria: systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2010; in press.
30. Fritz GA, Schoellnast H, Deutschmann HA, et al. Multiphasic multidetector-row CT (MDCT) in detection and staging of transitional cell carcinomas of the upper urinary tract. *Eur Radiol* 2006;16(6):1244-52.
31. Tsili AC, Efremidis SC, Kalef-Ezra J, et al. Multi-detector row CT urography on a 16-row CT scanner in the evaluation of urothelial tumors. *Eur Radiol* 2007;17(4):1046-54.
32. Lang EK, Macchia RJ, Thomas R, et al. Improved detection of renal pathologic features on multiphasic helical CT compared with IVU in patients presenting with microscopic hematuria. *Urology* 2003;61(3):528-32.
33. Wang LJ, Wong YC, Huang CC, et al. Multidetector computerized tomography urography is more accurate than excretory urography for diagnosing transitional cell carcinoma of the upper urinary tract in adults with hematuria. *J Urol* 2010;183(1):48-55.
34. Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, et al. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int* 2007;99(6):1363-70.
35. Wang LJ, Wong YC, Chuang CK, et al. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. *J Urol* 2009;181(2):524-531; discussion 531.
36. Turney BW, Willatt JM, Nixon D, et al. Computed tomography urography for diagnosing bladder cancer. *BJU Int* 2006;98(2):345-8.
37. Sadow CA, Silverman SG, O'Leary MP, et al. Bladder cancer detection with CT urography in an Academic Medical Center. *Radiology* 2008;249(1):195-202.
38. O'Connor OJ, McSweeney SE, Maher MM. Imaging of hematuria. *Radiol Clin North Am* 2008;46(1):113-32.
39. Leyendecker JR, Barnes CE, Zagoria RJ. MR urography: techniques and clinical applications. *Radiographics* 2008;28(1):23-46.
40. Silverman SG, Leyendecker JR, Amis ES Jr. What is the current role of CT urography and MR urography in the evaluation of the urinary tract? *Radiology* 2009;250(2):309-23.
41. Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: Many roads lead to Rome. *Eur Radiol* 2006;16(12):2670-86.
42. Teeuwisse W, Geleijns J, Veldkamp W. An inter-hospital comparison of patient dose based on clinical indications. *Eur Radiol* 2007;17(7):1795-805.
43. Liu W, Esler SJ, Kenny BJ, et al. Low-dose nonenhanced helical CT of renal colic: assessment of ureteric stone detection and measurement of effective dose equivalent. *Radiology* 2000;215(1):51-4.
44. Kalra MK, Singh S, Blake MA. CT of the urinary tract: turning attention to radiation dose. *Radiol Clin North Am* 2008;46(1):1-9.
45. Pekelharing JM, Hooijkaas, Punt JM, Smeets LC, Souverijn JHM. *Handboek Medische Laboratoriumdiagnostiek, Compendium Klinische Diagnostiek*, Prelum Uitgevers, Houten 2009.

