

1
2
3
4
5
6
7
8

9

10

11

12

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

Bijlagen bij Concept Richtlijn Eenduidige en accurate laboratoriumdiagnostiek bij hematurie

1	Inhoudsopgave	
2		
3	Bijlagen bij Module 1 Indicatie en patiëntengroep	3
4	Bijlagen bij Module 2 Laboratoriumonderzoek	5
5	Bijlagen bij Module 3 Kwaliteitsborging	39
6	Bijlage: Exclusietabel	42
7	Bijlage: Zoekverantwoording	43
8	Bijlage: Verslag Schriftelijke knelpuntenanalyse	45
9		
10		

Bijlagen bij Module 1 Indicatie en patiëntengroep

Kennislacunes

Er zijn geen kennislacunes geformuleerd bij deze uitgangsvraag.

Indicatoren

Er zijn geen indicatoren ontwikkeld bij deze module.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Voer morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in de urine uit bij patiënten met hematurie om onderscheid te kunnen maken tussen glomerulaire en niet-glomerulaire oorzaken van de hematurie.	<1 jaar	Geen	Disseminatie van de richtlijn. Behandelaars dienen kennis te nemen van de aanbevelingen	Gebrek aan kennis van de richtlijn	Disseminatie van richtlijn O.a. publicatie op richtlijnendatabase en NVKC website	NIV NVKC NVU	

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

1 **Evidencetabellen**

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

4

5 **Exclusietabel**

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

8

9 **Zoekverantwoording**

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

12

13

Bijlagen bij Module 2 Laboratoriumonderzoek

Kennislacunes

- Welke urineportie is het meest geschikt voor de morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in urine?
- Welke fixatieven en preservatieven zijn geschikt voor het (langdurig) bewaren van urinemonsters voor morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in de urine?
- Wat is de invloed van vacuümbuizen op de morfologie van dysmorphe erythrocyten en erythrocytencilinders in urine?
- Wat is de invloed van een hogere centrifugatiesnelheid dan beschreven in de huidige richtlijnen op erythrocyten en erythrocytencilinders?
- Welk type buis is het meest geschikt voor de morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in urine?
- Wat is de beste afkapwaarde voor het percentage dysmorphe erythrocyten in de diagnostiek naar de oorsprong van hematurie?
- Is fasecontrast- of lichtmicroscopie meer geschikt voor de morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in de urine?
- Wat is de optimale voorbereiding voor een microscopisch preparaat voor de morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in de urine?

Indicatoren

Er zijn geen indicatoren ontwikkeld bij deze module.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie : < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Optimaal urinemonster							
Verzamel liefst middenstroom urine, bij voorkeur eerste of tweede ochtendurine, voor de morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders bij hematurie.	<1 jaar	Geen	Disseminatie van de richtlijn. Uitvoerders en aanvragers dienen kennis te nemen van de aanbevelingen	Gebrek aan kennis van de richtlijn	Disseminatie van richtlijn O.a. publicatie op richtlijnen database en NVKC website	NVVC	
Instrueer de patiënt hoe middenstroom urine verzameld dient te worden (zie Bijlage)	<1 jaar	Geen	Disseminatie van de richtlijn. Uitvoerders en aanvragers dienen kennis te	Gebrek aan kennis van de richtlijn	Disseminatie van richtlijn O.a. publicatie op richtlijnen database en	NFN, NHG, NIV, NVK, NVKC, NVU	

Patiëntinstructie).			nemen van de aanbevelingen		NVVC website		
Bewaarcondities							
Instrueer de patiënt dat een urinemonster zo snel mogelijk na verzamelen bij het laboratorium moet worden ingeleverd (zie Bijlage Patiëntinstructie).	<1 jaar	Geen	Disseminatie van de richtlijn. Uitvoerders dienen kennis te nemen van de aanbevelingen	Gebrek aan kennis van de richtlijn	Disseminatie van richtlijn O.a. publicatie op richtlijnen database en NVVC website	NFN, NHG, NIV, NVK, NVKC, NVU	
Beoordeel erythrocytenmorfologie en aanwezigheid van erythrocytencilinders bij voorkeur binnen 4 uur na urineverzameling, ongeacht de bewaartemperatuur.	<1 jaar	Geen	Disseminatie van de richtlijn. Uitvoerders dienen kennis te nemen van de aanbevelingen	Gebrek aan kennis van de richtlijn	Disseminatie van richtlijn O.a. publicatie op richtlijnen database en NVVC website	NVVC	
Indien analyse niet mogelijk is binnen 4 uur, fixeër urine voor microscopische beoordeling zo snel mogelijk na verzameling, bij voorkeur met op formaldehyde gebaseerd fixatief.	<1 jaar	Geen	Disseminatie van de richtlijn. Uitvoerders dienen kennis te nemen van de aanbevelingen	Gebrek aan kennis van de richtlijn	Disseminatie van richtlijn O.a. publicatie op richtlijnen database en NVVC website	NVVC	
Vorbewerking van urinemonsters							
Voorafgaand aan manuele microscopie: • streef naar een uitgangsvolume van 8-15 mL urine. • centrifugeer urine 5 min bij 400-500 × g.	<1 jaar	Geen	Disseminatie van de richtlijn. Uitvoerders dienen kennis te nemen van de aanbevelingen	Gebrek aan kennis van de richtlijn	Disseminatie van richtlijn O.a. publicatie op richtlijnen database en NVVC website	NVVC	
Optimale analysetechniek							
Maak gebruik van manuele microscopie voor de	<1 jaar	Geen	Disseminatie van de richtlijn. Uitvoerders	Gebrek aan kennis van de richtlijn	Disseminatie van richtlijn	NVVC	

morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in de urine.			dienen kennis te nemen van de aanbevelingen		O.a. publicatie op richtlijnendatabase en NVKC website		
Optimale preparaat							
• Gebruik bij voorkeur een zo ruim mogelijk volume voor het preparaat. • Gebruik een dekglasje dat past bij het opgebrachte volume. • Concentreer of verdun het sediment dusdanig dat er een optimale celdichtheid ontstaat om de morfologie goed te kunnen beoordelen. • Beoordeel meerdere gezichtsvelden, zodat het totale preparaat in acht wordt genomen. • Ga voor het vinden van erythrocyten en cilinders vooral de randen van het preparaat langs.	<1 jaar	Geen	Disseminatie van de richtlijn. Uitvoerders dienen kennis te nemen van de aanbevelingen	Gebrek aan kennis van de richtlijn	Disseminatie van richtlijn O.a. publicatie op richtlijnendatabase en NVKC website	NVKC	
Categorisatie van morfologische afwijkingen							
Categoriseer de erythrocyten in drie groepen: isomorf, dysmorf en acanthocyt.	<1 jaar	Geen	Disseminatie van de richtlijn. Uitvoerders dienen kennis te nemen van de aanbevelingen	Gebrek aan kennis van de richtlijn	Disseminatie van richtlijn O.a. publicatie op richtlijnendatabase en NVKC website	NVKC	

- 1 ¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het
- 2 ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het
- 3 land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende

1 faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige
2 taakherschikking, et cetera.

3 ² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de
4 implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie,
5 publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen
6 van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

7 ³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn
8 van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost
9 moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder
10 verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het
11 systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

12

Evidencetabellen

Research question: Met welke techniek kunnen erythrocytenmorfologie en (cel)cilinders het beste beoordeeld worden?

P: Urinemonsters van patiënten met hematurie;

I: Fasecontrastmicroscopie, automatische urinesediment analyzers;

C: Lichtmicroscopie;

R: Nierbiopsie, klinische diagnose;

O: Diagnostische accuratesse, gemak van beoordeling.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Abolfathi, 2007	Type of study ¹ : Case-control Setting and country: Biochemistry department, Imam Khomeini Hospital, Tabriz University of Medical sciences, Iran	Inclusion criteria: not reported ("The study included 169 patients referred to nephrology and urology wards of Imam Khomeini hospital since October 2001 to September 2003 with the complaint of hematuria") Exclusion criteria: specimens with pH more than 8 and	Describe index test: light microscopy, phase contrast microscopy Cut-off point(s): ≥20 % dysmorphic RBCs ≥25 % dysmorphic RBCs Comparator test ² : Cut-off point(s):	Describe reference test ³ : Conventional evaluation (intravenous pyelography (IVP), ultrasonography, cystoscopy, or renal biopsy) Cut-off point(s): Established glomerular aetiology of hematuria	Time between the index test and reference test: Not specified For how many participants were no complete outcome data available? N (%) 0% Reasons for incomplete outcome data described? N/A	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available) ⁴ : Outcome: correct diagnosis of glomerular hematuria ≥20 % dysmorphic RBCs Light microscopy sensitivity 75/89=84% specificity 75/80=94% Phase contrast microscopy sensitivity 86/89=97% specificity 78/80=98%	Not clear how patients were selected for this study; therefore probably inflated results. Figure 3 unreadable Numbers on sensitivity and specificity for ≥25 % dysmorphic RBCs are incomplete.

¹ In geval van een case-control design moeten de patiëntkarakteristieken per groep (cases en controls) worden uitgewerkt. NB; case control studies zullen de accuratesse overschatten (Lijmer et al., 1999)

² Comparator test is vergelijkbaar met de C uit de PICO van een interventievraag. Er kunnen ook meerdere tests worden vergeleken. Voeg die toe als comparator test 2 etc. Let op: de comparator test kan nooit de referentiestandaard zijn.

³ De referentiestandaard is de test waarmee definitief wordt aangetoond of iemand al dan niet ziek is. Idealiter is de referentiestandaard de Gouden standaard (100% sensitief en 100% specifiek). Let op! dit is niet de "comparison test/index 2".

⁴ Beschrijf de statistische parameters voor de vergelijking van de indextest(en) met de referentietest, en voor de vergelijking tussen de indextesten onderling (als er twee of meer indextesten worden vergeleken).

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	Funding and conflicts of interest: Not specified	less than 5 and specific gravity less than 1010 were excluded; patients with abnormal morphology of red blood cells in peripheral blood and MCV less than 75 fl or end stage renal failure were excluded N=169 Cases: glomerular haematuria N= 89 (53%) Mean age $\pm$ SD: 35 $\pm$ 17 Controls: non-glomerular hematuria N= 80 (47%) Mean age $\pm$ SD: 46 $\pm$ 20 years Sex: not reported				<u>≥ 25 % dysmorphic RBCs</u> Light microscopy Sensitivity 90% Specificity 96% Others unclear A correlation coefficient of 0.93 was obtained when phase contrast microscopy and light microscopy were compared.	
Barros Silva, 2010	Type of study: Comparative double-blind cohort study	Inclusion criteria: Patients with haematuria (>10	Describe index test: Phase-contrast microscopy (PCM)	Describe reference test: Clinical diagnosis (final diagnosis on the basis of	Time between the index test and reference test: max 9 months	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):	Number of observers not specified.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	Setting and country: Department of pathology, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto University Hospital, Brazil Funding and conflicts of interest: Not specified	erythrocytes/high-power field) Exclusion criteria: Not specified N=55 Prevalence: 51% Mean age $\pm$ SD: Group I (non-glomerular): median 42.4y (16-79) Group II (glomerular): median 41.3y (15-66) Sex: % M / % F Group I: 50%/50% Group II: 79%/21%	Cut-off point(s): 30% (determined in this study) Comparator test: Light microscopy Cut-off point(s): 40% (determined in this study)	laboratorial, histological and radiological findings) Cut-off point(s): Established glomerular aetiology of hematuria	For how many participants were no complete outcome data available? N (%) 29% (16 cases) Reasons for incomplete outcome data described? No confirmation with reference test by the end of data collection (9 months)	The sensitivity and specificity of the method were calculated by comparing the clinical-diagnosis with the result obtained by the morphological study of urinary erythrocytes. PCM Sensitivity 95% Specificity 100% LM Sensitivity 90% Specificity 100% Area under curve (AUC) PCM: 0.99 LMLC 0.96 The difference was not significant (P = 0.287) The CV were very similar between PCM (35.0%) and LM (35.3%) in the glomerular haematuria group. In the non-glomerular haematuria group, the CV showed smaller agreement between PCM (60.5%) and LMLC (97.95%).	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Kim, 2019	Type of study⁴: Prospective case-control Setting and country: Departments of Laboratory Medicine, Internal Medicine, and Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea Funding and conflicts of interest: No potential conflicts of	Inclusion criteria: Patients with urine samples showing five or more RBCs per high-power field (HPF) on light microscopy. Glomerulonephritis (GN) group: patients with pathologically confirmed GN by biopsy or overt proteinuria (>3,000 mg/day on 24-hour urine collection) Non-GN (NGN) group: patients with microscopic hematuria from other urological abnormalities, such as kidney	Describe index test: Phase contrast microscopy Cut-off point(s): >6.7/10/75% dysmorphic RBC (determined in this study) Comparator test⁵: Automated analysis (UF-1000i; flow cytometry; RBC size) Cut-off point(s): >14.6/40.5/72.0% small RBC (determined in this study)	Describe reference test⁶: Previously established diagnosis Cut-off point(s): Established glomerulonephritis	Time between the index test and reference test: Not specified For how many participants were no complete outcome data available? N (%) 0% Reasons for incomplete outcome data described? N/A	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available)⁴: Outcome: correct diagnosis of glomerular hematuria <u>Phase-contrast microscopy</u> Cut-off >6.7% (preferred) Sens: 74.5 (59.7–86.1) Spec: 73.2 (59.7–84.2) Cut-off >10% Sens: 59.6 (44.3–73.6) Spec: 82.1 (69.6–91.1) Cut-off >75% Sens: 12.8 (4.8–25.7) Spec: 98.2 (90.4–100.0) <u>Automated analysis</u> Cut-off >14.6% Sens: 83.0 (69.2–92.4) Spec: 60.7 (46.8–73.5) Cut-off >40.5% (preferred)	

⁴ In geval van een case-control design moeten de patiëntkarakteristieken per groep (cases en controls) worden uitgewerkt. NB; case control studies zullen de accuratesse overschatten (Lijmer et al., 1999)

⁵ Comparator test is vergelijkbaar met de C uit de PICO van een interventievraag. Er kunnen ook meerdere tests worden vergeleken. Voeg die toe als comparator test 2 etc. Let op: de comparator test kan nooit de referentiestandaard zijn.

⁶ De referentiestandaard is de test waarmee definitief wordt aangetoond of iemand al dan niet ziek is. Idealiter is de referentiestandaard de Gouden standaard (100% sensitief en 100% specifiek). Let op! dit is niet de “comparison test/index 2”.

⁴ Beschrijf de statistische parameters voor de vergelijking van de indextest(en) met de referentietest, en voor de vergelijking tussen de indextesten onderling (als er twee of meer indextesten worden vergeleken).

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	interest reported.	laceration and urolithiasis, etc. Exclusion criteria: patients with bacteriuria, urinary tract infection, or cystitis N=103 Cases: GN group: N= 47 (46%) Mean age $\pm$ SD: 54.1 $\pm$ 17.8 years Sex: 21:26 (M:F) Controls: NGN group N= 56 (54%) Mean age $\pm$ SD: 63.6 $\pm$ 15.9 years Sex: 21:26 (24:32)				Sens: 70.2 (55.1–82.7) Spec: 76.8 (63.6–87.0) <i>Cut-off >72.0%</i> Sens: 23.4 (12.3–38.0) Spec: 92.9 (82.7–98.0)	
Martinez, 2014	Type of study: Case-control (blind) Setting and country: Single center; Divisions of Nephrology and Clinical	Inclusion criteria: Patients with known source of hematuria (nephrological confirmation by renal biopsy or urological confirmation by imaging) were	Describe index test: Conventional optical microscopy Cut-off point(s): $\geq 22\%$ total dysmorphic erythrocytes $\geq 17\%$ doughnut cells $\geq 6\%$ acanthocytes	Describe reference test: Renal biopsy to diagnose glomerulonephritis and radiological evidence to diagnose nonglomerular disease Cut-off point(s):	Time between the index test and reference test: Not specified For how many participants were no complete outcome data available? N (%) 0%	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Outcome: correct diagnosis of glomerular hematuria <u>Derivation group</u> <u>Conventional optical microscopy</u>	Limitations: -Samples were evaluated by a single observer -Patients with non-glomerular hematuria only suffered from renal stones

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	Pathology; and Department Biostatistics. University Medical School Botucatu, Brazil Funding and conflicts of interest: Funded by FAPESP (The São Paulo Research Foundation; no. 2010/11591-1 and 2010/14686-3); no competing interests	included in the study. Exclusion criteria: Glomerulonephritis in patients with kidney stones or urolithiasis in patients with glomerulopathies; urine samples from menstruating patients; urinary tract infection; renal trauma; frozen or preserved urine samples; urine samples with a great amount of epithelial cells that hamper the visualization of hematuria, and density < 1.007 N= 131 Cases: glomerulopathies, N=66 (50%) Derivation group N=39; mean age: 43.0±16.3; sex: 46% M / 54% F;	Comparator test: Phase-contrast microscopy Cut-off point(s): ≥41% total dysmorphic erythrocytes ≥27% doughnut cells ≥7% acanthocytes	Established glomerular aetiology of hematuria	Reasons for incomplete outcome data described? N/A	Total dysmorphism: Sens 90%/Spec 88% 95% CI: 0.866-0.998; p<0.001 Doughnut cells: Sens 90%/Spec 85% 95% CI: 0.849-0.984; p<0.001 Acanthocytes: Sens 85%/Spec 82% 95% CI: 0.762-0.948; p<0.001 <u>Phase-contrast microscopy</u> Total dysmorphism: Sens 82%/Spec 82% 95% CI: 0.777-0.954; p<0.001 Doughnut cells: Sens 74%/Spec 74% 95% CI: 0.655-0.884; p<0.001 Acanthocytes: Sens 92%/Spec 85% 95% CI: 0.858-0.988; p<0.001 <u>Validation group</u> <u>Conventional optical microscopy</u> Total dysmorphism: Sens 78%/Spec 84% 95% CI: 0.857-0.995; p<0.001	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		RBCs per field 13 (8-22) Validation group N=27; mean age: 37±13.6; sex: 26% M / 74% F; RBCs per field 13 (8-22) Controls: nephrolithiasis, N=65 (50%) Derivation group N=34; mean age: 43.5±14.6, sex: 38% M / 62% F; RBCs per field 13 (8-13) Validation group N=31; mean age: 46.3±12.2; sex: 29% M / 71% F; RBCs per field 8 (8-13)				Doughnut cells: Sens 70%/Spec 87% 95% CI: 0.797-0.967; p<0.001 Acanthocytes: Sens 85%/Spec 84% 95% CI: 0.800-0.991; p<0.001 <u>Phase-contrast microscopy</u> Total dysmorphism: Sens 78%/Spec 93% 95% CI: 0.870-1.000; p<0.001 Doughnut cells: Sens 70%/Spec 84% 95% CI: 0.778-0.963; p<0.001 Acanthocytes: Sens 96%/Spec 87% 95% CI: 0.870-1.021; p<0.001	
Ohsaki, 2013	Type of study: Cohort Setting and country: Single center; Kochi Red Cross Hospital, Kochi, Japan	Inclusion criteria: Urine samples from 52 patients with hematuria were selected between December 2010 and May 2011. These 52 cases were selected because of either	Describe index test: Bright-field microscopy Cut-off point(s): ≥20% total dysmorphic erythrocytes >80% uniform erythrocytes >1% doughnut/target cells >1% acanthocytes	Describe reference test: Histological diagnosis (N=26), others not specified Cut-off point(s): Established glomerular aetiology of hematuria	Time between the index test and reference test: Not specified For how many participants were no complete outcome data available? N (%) 0%	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Outcome: correct diagnosis of glomerular hematuria <u>Bright-field microscopy</u> Total dysmorphism: Sens 100% Spec 100%	High risk of selection bias Reference test not described