Hoofdstuk 4 Hematurie en nefrogene oorzaken

1. Brenner BM. Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia: Saunders, 2008.
2. Nieuwhof C, Doorenbos C, Grave W, et al. A prospective study of the natural history of idiopathic non-proteinuric hematuria. *Kidney Int* 1996;49:222-5.
3. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, et al. A prospective analysis of 1930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol* 2000;163:524-7
4. Richtlijn behandeling en diagnostiek IgA Nefropathie (2006). www.nefro.nl (laatste raadpleging 12 september 2010).
5. Tryggvason K, Patrakka J. Thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:813-22.
6. Landelijke Transmurale Afspraak Chronische Nierschade 2009 (NHG/NIV/NfN richtlijn 2009). www.nefro.nl of *Huisarts Wet* 2009(12):586-97.
7. Rodgers M, Nixon J, Hempel S, et al. Diagnostic tests and algorithms used in the investigation of haematuria: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assessm* 2006;10(18):iii-iv, xi-259.
8. Snoek BE van der, Hoitsma AJ, Weel C van, et al. Dismorfe erythrocyten in het urinesediment bij het onderscheiden van urologische en nefrologische oorzaken van hematurie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138(14):721-6.
9. Nagahama D, Yoshiko K, Watanabe M, et al. A useful new classification of dysmorphic urinary erythrocytes. *Clin Exp Nephrol* 2005;9:304-9.
10. Köhler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia – a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991;40:115-20.
11. Zaman Z, Fogazzi GB, Garigali G, et al. Urine sediment analysis: Analytical and diagnostic performance of sediMAX[®] - A new automated microscopy image-based urine sediment analyser. *Clin Chim Acta* 2009; Oct 25. [Epub ahead of print]
12. Broek D van den, Keularts IM, Wielders JP, et al. Benefits of the iQ200 automated urine microscopy analyser in routine urinalysis. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:1635-40.
13. Shayanfar N, Tobler U, Eckardstein A von, et al. Automated urinalysis: first experiences and a comparison between the Iris iQ200 urine microscopy system, the Sysmex UF-100 flow cytometer and manual microscopic particle counting. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1251-6.
14. Scharnhorst V, Gerlag PG, Nanlohy Manuhutu ML, et al. Urine flow cytometry and detection of glomerular hematuria. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(11):1330-4.
15. Cohen RA, Brown RS. Microscopic Hematuria. *N Engl J Med* 2003;348:2230-8.
16. Kelly JD, Fawcett DP, Goldberg LC. Assessment and management of non-visible haematuria in primary care. *BMJ* 2009;338:227-338.
17. Fogazzi GB, Edefonti A, Garigali G, et al. Urine erythrocyte morphology in patients with microscopic haematuria caused by a glomerulopathy. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1093-100.
18. Nguyen GK. Urine cytology in renal glomerular disease and value of G1 cell in the diagnosis of glomerular bleeding. *Diagn Cytopathol* 2003;29:67-73.
19. Birch DF, Fairley KF, Whitworth JA, et al. Urinary erythrocyte morphology in the diagnosis of glomerular hematuria. *Clin Nephrol* 1983;20:78-84.
20. Koene RA. Unexplained haematuria. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2025-7.
21. Huusen J, Koene RA, Hilbrands LB. The (fixed) urinary sediment, a simple and useful diagnostic tool in patients with haematurie. *Neth J Med.* 2004 Jan;62(1):4-9.
22. Huussen J, Koene RA, Hilbrands LB. The (fixed) urinary sediment, a simple and useful diagnostic tool in patients with haematuria. *Neth J Med.* 2004 Jan;62(1):4-9.
23. Pekelharing JM, Hooijkaas H, Punt JM, Smeets LC, Souverijn JHM. Handboek Medische Laboratoriumdiagnostiek, Compendium Klinische Diagnostiek, Prelum Uitgevers, Houten 2009.

Hoofdstuk 5 Screening op hematurie

1. Williams & Wilkins Prevention Services Task Force. Guide to clinical preventive services: report of the U.S. Preventive Services Task Force. 2nd ed. Baltimore, 1996.
2. Messing EM, Madeb R, Young T, et al. Long term outcome of hematuria home screening for bladder cancer in men. *Cancer* 2006;107(9):2173-9.