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	Funding and conflicts of interest: No funding specified. The authors have no connection with any companies or products mentioned in this article	typical dysmorphic or isomorphic erythrocytes in the urine sediment examinations. Exclusion criteria: None specified N=52 Cases: Glomerular disease, N=32 (62%) Controls: Lower urinary tract disease, N=20 (38%) No mean age/sex specified	Comparator test: Cut-off point(s):		Reasons for incomplete outcome data described? N/A	Doughnut/target cells: Sens 100% Spec 100% Acanthocytes: Sens 87.5% Spec 100%	
Scharnhorst, 2006	Type of study: Cohort Setting and country: Single center, departments of Clinical chemistry, Internal Medicine and	Inclusion criteria: Patients for whom extensive urinalysis was requested by a physician to determine the origin of hematuria Exclusion criteria: When insufficient data were	Describe index test: Microscopic sediment analysis (phase-contrast microscopy) Cut-off point(s): ≥1 erythrocyte- or cell-containing casts: glomerular bleeding Absence of cellular casts in combination with <30%	Describe reference test: Clinical diagnosis Cut-off point(s): A renal biopsy was performed in nine patients (nine samples). Without a renal biopsy, the repeated presence of cellular casts	Time between the index test and reference test: Not specified For how many participants were no complete outcome data available? N=45 (26%; 45/174) Reasons for incomplete outcome data described?	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Outcome: correct diagnosis of glomerular hematuria <u>Phase-contrast microscopy</u> Sensitivity: 0.99 (95% CI: 0.93-1.00) 81/100=81%	Number of patients not clear (only samples) Unclear how sens/spec were calculated (Table 2)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	Urology, Máxima Medical Center, The Netherlands Funding and conflicts of interest: Not specified	available, the diagnosis remained uncertain and the patients were excluded from the study. In addition, patients with more than one source of bleeding were excluded. N=92 (136 samples) Prevalence: 92 patients with hematuria (≥ 20 RBCs/μl) 136 samples: 100 samples from patients with glomerular, 36 from patients with nonglomerular hematuria (number of pt not specified) Mean age $\pm$ SD: 53 (range 0-88 years) Sex: 53% M / 47% F	dysmorphic erythrocytes: non-glomerular bleeding Absence of cellular casts in combination with $>30\%$ dysmorphic erythrocytes: inconclusive Comparator test: Flow cytometric analysis using UF-100 Cut-off point(s): RBC size: 'microcytic' flag ($\leq 70\%$ of non-lysed RBCs below channel 81) corresponds to glomerular bleeding; 'normocytic' (70% of all RBC have a volume greater than channel 99 and 60% of those RBCs are found within 50 channels or fewer) corresponds to non-glomerular hematuria	(erythrocytes, leukocytes or renal tubular cells) in urine alone or in combination with more than 50% dysmorphic erythrocytes, and the presence of hypertension, proteinuria and/or renal insufficiency (serum creatinine >150 mmol/L) were the criteria for clinical diagnosis.	-A clear clinical diagnosis could not be made (N=38; 47 samples) -Patients had evidence of concomitant glomerular and non-glomerular bleeding (N=7; 8 samples)	Specificity: 0.93 (95% CI: 0.66-1.00) 13/36=36% <u>UF-100</u> Sensitivity: 0.99 (95% CI: 0.93-1.00) 73/100=73% Specificity: 0.42 (95% CI: 0.22-0.63) 10/36=27%	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Rodgers, 2006	Type of study: Systematic review Study designs: Case-control: B, C, G, H, I, K, L, S, V, AA, AB, AD, AE, AH, AJ, AK, AM, AN, AO, AP, AT, AU, Cohort: A, D, E, F, J, M, N, O, Q, R, T, U, W, X, AF, AG, AI, AL, AQ, AR, AV, A: Ahmad, 1993 B: Andreev, 1995 C: Apeland, 2001 D: Apeland, 1995 E: Banks, 1989 F: Birch, 1983	Inclusion criteria SR: Diagnostic cohort or case-control studies evaluating any test or combination of tests used in the detection or investigation of haematuria were eligible for inclusion. Exclusion criteria SR: Studies were excluded if no reference standard was reported, if insufficient information was reported to allow construction of a 2 × 2 table, if included patients were all paediatric (<18 years old) or if there were <20 participants. Studies of tests used to investigate the underlying cause of haematuria were excluded if they included a mixed	Describe index test: A: Microscopy (phase contrast microscopy, urinary RBC morphology) B: Microscopy (phase contrast microscopy, urinary RBC morphology) C: Microscopy (bright-field microscopy, using Sternheimer–Malbin stain); Autoanalyser (flow cytometry) (urinary RBC size) D: Autoanalyser (flow cytometry) (urinary RBC volume and density) E: Autoanalyser (Coulter Counter) (urinary RBC volume) F: Microscopy (phase contrast microscopy, urinary RBC morphology) G: Autoanalyser (Coulter Counter) (urinary RBC volume) H: Microscopy (phase contrast microscopy,	Describe reference test: Previously established diagnosis: B, C, G, H, I, K, L, S, V, AA, AB, AD, AE, AH, AJ, AK, AM, AN, AO, AP, AT, AU, Final diagnosis: A, D, E, F, J, M, N, O, Q, R, T, U, W, X, AF, AG, AI, AL, AQ, AR, AV, Cut-off point(s): Glomerular diagnosis/diagnosis of glomerular bleeding	Time between the index test and reference test: Only 6/48 studies gave any indication of the time elapsed between the index test and reference standard. For how many participants were no complete outcome data available? N (%) Not specified. Reasons for incomplete outcome data described? Most studies explained withdrawals from the study (39/48).	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Outcome measure: correct diagnosis of glomerular hematuria LM – light microscopy PCM – phase-contrast microscopy AA – automated analysis Sensitivities and specificities per cut-off: table 12 (page 36) A: PCM Sensitivity: 93.0-93.5% Specificity: 97.7-98.4% B: PCM Sensitivity: 92.9% Specificity: 90.0% C: LM Sensitivity: 90.3% Specificity: 79.2% AA Sensitivity: 93.5% Specificity: 83.3% D: AA Sensitivity: 86.0% Specificity: 75.0% E: AA Sensitivity: 85.7% Specificity: 85.7%	Summary No data were identified on the clinical effectiveness of investigations to determine the cause of haematuria. It therefore remains open to question whether and at what point patients with haematuria should be actively investigated. If further investigation of patients with haematuria is contemplated, it would be desirable to reduce the number of investigations required by optimizing referral. Microscopic methods for localising the source of bleeding have been widely evaluated and may have the potential to aid in directing referral. However, there are currently organisational, technological and knowledge barriers which prevent the recommendation of the routine use of these techniques to direct referral from primary care.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	G: de Caestecker, 1992 H: Catala Lopez, 2002 I: Chu, 1990 J: Costa, 1996 K: de Kermerchou, 1993 L: de Metz, 1991 M: De Santo, 1987 N: Docci, 1990 O: Docci, 1988 Q: Fairley, 1982 R: Fassett, 1982 S: Fünfstück, 1989	population of patients from which 2 × 2 data could not be separately extracted for the subset of patients with haematuria. N= 42 studies included	acanthocyte count; phase contrast microscopy, urinary RBC morphology) I: Microscopy (phase contrast microscopy) J: Microscopy K: Microscopy (phase contrast microscopy) L: Microscopy (phase contrast microscopy; light microscopy) (May–Grunwald–Giemsa stain) M: Microscopy (phase contrast microscopy, urinary RBC morphology) N: Autoanalyser (Coulter Counter) (urinary RBC size) O: Autoanalyser (Coulter Counter) (urinary RBC size) Q: Microscopy (phase contrast microscopy) R: Microscopy (phase contrast microscopy)			F: PCM Sensitivity: 98.9% Specificity: 93.3% G: AA Sensitivity: 58.8-70.7% Specificity: 100.0% H: PCM Sensitivity: 68.5-87.8% Specificity: 100.0% I: PCM Sensitivity: 61.1-100.0% Specificity: 72.2-100.0% J: LM Sensitivity: 18.2-100.0% Specificity: 17.6-100.0% K: PCM Sensitivity: 3.6-92.9% Specificity: 17.9-96.4% L: PCM Sensitivity: 48.5-88.9% Specificity: 97.0-100.0% M: PCM Sensitivity: 94.2-96.3% Specificity: 96.3-100.0% N: AA Sensitivity: 93.5% Specificity: 90.7% O: AA Sensitivity: 100.0%	Forty-eight of 80 studies addressed methods to localise the source of bleeding (renal or lower urinary tract). The methods and thresholds described in these studies varied greatly, precluding any estimate of a 'best performance' threshold that could be applied across patient groups. However, studies of red blood cell morphology that used a cut-off value of 80% dysmorphic cells for glomerular disease reported consistently high specificities (potentially useful in ruling in a renal cause for haematuria). The reported sensitivities were generally low. Quality assessment highlighted the poor methodological and reporting quality of many studies included in this review.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	T: Fukuzaki, 1996 U: Game, 2003 V: Gerc, 1997 W: Gimbel, 1988 X: Goncalves, 1986 AA: Hyodo, 1997 AB: Hyodo, 1999 AD: Janssens, 1992 AE: Jean, 1993 AF: Kohler, 1991 AG: Kore, 1999 AI: Mohammad, 1993		S: Microscopy (erythrocyte morphology, urine sediment analysis) T: Microscopy (phase contrast microscopy; immunocytochemical staining) U: Microscopy (phase contrast microscopy), autoanalyser (flow cytometry) (urinary RBC volume) V: Microscopy (phase contrast microscopy) W: Microscopy (urinary RBC size) X: Microscopy (phase contrast microscopy) AA: Autoanalyser (flow cytometry) (urinary RBC volume) AB: Autoanalyser (flow cytometry) (urinary RBC volume) AD: Microscopy (urinary RBC morphology); microscopy			Specificity: 97.4% Q: PCM Sensitivity: 94.8% Specificity: 100.0% R: PCM Sensitivity: 77.7-93.5% Specificity: 95.2-96.6% S: LM Sensitivity: 92.0-94.8% Specificity: 100.0% T: LM Sensitivity: 100.0% Specificity: 83.3% PCM Sensitivity: 55.6-82.6% Specificity: 55.6-91.3% U: PCM Sensitivity: 58.3-62.5% Specificity: 83.3-100.0% AA Sensitivity: 25.0-87.5% Specificity: 58.3-100.0% V: PCM Sensitivity: 27.0-67.6% Specificity: 65.5-89.7% W: LM Sensitivity: 97.1% Specificity: 89.7% X: PCM Sensitivity: 65.2-95.7% Specificity: 85.1-100.0%	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	AJ: Nagy, 1985 AK: Naicker, 1992 AL: Obroniecka, 1998 AM: Rath, 1991 AN: Roth, 1991 AO: Saito, 1999 AP: Sayer, 1990 AQ: Shichiri, 1988 AR: Singbal, 1996 AT: Uhl, 1995 AU: Wankowicz, 1991 AV: Wann, 1986		(immunocytochemical staining) AE: Autoanalyser (Coulter Counter) (urinary RBC volume) AF: Microscopy (phase contrast microscopy, urinary RBC morphology) AG: Autoanalyser (flow cytometry) (urinary RBC volume) AI: Microscopy (phase contrast microscopy) AJ: Microscopy (urinary RBC morphology) AK: Microscopy (phase contrast microscopy, urinary RBC morphology); autoanalyser (Coulter Counter) (urinary RBC volume) AL: Microscopy (phase contrast microscopy) AM: Microscopy (bright-field microscopy)			AA: AA Sensitivity: 89.4-100.0% Specificity: 95.7-100.0% AB: AA Sensitivity: 86.6-100.0% Specificity: 92.7-100.0% AD: LM Sensitivity: 53.8-96.2% Specificity: 71.4-100.0% AE: AA Sensitivity: 64.5-66.7% Specificity: 85.3-100.0% AF: PCM Sensitivity: 35.7-79.0% Specificity: 94.7-99.5% AG: AA Sensitivity: 90.0% Specificity: 95.9% AI: PCM Sensitivity: 100.0% Specificity: 85.0% AJ: LM Sensitivity: 95.8-100.0% Specificity: 95.8-100.0% AK: PCM Sensitivity: 65.0% Specificity: 33.3% AA Sensitivity: 95.0% Specificity: 94.4%	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	Setting and country: Not specified in SR Funding and conflicts of interest: Not specified in SR		AN: Microscopy (phase contrast microscopy) AO: Microscopy (urinary RBC morphology) AP: Autoanalyser (Coulter Counter) (urinary RBC volume) AQ: Autoanalyser (Coulter Counter) (urinary RBC size) AR: Microscopy (phase contrast microscopy; light microscopy (using Wright's stain); light microscopy) AT: Microscopy AU: Microscopy (phase contrast microscopy) AV: Microscopy (phase contrast microscopy, urinary RBC morphology) Cut-off point(s): The index test thresholds above which glomerular haematuria was diagnosed varied from 10 to 80% dysmorphic cells.			AL: PCM Sensitivity: 87.1-98.2% Specificity: 50.0-76.9% AM: LM Sensitivity: 60.0-90.9% Specificity: 86.0-95.5% AN: PCM Sensitivity: 100.0% Specificity: 100.0% AO: LM Sensitivity: 8.7-94.0% Specificity: 50.0-100.0% AP: AA Sensitivity: 100.0% Specificity: 100.0% AQ: AA Sensitivity: 20.3-97.0% Specificity: 79.7-100.0% AR: LM Sensitivity: 93.3% Specificity: 94.0% PCM Sensitivity: 96.7% Specificity: 94.0% AT: LM Sensitivity: 85.7% Specificity: 91.7% AU: PCM Sensitivity: 25.0-100.0% Specificity: 100.0%	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
			(See tables 11-14)			AV: PCM Sensitivity: 100.0% Specificity: 87.5% These data are summarized in tables 11/12/13/14 and visualized in ROC space in Figures 3/4/5	

Risk of bias assessment diagnostic accuracy studies (QUADAS II, 2011)

Research question: Met welke techniek kunnen erythrocytenmorfologie en (cel)cilinders het beste beoordeeld worden?

P: Urinemonsters van patiënten met hematurie;

I: Fasecontrastmicroscopie, automatische urinesediment analyzers;

C: Lichtmicroscopie;

R: Nierbiopsie, klinische diagnose;

O: Diagnostische accuratesse, gemak van beoordeling.

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Abolfathi, 2007	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes <u>Was a case-control design avoided?</u> No <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes <u>Did patients receive the same reference standard?</u> Unclear	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the</u>

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
				<u>Were all patients included in the analysis?</u> No	<u>reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: HIGH	
(Barros) Silva, 2010	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes <u>Was a case-control design avoided?</u> No <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> No	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes <u>Did patients receive the same reference standard?</u> Unclear <u>Were all patients included in the analysis?</u> No	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: HIGH	

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Kim, 2019	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> No <u>Was a case-control design avoided?</u> No <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> No	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes <u>Did patients receive the same reference standard?</u> No <u>Were all patients included in the analysis?</u> Unclear	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: HIGH	
Martinez, 2014	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear <u>Was a case-control design avoided?</u> No <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> No	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes <u>Did patients receive the same reference standard?</u> Unclear <u>Were all patients included in the analysis?</u>	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes (non-glomerular population not heterogenous) <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the</u>

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
				Yes	<u>reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: LOW	
Ohsaki, 2013	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> No <u>Was a case-control design avoided?</u> Yes <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Unclear <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Unclear <u>Did patients receive the same reference standard?</u> Unclear <u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: UNCLEAR	

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Scharnhorst, 2006	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes <u>Was a case-control design avoided?</u> Yes <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes <u>Did patients receive the same reference standard?</u> Unclear <u>Were all patients included in the analysis?</u> No	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION: Could the patient flow have introduced bias? RISK: HIGH	

1
2

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

Study	Appropriate and clearly focused question? 1	Comprehensive and systematic literature search? 2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Rodgers, 2006	Yes	Yes	Yes	Unclear 'The following information was extracted for all	Unclear No confounders mentioned, but 'A multivariate linear	Yes Included diagnostic accuracy studies	Yes Forty-eight of 80 studies addressed	No (no test value of funnel plot) There is evidence that publication	Yes Declared competing

				studies: bibliographic details; objective; country and location (primary/secondary care) where the study was conducted; study design; number of participants; participant characteristics (age, sex, presentation); details of the index test(s) investigated (including definition of a positive test); details of the reference standard of diagnosis (including definition of a positive test); reported values for sensitivity and specificity; results (2 × 2 data); time elapsed between the index test and reference standard; details of any subgroup analyses, adverse events or drop-outs reported.' - Data extraction, page 8. These are not all listed in the SR.	regression analysis was conducted, again weighted by sample size. QUADAS items were investigated as possible sources of heterogeneity.'	(for both diagnosis and further investigation of haematuria) were assessed for methodological quality using the QUADAS tool.	methods to localise the source of bleeding (renal or lower urinary tract). The methods and thresholds described in these studies varied greatly, precluding any estimate of a 'best performance' threshold that could be applied across patient groups. However, studies of red blood cell morphology that used a cut-off value of 80% dysmorphic cells for glomerular disease reported consistently high specificities (potentially useful in ruling in a renal cause for haematuria). The reported sensitivities were generally low. Heterogeneity was investigated using the Q statistic through visual	bias is a particular problem for studies of small sample size, although these data are not specific to the diagnostic literature. With the aim of reducing the impact of higher levels of publication bias in smaller studies, this review excluded studies with less than 20 participants. Future work exploring the impact of publication bias in diagnostic accuracy studies would be useful in determining the extent to which this approach is valid.	interests of authors: none The SR does not specify if included articles reported conflicts of interest.
--	--	--	--	--	--	---	--	---	---

							examination of study results and regression analyses.		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

Judgments on risk of bias are dependent on the research question: some items are more likely to introduce bias than others, and may be given more weight in the final conclusion on the overall risk of bias per domain:

Patient selection:

- Consecutive or random sample has a low risk to introduce bias.
- A case control design is very likely to overestimate accuracy and thus introduce bias.
- Inappropriate exclusion is likely to introduce bias.

Index test:

- This item is similar to “blinding” in intervention studies. The potential for bias is related to the subjectivity of index test interpretation and the order of testing.
- Selecting the test threshold to optimise sensitivity and/or specificity may lead to overoptimistic estimates of test performance and introduce bias.

Reference standard:

- When the reference standard is not 100% sensitive and 100% specific, disagreements between the index test and reference standard may be incorrect, which increases the risk of bias.
- This item is similar to “blinding” in intervention studies. The potential for bias is related to the subjectivity of index test interpretation and the order of testing.

Flow and timing:

- If there is a delay or if treatment is started between index test and reference standard, misclassification may occur due to recovery or deterioration of the condition, which increases the risk of bias.
- If the results of the index test influence the decision on whether to perform the reference standard or which reference standard is used, estimated diagnostic accuracy may be biased.
- All patients who were recruited into the study should be included in the analysis, if not, the risk of bias is increased.

Judgement on applicability:

- Patient selection: there may be concerns regarding applicability if patients included in the study differ from those targeted by the review question, in terms of severity of the target condition, demographic features, presence of differential diagnosis or co-morbidity, setting of the study and previous testing protocols.
- Index test: if index tests methods differ from those specified in the review question there may be concerns regarding applicability.
- Reference standard: the reference standard may be free of bias but the target condition that it defines may differ from the target condition specified in the review question.