Hoofdstuk 6 Follow-up

Paragraaf 6.1

1. Bard RH. The significance of asymptomatic microhematuria in women and its economic implications. A ten-year study. *Arch Intern Med* 1988;148:2629-32.
2. Carson CC III, Segura JW, Greene LF. Clinical importance of microhematuria. *JAMA* 1979;241:149-50.
3. Davides KC, King LM, Jacobs D. Management of microscopic hematuria: twenty-year experience with 150 cases in a community hospital. *Urology* 1986;28:453-5.
4. Greene LF, O'Shaughnessy EJ Jr, Hendricks ED. Study of five hundred patients with asymptomatic microhematuria. *J Am Med Assoc* 1956;161:610-3.
5. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, et al. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol* 2000;163:524-7.
6. Ritchie CD, Bevan EA, Collier SJ. Importance of occult haematuria found at screening. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:681-3.
7. Howard RS, Golin AL. Long-term followup of asymptomatic microhematuria. *J Urol* 1991;145:335-6.
8. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS Jr, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy - part II: patient evaluation, cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation, and follow-up. *Urology* 2001;57:604-10.
9. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy - part I: definition, detection, prevalence, and etiology. *Urology* 2001;57:599-603.
10. Grossfeld GD, Wolf JS Jr, Litwin MS, et al. Asymptomatic microscopic hematuria in adults: summary of the AUA best practice policy recommendations. *Am Fam Physician* 2001;63:1145-54.
11. Madeb R, Golijanin D, Knopf J, et al. Long term outcome of patients with a negative work-up for asymptomatic microhematuria. *Urology* 2010, in press.
12. Tryggvason K, Patrakka J. Thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:813-22.

Paragraaf 6.2

1. Edwards TJ, Dickinson AJ, Natale S, et al. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from attendance of 4200 patients at a protocol-driven hematuria clinic. *BJU Int* 2006;97:301.
2. Appleton GVN, Luthman GD, Charlton CAC. A 5 year follow up of undiagnosed hematuria. *BJU* 1986;58:526-7.
3. Sells H, Cox R. Undiagnosed macroscopic hematuria revisited: a follow-up of 146 patients. *BJU Int* 2001;88:6-8.
4. Mishriki SF, Grimsley SJS, Nabi G. Incidence of recurrent frank hematuria and urological cancers: prospective 6.9 years follow up. *J Urol* 2009;182:1294-8.
5. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, et al. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol* 2000;163:524-7.

Hoofdstuk 7 Hematurie en antistolling

1. Hurlen M, Eikvar L, Seljeflot I, et al. Occult bleeding in three different antithrombotic regimes after myocardial infarction: A WARIS-II subgroup analysis. *J Thromres* 2006;118(4):433-8.
2. Zweifler AJ, Coon WW, Willis PW. Bleeding during oral anticoagulant therapy. *Am Heart J* 1966;118-23.
3. Avidor Y, Nadu A, Matzkin H. Clinical significance of gross hematuria and its evaluation in patients receiving anti-coagulant and aspirin treatment. *Urology* 2000;55:22-4.
4. Savage JG van, Fried FA. Anti-coagulant associated hematuria: a prospective study. *J Urol* 1995;153:1594-8.
5. Schuster GA, Lewis GA. Clinical significance of hematuria in patients on anticoagulant therapy. *J Urol* 1987;137:923-5.
6. Hovius MC, Wieringa RE, Heldeweg EA, et al. Resultaten van vijf jaar evaluatie hematurie in een perifere opleidingskliniek in Nederland. *Ned Tijdschr Urol* 2007;8:216-9.
7. Culclasure TF, Bray VJ, Hasbargen JA. The significance of hematuria in the anticoagulated patient. *Arch Intern Med* 1994;154:649.