1 Summary of literature

Author, year	Participants	Type of study	Index test	Threshold	Cut-off glomerular hematuria	Sensitivity	Specificity	Reference test
Abolfathi, 2007	169	Case-control	Brightfield microscopy	Single	≥20% dRBC	84,3%	93,8%	Previously established diagnosis
					≥25% dRBC	70,8%	unclear	
			Phase contrast microscopy	Single	≥20% dRBC	96,6%	97,5%	
					≥25% dRBC	89,9%	unclear	
Ahmad, 1993	105	Cohort	Phase contrast microscopy	Dual	Glomerular: urinary RBCs showing a wide range of variation, frequently with loss of haemoglobin. Nonglomerular and mixed are classified as negative	93,5%	97,7%	Final diagnosis
					Non-glomerular: RBCs morphologically uniform with not more than two cell populations present. Glomerular and mixed are classified as negative)	93,0%	98,4%	
Andreev, 1995	not specified	Case-control	Phase contrast microscopy	Single	≥15% dRBC	92,9%	90,0%	Previously established diagnosis
Apeland, 2001	112	Case-control	Autoanalyser (flow cytometry) (urinary RBC size)	Single	>80% of RBC volumes ≤126 channels and <80% ≥84 channels.	93,5%	83,3%	Previously established diagnosis
Apeland, 1995	63	Cohort	Autoanalyser (flow cytometry) (urinary RBC volume and density)	Single	Index <1 (= count area 1 – (RBC dil) – count area 1 (HGB dil))/[count area 2 (RBC dil) – count area (HGB dil)]	86,0%	75,0%	Final diagnosis
Banks, 1989	42	Cohort	Autoanalyser (Coulter Counter) (urinary RBC volume)	Single	MCV of urinary RBC <80 fl	85,7%	85,7%	Final diagnosis
Barros Silva, 2010	55	Comparative double-blind cohort study	Brightfield microscopy	Single	40%	90,0%	100,0%	Final diagnosis
			Phase contrast microscopy	Single	30%	95,0%	100,0%	
Birch, 1983	141	Cohort	Phase contrast microscopy (urinary RBC morphology)	Single	'dysmorphic changes in RBC'	98,9%	93,3%	Final diagnosis

de Caestecker, 1992	440	Case-control	Autoanalyser (Coulter Counter) (urinary RBC volume)	Dual	Glomerular: modal volume 30–59 fl, where modal volumes were derived from volume frequency histograms. Non-glomerular and mixed are classified as negative.	58,8%	100,0%	Previously established diagnosis
					Non-glomerular: modal volume 60–180 fl, where modal volumes were derived from volume frequency histograms. Glomerular and mixed are classified as negative.	70,7%	100,0%	
Catalá López, 2002	170	Case-control	Phase contrast microscopy (acanthocyte count)	Single	≥5% acanthocytes	87,7%	100,0%	Previously established diagnosis
			Phase contrast microscopy (urinary RBC morphology)	Single	≥35% dRBC	68,5%	100,0%	
Chu, 1990	not specified	Case-control	Phase contrast microscopy	Dual	Glomerular: >20% of RBC with glomerular morphology. Non-glomerular and mixed are classified as negative.	72,2%	100,0%	Previously established diagnosis
					Glomerular: >80% of RBC of RBCs distorted with variation in size and shape, and fragmentation.. Non-glomerular and mixed are classified as negative.	61,1%	100,0%	
					Non-glomerular: <10% of RBC with glomerular morphology. Glomerular and mixed are classified as negative.	100,0%	94,4%	
					Non-glomerular: >80% of RBC of RBCs undistorted and uniform in size and shape. Glomerular and mixed are classified as negative.	100,0%	72,2%	
Costa, 1996	39	Cohort	Brightfield microscopy	Single	>1% dRBC	100,0%	0,0%	Final diagnosis
					>10% dRBC	100,0%	17,6%	
					>20% dRBC	100,0%	35,3%	
					>30% dRBC	100,0%	52,9%	
					>40% dRBC	100,0%	82,4%	
					>50% dRBC	100,0%	94,1%	
					>60% dRBC	100,0%	94,1%	

					>70% dRBC	90,9%	100,0%	
					>80% dRBC	72,7%	100,0%	
					>90% dRBC	18,2%	100,0%	
de Kermerchou, 1993	84	Case-control	Phase contrast microscopy	Single	>10 dRBC per mm ³ of urine	92,9%	17,9%	Previously established diagnosis
					>15 dRBC per mm ³ of urine	85,7%	21,4%	
					>20 dRBC per mm ³ of urine	73,2%	60,7%	
					>80 dRBC per mm ³ of urine	3,6%	96,4%	
de Metz, 1991	82	Case-control	Phase contrast microscopy	Dual	Glomerular: ≥80% dRBC. Non-glomerular and mixed are classified as negative.	88,9%	97,0%	Previously established diagnosis
					Non-glomerular: ≥80% isomorphic RBCs. Glomerular and mixed are classified as negative.	48,5%	100,0%	
De Santo, 1987	163	Cohort	Phase contrast microscopy	Dual	Glomerular: >80% dRBC on 2 consecutive days. Non-glomerular and mixed are classified as negative.	94,2%	96,3%	Final diagnosis
					Non-glomerular: >80% uniform RBCs. Glomerular and mixed are classified as negative.	96,3%	100,0%	
Docci, 1990	85	Cohort	Autoanalyser (Coulter Counter) (urinary RBC size)	Single	MCV <70fl	93,5%	90,7%	Final diagnosis
Docci, 1988	60	Cohort	Autoanalyser (Coulter Counter) (urinary RBC size)	Single	Ref to Sichiri	100,0%	97,4%	Final diagnosis
Fairley, 1982	88	Cohort	Phase contrast microscopy	Single	dRBC present	94,8%	100,0%	Final diagnosis
Fassett, 1982	303	Cohort	Phase contrast microscopy	Dual	Glomerular: >80% urinary red cells distorted. Non-glomerular and mixed are classified as negative.	77,7%	95,2%	Final diagnosis
					Non-glomerular: >80% urinary red cells undistorted. Glomerular and mixed are classified as negative.	93,5%	96,6%	
Fünfstück, 1989	325	Case-control	Brightfield microscopy	Dual	Glomerular: >70% dRBC. Non-glomerular and mixed are classified as negative.	94,8%	100,0%	Final diagnosis
					Non-glomerular: <20% dRBC. Glomerular and mixed are classified as negative.	92,0%	100,0%	
Fukuzaki, 1996	74	Cohort	Phase contrast microscopy	Dual	Glomerular: >70% dRBC. Non-glomerular and mixed are classified as negative.	82,6%	55,6%	Previously established diagnosis
					Non-glomerular: >70% normal RBC. Glomerular and mixed are classified as negative.	55,6%	91,3%	

Gamé, 2003	45	Cohort	Phase contrast microscopy	Dual	Glomerular: cut-off values not reported.	62,5%	83,3%	Final diagnosis
					Non-glomerular: cut-off values not reported.	58,3%	100,0%	
			Autoanalyser (flow cytometry) (urinary RBC volume)	Dual	Glomerular RBC volume distribution curve. Non-glomerular and mixed are classified as negative. Cut-off values not reported.	87,5%	58,3%	
					Non-glomerular RBC volume distribution curve. Glomerular and mixed are classified as negative. Cut-off values not reported.	25,0%	100,0%	
Gerc, 1997	147	Case-control	Phase contrast microscopy	Single	≥10% glomerular RBC	67,6%	65,5%	Previously established diagnosis
					≥20% glomerular RBC	51,4%	79,3%	
					≥30% glomerular RBC	27,0%	89,7%	
Goncalves, 1986	not specified	Cohort	Phase contrast microscopy	Single	≥20% dRBC	95,7%	85,1%	Final diagnosis
					≥50% dRBC	95,7%	95,7%	
					≥65% dRBC	87,0%	100,0%	
					≥80% dRBC	65,2%	100,0%	
Hyodo, 1997	66	Case-control	Autoanalyser (flow cytometry) (urinary RBC volume)	Dual	Glomerular: >80% of RBCs were equal to or smaller than the Forward Scatter intensity (FSC) of 126. Non-glomerular and mixed are classified as negative.	100,0%	95,7%	Previously established diagnosis
					Non-glomerular: >80% of RBCs were equal to or larger than the FSC of 84. Glomerular and mixed are classified as negative.	89,4%	100,0%	
Hyodo, 1999	98	Case-control	Autoanalyser (flow cytometry) (urinary RBC volume)	Dual	Glomerular: ≥80% RBCs have an FSC intensity of 126 or less and less than 80% of all RBCs have FSC intensities of at least 84. Non-glomerular and mixed are classified as negative.	100,0%	92,7%	Previously established diagnosis
					Glomerular: ≥80% dRBCs. Non-glomerular and mixed are classified as negative.	90,3%	100,0%	
					Non-glomerular: ≥80% RBCs have an FSC intensity of at least 84 and less than 80% of all RBCs have FSC intensities of 126 or less. Glomerular and mixed are classified as negative.	86,6%	100,0%	
					Non-glomerular: ≥80% isomorphic RBCs. Glomerular and mixed are classified as negative.	92,5%	100,0%	
Janssens, 1992	51	Case-control	Brightfield microscopy	Single	30% dRBC	96,2%	71,4%	Previously established diagnosis
					40% dRBC	92,3%	81,0%	

					50% dRBC	84,6%	85,7%	
					60% dRBC	73,1%	95,2%	
					70% dRBC	53,8%	100,0%	
Jean, 1993	100	Case-control	Autoanalyser (Coulter Counter) (urinary RBC volume)	Single	volume >71 fl	64,6%	85,7%	Previously established diagnosis
					volume >71 fl	64,5%	100,0%	
					volume >71 fl	66,7%	85,3%	
Kim, 2019	103	Prospective case-control	Phase contrast microscopy	Single	>6,7% dRBC	74,5%	73,2%	Previously established diagnosis
					>10% dRBC	59,6%	82,1%	
					>75% dRBC	12,8%	98,2%	
			Autoanalyser (flow cytometry) (urinary RBC volume)	Single	>14,6% small RBC (FSC intensity <70)	83,0%	60,7%	
					>40,5% small RBC (FSC intensity <70)	72,0%	76,8%	
					>72,0% small RBC (FSC intensity <70)	23,4%	92,9%	
Köhler, 1991	384	Cohort	Phase contrast microscopy	Single	≥2% acanthocyturia	79,0%	94,7%	Final diagnosis
					≥5% acanthocyturia	52,4%	97,9%	
					≥10% acanthocyturia	35,7%	99,5%	
Kore, 1999	106	Cohort	Autoanalyser (flow cytometry) (urinary RBC volume)	Single	Mean cell size <4,75µm	90,0%	95,9%	Final diagnosis
Martinez, 2014	131	Case-control	Brightfield microscopy (derivation group)	Single	≥22% total dysmorphic erythrocytes	90,0%	85,0%	Previously established diagnosis
					≥17% doughnut cells	90,0%	85,0%	
					≥6% acanthocytes	85,0%	82,0%	
			Brightfield microscopy (validation group)	Single	≥22% total dysmorphic erythrocytes	78,0%	84,0%	
					≥17% doughnut cells	70,0%	87,0%	
					≥6% acanthocytes	85,0%	84,0%	
			Phase contrast microscopy (derivation group)	Single	≥41% total dysmorphic erythrocytes	82,0%	82,0%	
					≥27% doughnut cells	74,0%	74,0%	
					≥7% acanthocytes	92,0%	85,0%	
			Phase contrast microscopy (validation group)	Single	≥41% total dysmorphic erythrocytes	78,0%	93,0%	
					≥27% doughnut cells	70,0%	84,0%	
					≥7% acanthocytes	96,0%	87,0%	

Mohammad, 1993	109	Cohort	Phase contrast microscopy	Single	>20% dRBC	100,0%	85,0%	Final diagnosis
Nagy, 1985	200	Case-control	Brightfield microscopy	Dual	Glomerular: >70% of RBCs showing abnormalities, being small, irregularly shaped and deformed. Non-glomerular and mixed (intact and altered RBCs in equal proportion) are defined as negative.	95,8%	100,0%	Previously established diagnosis
					Non-glomerular: sediment contained intact, regularly round RBCs of uniform size. Glomerular and mixed (intact and altered RBCs in equal proportion) are defined as negative.	100,0%	95,8%	
Naicker, 1992	38	Case-control	Phase contrast microscopy	Single	>50% dRBC	65,0%	33,0%	Previously established diagnosis
			Autoanalyser (Coulter Counter) (urinary RBC volume)	Single	Glomerular: urinary RBC size distribution curve that peaked at a volume less than that of the peripheral RBCs. A mixed pattern was recorded if distinct glomerular and non-glomerular populations were present and the glomerular portion was >2% of the total. Treatment of mixed results is unclear	95,0%	94,4%	
Obroniecka, 1998	123	Cohort	Phase contrast microscopy	Dual	Glomerular: >60% dRBC. Non-glomerular and mixed are defined as negative.	87,1%	50,0%	Final diagnosis
					Non-glomerular: <20% dRBC. Glomerular and mixed are defined as negative.	98,2%	76,9%	
Ohsaki, 2013	52	Cohort	Brightfield microscopy	Dual	Glomerular: ≥20% total dysmorphic erythrocytes	100,0%	100,0%	Final diagnosis
					Glomerular: >1% doughnut/target cells	100,0%	100,0%	
					Glomerular: >1% acanthocytes	87,5%	100,0%	
					Non-glomerular: >80% uniform erythrocytes	100,0%	100,0%	
Rath, 1991	99	Case-control	Brightfield microscopy	Dual	Glomerular: >80% dRBC. Non-glomerular and mixed are defined as negative.	60,0%	95,5%	Previously established diagnosis
					Non-glomerular: <20% dRBC. Glomerular and mixed are defined as negative.	90,9%	86,0%	
Roth, 1991	30	Case-control	Phase contrast microscopy	Single	>40% dRBC	100,0%	100,0%	Previously established diagnosis
Saito, 1999		Case-control		Single	>10% dRBC	97,1%	50,0%	

	not specified		Brightfield microscopy		>20% dRBC	94,2%	70,6%	Previously established diagnosis
					>30% dRBC	87,0%	85,3%	
					>40% dRBC	81,2%	88,2%	
					>50% dRBC	69,6%	94,1%	
					>60% dRBC	52,2%	94,1%	
					>70% dRBC	34,8%	97,1%	
					>80% dRBC	15,9%	97,1%	
					>90% dRBC	8,7%	100,0%	
Sayer, 1990	100	Case-control	Autoanalyser (Coulter Counter) (urinary RBC volume)	Single	Broad, uneven distribution curve reflecting the varying size and shapes of dysmorphic RBCs. Sharp, peaked curve representing a uniform, homogeneous population of RBCs indicating non-glomerular diseases classified as negative.	100,0%	100,0%	Previously established diagnosis
Scharnhorst, 2006	92	Cohort	Phase contrast microscopy	Dual	Glomerular: ≥ 1 erythrocyte- or cell-containing casts. Samples with absence of cellular casts in combination with >30% dysmorphic erythrocytes were classified as inconclusive (negative).	81,0%	19,0%	Final diagnosis
					Non-glomerular: absence of cellular casts in combination with <30% dysmorphic erythrocytes. Samples with absence of cellular casts in combination with >30% dysmorphic erythrocytes were classified as inconclusive (negative).	35,0%	64,0%	
			Autoanalyser (flow cytometry) (urinary RBC size)	Dual	Glomerular: RBC size: 'microcytic' flag ($\geq 70\%$ of non-lysed RBCs below channel 81). The flag "non-classified" and the absence of a flag (no indication of "microcytic", "normocytic" or "non-classified", mostly due to low numbers of erythrocytes) were considered inconclusive (negative).	73,0%	27,0%	
					Non-glomerular: 'normocytic' (70% of all RBC have a volume greater than channel 99 and 60% of those RBCs are found within 50 channels or fewer). The flag "non-classified" and the absence of a flag (no indication of "microcytic", "normocytic" or "non-classified", mostly due to low numbers of erythrocytes) were considered inconclusive (negative).	27,8%	72,2%	

Shichiri, 1988	146	Cohort	Autoanalyser (Coulter Counter) (urinary RBC size)	Dual	Glomerular: standard urinary RBC volume distribution with a peak at lower volume than that of peripheral RBC. Non-glomerular and mixed distributions are classified as negative.	97,0%	79,7%	Final diagnosis
					Non-glomerular: standard urinary RBC volume distribution with a peak at higher volume than that of peripheral RBC. Glomerular and mixed distributions are classified as negative.	20,3%	100,0%	
Singbal, 1996	80	Cohort	Brightfield microscopy	Single	>20% dRBC	93,3%	94,0%	Final diagnosis
			Phase contrast microscopy	Single	>20% dRBC	96,7%	94,0%	
Uhl, 1995	not specified	Case-control	Brightfield microscopy	Single	>20% defomed RBC	85,7%	91,7%	Previously established diagnosis
Wańkowicz, 1991	41	Case-control	Phase contrast microscopy	Dual	Glomerular: >60% dRBC. Non-glomerular and mixed are defined as negative.	25,0%	100,0%	Previously established diagnosis
					Glomerular: >60% dRBC. Non-glomerular and mixed are defined as negative.	80,0%	100,0%	
					Non-glomerular: ≤20% dRBC. Glomerular and mixed are classified as negative.	100,0%	100,0%	
					Non-glomerular: ≤20% dRBC. Glomerular and mixed are classified as negative.	100,0%	100,0%	
Wann, 1986	not specified	Cohort	Phase contrast microscopy	Dual	Glomerular: ≥80% dysmorphic RBCs. Non-glomerular defined as negative: ≥80% isomorphic RBC.	100,0%	87,5%	Final diagnosis

1
2

1 **Exclusietabel**

2 De exclusietabel is als een separate bijlage opgenomen (zie Bijlage: Exclusietabel).

3

4 **Zoekverantwoording**

5 De zoekverantwoording is als een separate bijlage opgenomen (zie Bijlage: Zoekverantwoording).

6

7

Bijlagen bij Module 3 Kwaliteitsborging

Kennislacunes

- Wat zijn de effecten van de pH en soortelijk gewicht op vormelementen in de urine?
- Wat is het effect van externe kwaliteitsprogramma's op de uniformering van de morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in de urine?

Indicatoren

Er zijn geen indicatoren ontwikkeld bij deze module.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Toelaatbare fout							
Houd bij validatie/verificatiestudies van de erythrocytentelling rekening met een toelaatbare fout van 5/μL (= 1 per gezichtsveld).	<1 jaar	Geen	Disseminatie van de richtlijn. Uitvoerders dienen kennis te nemen van de aanbevelingen	Gebrek aan kennis van de richtlijn	Disseminatie van richtlijn O.a. publicatie op richtlijnendatabase en NVKC website	NVKC	
Tel bij de microscopische beoordeling van dysmorphe erythrocyten bij voorkeur minimaal 100 cellen. Richt de diagnostiek zo in dat elementen die pathognomonisch van aard zijn niet gemist worden.	<1 jaar	Geen	Disseminatie van de richtlijn. Uitvoerders dienen kennis te nemen van de aanbevelingen	Gebrek aan kennis van de richtlijn	Disseminatie van richtlijn O.a. publicatie op richtlijnendatabase en NVKC website	NVKC	
Rapportage							
Rapporteer • het percentage dysmorphe erythrocyten (inclusief acanthocyten) en (indien	<1 jaar	Geen	Disseminatie van de richtlijn. Uitvoerders dienen kennis te nemen van de	Gebrek aan kennis van de richtlijn	Disseminatie van richtlijn O.a. publicatie op richtlijnend	NVKC	

aanwezig) acanthocyten separaat • de aanwezigheid en aard van cilinders			aanbeveling en		atabase en NVKC website		
Formuleer een integrale conclusie op basis van het percentage dysmorphe erythrocyten, percentage acanthocyten en aan- of afwezigheid van erythrocytencilinders. Neem hierbij indien beschikbaar de tijd tussen urineverzameling en analyse (of preservatie), het getelde aantal erythrocyten, pH en soortelijk gewicht of osmolaliteit in overweging.	<1 jaar	Geen	Disseminatie van de richtlijn. Uitvoerders dienen kennis te nemen van de aanbeveling en	Gebrek aan kennis van de richtlijn	Disseminatie van richtlijn O.a. publicatie op richtlijnend atabase en NVKC website	NVKC	Dit is een essentieel communicatiepunt voor huisartsen om teruggekoppeld krijgen.
Scholingsprogramma							
Erken de behoefte aan een scholingsprogramma voor de morfologische beoordeling van erythrocyten en cilinders in de urine. Ga na of dit vanuit landelijke organisaties kan worden ontwikkeld.	<1 jaar	Geen	Disseminatie van de richtlijn. Uitvoerders dienen kennis te nemen van de aanbeveling en	Gebrek aan scholingsmogelijkheden.	Disseminatie van richtlijn O.a. publicatie op richtlijnend atabase en NVKC website	NVKC	
Kwaliteitsprogramma							
De werkgroep heeft bij deze uitgangsvraag geen aanbevelingen geformuleerd, omdat ieder lab geaccrediteerd is volgens ISO 15189. In deze norm zijn eisen omtrent kwaliteitsprogramma's gespecificeerd.							