Hoofdstuk 8 Hematurie en trauma

Paragraaf 8.1-8.4

1. Pararel Ph, N'Diaye A, Laumon B, et al. The epidemiology of trauma of the genitourinary system after traffic accidents: analysis of a register of over 43000 victims. *BJUJ* 2006;97:338-41.
2. Krieger JN, Algood CB, Mason JT, et al. Urological trauma in the Pacific Northwest: etiology, distribution, management and outcome. *J Urol* 1984;132:70-3.
3. Baverstock R, Simons R, McLoughlin M. Severe blunt renal trauma: a 7 year retrospective review from a provincial trauma centre. *Can J Urol* 2001;8:1372-6.
4. Miller KS, McAninch JW. Radiographic assessment of renal trauma: our 15 year experience. *J Urol* 1995;154:352-5.
5. Mee SL, McAninch JW, Robinson AL, et al. Radiographic assessment of renal trauma: a 10 year prospective study of patient selection. *J Urol* 1989;141:1095-8.
6. Schidlin F, Farshad M, Bidaut L, et al. Biomechanical analysis and clinical treatment of blunt renal treatment. *Swiss Surg* 1998;5:237-43.
7. Mendez R. Renal trauma. *J Urol* 1977;188:698-703.
8. McGahan JP, Richards JR, Jones CD, et al. Use of ultrasound in the patient with acute renal trauma. *J Ultrasound Med* 1999;18:207-13.
9. Jalli R, Kamalzadeh N, Lofti M, et al. Accuracy of sonography in detection of renal injuries caused by blunt abdominal trauma: a prospective study. *Ulus Trauma Acil Cerrahi Derg* 2009;15:23-7.
10. Bretan PN Jr, McAninch JW, Federle MP, et al. Computerized tomographic staging of renal trauma: 85 consecutive cases. *J Urol* 1986;136:561-5.
11. Carlin BI, Resnick MI. Indications and techniques for urologic evaluation of the trauma patient with suspected urologic injury. *Semin Urol* 1995;13:9-24.
12. Santucci RA, McAninch JW. Diagnosis and management of renal trauma: past, present and future. *J Am Coll Surg* 2000;191:443-51.
13. Morey AF, McAninch JW, Tiller BK, et al. Single shot intraoperative excretory urography for immediate evaluation of renal trauma. *J Urol* 1999;161:1088-92.
14. Cass AS. The multiple injured patient with bladder trauma. *J Trauma* 1984;24:731-4.

15. Carroll PR, McAninch JW. Major bladder trauma: mechanisms of injury and unified method of diagnosis and repair. *J Urol* 1984;132:254-7.
16. Brewer ME, Wilmoth RJ, Enderson BL, et al. Prospective comparison of microscopic and gross hematuria as predictors of bladder injury in blunt trauma. *Urology* 2007;69:1086-9.
17. Quagliano PV, Delair SM, Malhotta AK. Diagnosis of blunt bladder injury: a prospective comparative study of CT cystography and conventional retrograde cystography. *J Trauma* 2006;61:410-22.
18. Glass RE, Flynn JT, King JB. Urethral injury and fractured pelvis. *Br J Urol* 1978;50:578-82.

Paragraaf 8.5

Zie hoofdstuk 10.

Hoofdstuk 9 Hematurie en sport

1. Hoover DL, Cromie WJ. Theory and management of exercise-related management. *Physician Sports Med* 1984;9:91-5.
2. Gardner KD. Athletic pseudonephritis alteration of urine sediment by athletic competition. *JAMA* 1956;161:1613-7.
3. Kleinman AH. Hematuria in boxers. *JAMA* 1958;23:1633-40.
4. Siegel AJ, Hennekens CH, Solomon HS, et al. Exercise related hematuria: findings in a group of marathonrunners. *J Osteopath Sport Med* 1979;24:391-2.
5. Jones GR, Newhouse I. Sport-related hematuria: a review. *Clin J Sport Med* 1997;7(2):119-25.
6. Ries RW. Athletic hematuria and related phenomena. *J Sports Med* 1979;19:381-7.
7. Blacklock NJ. Bladder trauma in the long distance runner: "10,000 meters hematuria." *Br J Urol* 1977;49:129-32.
8. Baum N. Hematuria from bicycling or running? *Postgrad Med* 2003;114(2):62.
9. Falsetti ER, Burke ER, Field RD, et al. Hematological variations after endurance running with hard and soft-soled running shoes. *Physician Sportsmed* 1983;11:118-27.
10. Milne CJ. Rhabdomyolysis, myoglobinuria and exercise. *Int J Sports Med* 1988;6:93-106.
11. Strasinger SK. *Urinalysis and body fluids*. 2nd ed. Philadelphia: FA Davis, 1989.
12. Clement DB, Sawchuck LL. Iron status and sport performance. *Sports Med* 1984;1:64-65.
13. Sjodin B, Westing YH, Apple FS. Biochemical mechanics for oxygen free radical formation during exercise. *Sports Med* 1990;10:236-54.
14. Shiraki K, Yoshimura H, Yamada T. Anemia during physical training and physical performance. In: 20th world conference in sports medicine proceedings, Melbourne, Australia. 1974:410-15.
15. Abarbanel J, Benet AE, Lask D, et al. Sports hematuria. *J Urol* 1990;143:887-90.
16. Castenfors J. Renal function during prolonged exercise. *Ann NY Acad Sci* 1977;301:151-9.
17. Helzer M, Latin RW, Mellion MB, et al. The effect of exercise intensity and hydration on athletic pseudonephritis. *J Med Phys Fitness* 1988;28:324-9.
18. McInnis MD, Newhouse IJ, Duvillard SP von, et al. The effect of exercise intensity on hematuria in healthy male runners. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1998;79(1):99-105.