- 1 ¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of
- 2 op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot
- 3 de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige
- 4 concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.
- 5 ² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te
- 6 bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn,
- 7 ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een
- 8 bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidencetabellen

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

Exclusietabel

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

Zoekverantwoording

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

Bijlage: Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Module	Redenen van exclusie
Alam, 2005	2.1.1	Voldoet niet aan PICO: andere test (urinekeek)
Anpalahan, 1994	2.1.2	Onvolledig; geen diagnostische accuratesse, geen erythrocytenmorfologie
Bottini, 2005	2.1.2	Onvolledig; uitkomsten niet duidelijk beschreven
Boven, 2012	2.2	Onvolledig; geen diagnostische accuratesse
Bunjevac, 2018	2.1.3	Onvolledig; onduidelijke vergelijking, weinig monsters met erythrocyten, geen erythrocytenmorfologie
Chawla, 2008	2.3	Voldoet niet aan PICO: andere vraag en uitkomstmaat (cilinders bij acuut nierfalen)
Chu-Su, 2017	2.1.3	Onvolledig, weinig monsters
Rodríguez Moreno, 1999	2.1.2	Voldoet niet aan PICO: geen hematurie; geen erythrocytenmorfologie
Eksioğlu, 2016	2.1.2	Voldoet niet aan PICO: geen hematurie; geen erythrocytenmorfologie
Emerson, 2005	2.3	Voldoet niet aan PICO: andere vergelijking (Hycor) en onvolledig; slechts één monster met RBC
Ercan, 2015	2.1.2	Voldoet niet aan PICO: geen hematurie; geen erythrocytenmorfologie
Iversen, 1977	2.1.3	Onvolledig; geen diagnostische accuratesse, geen erythrocytenmorfologie
Kim, 2002	2.1.3	Voldoet niet aan PICO: geen hematurie (weinig monsters met hoge RBC); geen erythrocytenmorfologie
Komarova, 2003	2.1.2	Onvolledig; uitkomsten niet duidelijk beschreven, geen diagnostische accuratesse
Kouri, 2002	2.1.2	Voldoet niet aan PICO: geen hematurie (weinig monsters met hoge RBC); geen erythrocytenmorfologie
Kouri, 2008	2.1.2	Voldoet niet aan PICO: niet specifiek hematurie; geen erythrocytenmorfologie
Kurup, 2012	2.1.3	Onvolledig; uitkomsten niet duidelijk beschreven, geen diagnostische accuratesse, geen erythrocytenmorfologie
Larocco, 2015	2.1	Voldoet niet aan PICO: andere test (urinekeek)
Lee, 2019	2.2	Voldoet niet aan PICO: andere test (urinekeek)
Linko, 2006	2.2	Voldoet niet aan PICO: geen hematurie; geen erythrocytenmorfologie
Macfarlane, 2005	2.1.1	Onvolledig; analyse van zes monsters met maximaal 13 erythrocyten per µl, verder geen informatie
Manoni, 2008	2.1.2	Voldoet niet aan PICO: geen hematurie (monsters met weinig RBC); geen erythrocytenmorfologie
Manoni, 2012	2.1.1	Voldoet niet aan PICO: geen hematurie (monsters met weinig RBC)
Pillsworth, 1987	2.1.2	Onvolledig; uitkomstmaten niet duidelijk beschreven
Ren, 2019	2.2	Voldoet niet aan PICO: niet specifiek hematurie; geen erythrocytenmorfologie
Salazar-García, 2020	2.1.2	Onvolledig, geen hematurie (slechts 1/50 samples >2 erythrocyten), geen erythrocytenmorfologie
Sharda, 2014	2.2	Voldoet niet aan PICO: andere vraag en uitkomstmaat (korrelcilinders bij ATN (acute tubulaire necrose))
Topcuoglu, 2017	2.1.3	Voldoet niet aan PICO: geen hematurie (weinig monsters met hoge RBC); geen erythrocytenmorfologie
Veljkovic, 2012	2.1.2	Voldoet niet aan PICO: geen hematurie; geen erythrocytenmorfologie
Weinstein, 1985	2.1.2	Voldoet niet aan PICO: andere test (urinekeek)
Wesarachkitti, 2016	2.2	Voldoet niet aan PICO: geen hematurie; geen erythrocytenmorfologie

Bijlage: Zoekverantwoording

Er zijn voor deze richtlijn twee overkoepelende literatuurzoekacties uitgevoerd, die alle relevante modules omvatten. De eerste literatuurzoekactie leverde 3211 treffers op. In de tweede zoekactie werd specifiek gezocht op erythrocytenmorfologie en cilinders in de urine. Dit leverde 786 additionele publicaties op.

Database	Zoektermen		Totaal
Embase	No.	Query	Results
	#17	#10 NOT (#14 OR #15 OR #16) = Overig onderzoek	1639
	#16	#10 AND #13 NOT (#14 OR #15) = Observationeel	802
	#15	#10 AND #12 NOT #14 = RCT	513
	#14	#10 AND #11 = SR	23
	#13	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	5290207
	#12	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3058182
	#11	'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*:ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de	502488
	#10	#6 OR #9 = totaal	2977
	#9	#1 AND #2 AND (#7 OR #8) AND [english]/lim AND [1975-2020]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	973
	#8	((automat* OR 'sediment analy*er' OR platform) NEAR/2 (urine OR urinary)):ti,ab,kw	440
	#7	'microscopy'/exp OR microscop*:ti,ab,kw OR 'bright-field':ti,ab,kw OR 'brightfield':ti,ab,kw OR 'phase-contrast':ti,ab,kw	1219655
	#6	#1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5) AND [english]/lim AND [1975-2020]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1690
	#5	'centrifugation'/exp OR centrifuga*:ti,ab,kw OR volume:ti,ab,kw	947955
	#4	'fixative'/exp OR fix*:ti,ab,kw OR additive*:ti,ab,kw OR 'preservation and storage'/exp OR 'storage temperature'/exp OR preserv*:ti,ab,kw OR storage*:ti,ab,kw OR ((sample NEAR/3 stability):ti,ab,kw)	1245240
	#3	'micturition'/exp OR miction:ti,ab,kw OR micturition:ti,ab,kw OR void*:ti,ab,kw OR urination:ti,ab,kw	75041
	#2	'urine sampling'/exp OR 'urine sediment'/exp OR ((sampl*:ti,ab,kw OR specimen*:ti,ab,kw) AND (collect*:ti,ab,kw OR preparation:ti,ab,kw)) OR sediment*:ti,ab,kw	730808
	#1	'urinalysis'/exp OR urinalysis:ti,ab,kw OR (((urinary OR urine) NEAR/3 (test* OR analys*s OR examination* OR examine OR investigation*)):ti,ab,kw)	133894

Database	Zoektermen		
Embase	No.	Query	Results
	#7	#1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)	768
	#6	((automat* OR 'sediment analy*er' OR platform) NEAR/2 (urine OR urinary)):ti,ab,kw	444
	#5	'microscopy'/exp OR microscop*:ti,ab,kw OR 'bright-field':ti,ab,kw OR 'brightfield':ti,ab,kw OR 'phase-contrast':ti,ab,kw	1233164
	#4	'centrifugation'/exp OR centrifuga*:ti,ab,kw OR volume:ti,ab,kw	958304
	#3	'fixative'/exp OR fix*:ti,ab,kw OR additive*:ti,ab,kw OR 'preservation and storage'/exp OR 'storage temperature'/exp OR preserv*:ti,ab,kw OR storage*:ti,ab,kw OR ((sample NEAR/3 stability):ti,ab,kw)	1260232
	#2	'urine sampling'/exp OR 'urine sediment'/exp OR ((sampl*:ti,ab,kw OR specimen*:ti,ab,kw) AND (collect*:ti,ab,kw OR preparation:ti,ab,kw)) OR sediment*:ti,ab,kw	742524
	#1	('hematuria'/exp OR hematuria:ti,ab,kw OR haematuria:ti,ab,kw OR 'urine'/exp OR urine:ti,ab,kw OR urinary:ti,ab,kw OR 'glomerulus'/exp OR glomerular:ti,ab,kw) AND ('morphology'/exp OR morpholog*:ti,ab,kw OR dysmorph*:ti,ab,kw OR shape*:ti,ab,kw OR 'visual':ti,ab,kw) AND ('erythrocyte'/exp OR erythrocyte*:ti,ab,kw OR 'red blood cell*':ti,ab,kw OR cast*:ti,ab,kw)	1245
Medline (OVID)	1	(exp Hematuria/ or hematuria.ti,ab,kf. or haematuria.ti,ab,kf. or exp Urine/ or urine.ti,ab,kf. or urinary.ti,ab,kf. or exp Kidney Glomerulus/ or glomerular.ti,ab,kf.) and (morpholog* or dysmorph* or shape* or visual).ti,ab,kf. and (exp erythrocyte/ or erythrocyte*.ti,ab,kf. or 'red blood cell*'.ti,ab,kf. or cast*.ti,ab,kf.) (776)	
	2	exp Urine Specimen Collection/ or ((sampl* or specimen*) and (collect* or preparation)).ti,ab,kf. or sediment*.ti,ab,kf. (535102)	
	3	exp Analytic Sample Preparation Methods/ or exp Fixatives/ or fix*.ti,ab,kf. or additive*.ti,ab,kf. or exp Preservation, Biological/ or preserv*.ti,ab,kf. or storage*.ti,ab,kf. or (sample adj3 stability).ti,ab,kf. (1025187)	
	4	exp Centrifugation/ or centrifuga*.ti,ab,kf. or volume.ti,ab,kf. (698929)	
	5	exp Microscopy/ or microscop*.ti,ab,kf. or 'bright-field'.ti,ab,kf. or 'brightfield'.ti,ab,kf. or 'phase-contrast'.ti,ab,kf. (1016058)	
	6	((automat* or 'sediment analy*er' or platform) adj2 (urine or urinary)).ti,ab,kf. (286)	
	7	2 or 3 or 4 or 5 or 6 (3034459)	
	8	1 and 7 (495)	