Hoofdstuk 10 Hematurie en kinderen

1. Moore GP, Robinson M. Do urine dipsticks reliably predict microhematuria? The bloody truth! *Ann Emerg Med* 1988;17(3):257-60.
2. Dodge WF, West EF, Smith EH, et al. Proteinuria and hematuria in school children: epidemiology and early natural history. *J Pediatr* 1976;88(2):327-47.
3. Fassett RG, Horgan BA, Mathew TH. Detection of glomerular bleeding by phase-contrast microscopy. *Lancet* 1982;1(8287):1432-4.
4. Dodge WF. Cost effectiveness of renal disease screening. *Am J Dis Child* 1977;131(11):1274-82.
5. Meyers KE. Evaluation of hematuria in children. *Urol Clin North Am* 2004;31(3):559-73, x.
6. Murakami M, Yamamoto H, Ueda Y, et al. Urinary screening of elementary and junior high-school children over a 13-year period in Tokyo. *Pediatr Nephrol* 1991;5(1):50-3.
7. Feld LG, Meyers KE, Kaplan BS, et al. Limited evaluation of microscopic hematuria in pediatrics. *Pediatrics* 1998;102(4):E42.
8. Ingelfinger JR, Davis AE, Grupe WE. Frequency and etiology of gross hematuria in a general pediatric setting. *Pediatrics* 1977;59(4):557-61.
9. Greenfield SP, Williot P, Kaplan D. Gross hematuria in children: a ten-year review. *Urology* 2007;69(1):166-9.
10. Kaplan RE, Springate JE, Feld LG. Screening dipstick urinalysis: a time to change. *Pediatrics* 1997;100(6):919-21.
11. Vehaskari VM, Rapola J, Koskimies O, et al. Microscopic hematuria in school children: epidemiology and clinicopathologic evaluation. *J Pediatr* 1979;95(5 Pt 1):676-84.
12. Park YH, Choi JY, Chung HS, et al. Hematuria and proteinuria in a mass school urine screening test. *Pediatr Nephrol* 2005;20(8):1126-30.
13. Quigley R. Evaluation of hematuria and proteinuria: how should a pediatrician proceed? *Curr Opin Pediatr* 2008;20(2):140-4.
14. Halachmi S, Kakiashvili D, Meretyk S. A review on hematuria in children. *Scientific World Journal* 2006;6:311-7.
15. Meglic A, Cavic M, Hren-Vencelj H, et al. Chlamydial infection of the urinary tract in children and adolescents with hematuria. *Pediatr Nephrol* 2000;15(1-2):132-3.
16. Zerlin JM. Uroradiologic emergencies in infants and children. *Radiol Clin North Am* 1997;35(4):897-919.
17. Stapleton FB, Roy S III, Noe HN, et al. Hypercalciuria in children with hematuria. *N Engl J Med* 1984;310(21):1345-8.
18. Schwartz G, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *Am J Soc Nephrol* 2009;20:629-37.
19. Patel HP, Bissler JJ. Hematuria in children. *Pediatr Clin North Am* 2001;48(6):1519-37.
20. Jones GR, Newhouse I. Sport-related hematuria: a review. *Clin J Sport Med* 1997;7(2):119-25.
21. Kohler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia -- characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991;40(1):115-20.
22. Dennerly MP, Rushton HG, Belman AB. Sonography for the detection and follow-up of primary nonsarcomatous bladder tumors in children. *Urology* 2002;59(1):119-21.
23. Strouse PJ, Bates DG, Bloom DA, et al. Non-contrast thin-section helical CT of urinary tract calculi in children. *Pediatr Radiol* 2002;32(5):326-32.
24. Muraoka N, Sakai T, Kimura H, et al. Rare causes of hematuria associated with various vascular diseases involving the upper urinary tract. *Radiographics* 2008;28(3):855-67.
25. Lall A, Webb NJ, Dickson A. Episodic painless hematuria of unusual etiology - a case report and review of literature. *J Pediatr Surg* 2007;42(8):1460-2.
26. Suzuki K, Tsugawa K, Oki E, et al. Vesical varices and telangiectasias in a patient with ataxia telangiectasia. *Pediatr Nephrol* 2008;23(6):1005-8.

27. Mahan JD, Turman MA, Mentser MI. Evaluation of hematuria, proteinuria, and hypertension in adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1997;44(6):1573-89.
28. Walker BR, Ellison ED, Snow BW, et al. The natural history of idiopathic urethrorrhagia in boys. *J Urol* 2001;166(1):231-2.
29. Spetie DN, Nadasdy T, Nadasdy G, et al. Proposed pathogenesis of idiopathic loin pain-hematuria syndrome. *Am J Kidney Dis* 2006;47(3):419-27.
30. Feldman KW, Feldman MD, Grady R, et al. Renal and urologic manifestations of pediatric condition falsification/Munchausen by proxy. *Pediatr Nephrol* 2007;22(6):849-56.
31. Gordon C, Stapleton FB. Hematuria in adolescents. *Adolesc Med Clin* 2005;16(1):229-39.
32. Fine SW, Humphrey PA, Dehner LP, et al. Urothelial neoplasms in patients 20 years or younger: a clinicopathological analysis using the World Health Organization 2004 bladder consensus classification. *J Urol* 2005;174(5):1976-80.
33. Kersun LS, Wimmer RS, Hoot AC, et al. Secondary malignant neoplasms of the bladder after cyclophosphamide treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42(3):289-91.
34. Mateos BJ, Santamaria Ossorio JI, et al. [Transitional-cell bladder tumor in childhood]. *Cir Pediatr* 1999;12(4):168-70.
35. Patel R, Tery T, Ninan GK. Transitional cell carcinoma of the bladder in first decade of life. *Pediatr Surg Int* 2008;24(11):1265-8.
36. Benz MR, Stehr M, Kammer B, et al. Foreign body in the bladder mimicking nephritis. *Pediatr Nephrol* 2007;22(3):467-70.
37. Ahn JH, Morey AF, McAninch JW. Workup and management of traumatic hematuria. *Emerg Med Clin North Am* 1998;16(1):145-64.
38. Morey AF, Bruce JE, McAninch JW. Efficacy of radiographic imaging in pediatric blunt renal trauma. *J Urol* 1996;156(6):2014-8.
39. Perez-Brayfield MR, Gatti JM, Smith EA, et al. Blunt traumatic hematuria in children. Is a simplified algorithm justified? *J Urol* 2002;167(6):2543-6.
40. Santucci RA, Langenburg SE, Zachareas MJ. Traumatic hematuria in children can be evaluated as in adults. *J Urol* 2004;171(2 Pt 1):822-5.
41. Jankowski JT, Spirnak JP. Current recommendations for imaging in the management of urologic traumas. *Urol Clin North Am* 2006;33(3):365-76.