1

2

Bijlage: Verslag schriftelijke knelpuntenanalyse

Om de richtlijn zoveel mogelijk aansluiting te laten vinden bij de praktijk heeft de NVKC in de voorbereidende fase stakeholderpartijen benaderd omtrent knelpunten en aandachtspunten voor de te ontwikkelen richtlijn. Dit betreft niet alleen de beroepsverenigingen, maar ook patiëntenverenigingen, koepels van zorginstellingen, de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd en de industrie (leveranciers van automatische urinesedimentanalyzers). De NVKC heeft hiervoor een schriftelijke knelpuntenanalyse georganiseerd.

De stakeholderpartijen ontvingen het concept raamwerk voor de richtlijn (zie laatste pagina), met daarbij de opgestelde concept uitgangsvragen. Vervolgens werd gevraagd om drie vragen te beantwoorden:

- Zijn er wat u betreft knelpunten rondom laboratoriumdiagnostiek bij hematurie die momenteel nog niet geadresseerd worden in het raamwerk?
- Zijn er concept uitgangsvragen opgenomen in het raamwerk waar u zich niet in kan vinden?
- Welke 3 concept uitgangsvragen (of nieuwe knelpunten) hebben voor u de hoogste prioriteit?

De werkgroep heeft met de input van alle verenigingen en partijen de uiteindelijke prioritering voor de richtlijn gemaakt.

De volgende stakeholderpartijen zijn uitgenodigd voor de schriftelijke knelpunteninventarisatie: Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NfN), Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK), Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU), Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Nierpatiënten Vereniging Nederland (NVN), Nierstichting, Patiëntenfederatie Nederland, NVZ, NFU, SAN, IGJ, en leveranciers van automatische urinesedimentanalyzers (Analis, Roche, Menarini, Sysmex, Siemens, Beckman Coulter).

Onderstaand de individuele reacties op de knelpunteninventarisatie.

NIV/NfN

<i>Knelpunt:</i>	Bij de rapportage moet duidelijk vermeld staan of de gevonden afwijkingen relevant kunnen zijn (nu wordt % dysmorfie vermeld ook als er te weinig erythrocyten zijn om te kunnen beoordelen).
<i>Eens met concept uitgangsvragen:</i>	Ja.
<i>Prioritering uitgangsvragen:</i>	9 – 1 – 2.

NVK

<i>Knelpunten:</i>	- Uitgangsvraag 7 focust op erythrocytaire vormafwijkingen, daar moet ook aanwezigheid van erythrocytencilinders bij. - Verschil maken tussen urine AO en urine sediment. - Minimale hoeveelheid urine (ml).
<i>Eens met concept uitgangsvragen:</i>	Ja.
<i>Prioritering uitgangsvragen:</i>	1 – 2 – 7.

NVU

<i>Knelpunt:</i>	Wij kunnen ons volledig vinden in de knelpunten genoemd in het raamwerk.
<i>Eens met concept uitgangsvragen:</i>	Ja. Vanuit de NVU zijn met name de uitgangsvragen 1, 2a, b, c, e, 7, 8 en 9 van belang.
<i>Prioritering uitgangsvragen:</i>	1 – 2 – 8.

NHG

<i>Knelpunten:</i>	- Wat zijn de test karakteristieken van de ery bepaling met een stick: hoe vaak vals positief, en waarom? Correleert het aantal ++ met hoeveelheid ery's? - Tot welke aantal ery's pgv is acceptabel bij een man en bij een vrouw? - Tot hoeveel weken na een uwi kun je ery's in urine accepteren? (ofwel: hoeveel weken tijd moet er tussen zitten als je een controle advies geeft bij positieve hematurie bij een uwi?) - Moet altijd naar alle mogelijke vormafwijkingen gezocht worden? Bij ery's in urine eci vraag ik nu heel specifiek naar dysmorphe ery's > 40% dan nefrogeen. In geval van vermoeden nierziekte (verlaagde eGFR en of albuminurie zonder duidelijke verklaring) zal ik vragen naar afwijking ery's en celcilinders. Ik kan me voorstellen dat in geval van specifieke nierziekten een meer uitgebreid sediment van belang is.
<i>Eens met concept uitgangsvragen:</i>	Ja. Het kan wel nodig zijn dat bij vraag 1 klinische expertise nodig is.
<i>Prioritering uitgangsvragen:</i>	1 – 2 – 9.

NVN

Wij hebben op dit moment geen inbreng voor de knelpuntenanalyse.

Nierstichting

Wij zijn niet de aangewezen organisatie om input aan deze richtlijn te geven omdat we geen formele vertegenwoordiger zijn van de patiënt (dat is de Nierpatiënten Vereniging Nederland) en niet inhoudelijk deskundig zijn op dit terrein.

NVZ

De NVZ participeert niet in de schriftelijke knelpuntenanalyse daar het medisch inhoudelijke zaken betreft. Wel blijven wij graag op de hoogte.

IGJ

<i>Knelpunt:</i>	Zoals bij alle laboratoriumrichtlijnen: de aansluiting tussen aanvrager en het lab en de communicatie over de resultaten met die aanvrager en de patiënt. Houd er rekening mee dat deze gegevens steeds vaker direct met de patiënt worden gecommuniceerd via een EPD patiëntdossier. Dan is een goede toelichting van het grootste belang. Dat onderdeel ontbreekt ook in het raamwerk.
<i>Eens met concept uitgangsvragen:</i>	Niet ingevuld.
<i>Prioritering uitgangsvragen:</i>	Niet ingevuld.

Analys

<i>Knelpunt:</i>	Het opstellen van referentiewaarden. Elk lab wordt geacht zijn eigen referentiewaarden op te stellen. Een protocol om dit eenduidig te kunnen doen zou een handige tool kunnen zijn.
<i>Eens met concept uitgangsvragen:</i>	Ja. Zeer goed uitgewerkt.
<i>Prioritering uitgangsvragen:</i>	1 t/m 3 (het belang van pre-analyse wordt zeer vaak onderschat) – 7 – 9.

Roche

<i>Knelpunten:</i>	Manier van afnemen (instructie naar patiënt toe). Gebruik van gestandaardiseerd opvangmateriaal. Gebruik van native urine (geen fixatieven, indien niet mogelijk welke fixatieven wel/niet waarvoor te gebruiken? Te uniformeren). Standaardisatie en automatisering van het proces: Vergelijkbaarheid van methode met "gouden standaard". Minimalisatie van interpretatieverschillen voor vergelijkbaarheid. Automatische sample verwerking vs. handmatig: wat geniet de voorkeur voor wat betreft consistentie en invloed op analyse en resultaat? Met het oog op tijdsbesparing: chemische (strip) bepaling voor filtering (sieve) om noodzaak van sediment analyse uit te sluiten? Relatie met European Urinalysis Guidelines en ISLH aanbeveling? Vroegdiagnostiek nierlijden, prostaat etc., niet herkend op basis van huidige in de huisartspraktijk gehanteerde criteria beoordeling urine teststrip. Pre-analyse is een zwak punt, uitslagen worden daardoor mogelijk door (huis)arts minder serieus genomen. Hoeveel erythrocyten moeten minimaal/maximaal in sample aanwezig zijn om dysmorphe ery's te beoordelen? (Bij zowel heel weinig als heel veel erythrocyten niet/minder zinvol?) Uniform gebruik van eenheden.
<i>Eens met concept uitgangsvragen:</i>	Stabiliteit van monster: uitgangspunt om enkel native urine te gebruiken. Geen fixatieven of andere stabiliserende substanties gebruiken, geen kleuringen toevoegen. Met afdraaien, pellet nemen, etc. hanteer je geen gestandaardiseerd urine onderzoek. Het risico bestaat ook dat cellen kapot gaan.
<i>Prioritering uitgangsvragen:</i>	- Standaardisatie, werken volgens de "gouden standaard". - Chemische analyse (strip) complementair of als zeef voor sediment analyse, afhankelijk van anamnese patiënt.

- Belang van standaardiseren van pre-analyse en sample collectie instructie naar patiënten.

Menarini

<i>Knelpunt:</i>	Indien alleen lichtmicroscopie wordt gebruikt kan het lastig zijn om bepaalde partikels in het urine sediment te herkennen. Partikels zoals ghost cellen, hyaline cilinders en bepaalde bacteriën en gisten zijn dan soms lastig te identificeren. Dit is onder meer een reden om ook phase contrastmicroscopie toe te passen. ook de detectie van dysmorphe ery's wordt daarmee minder lastig.
<i>Eens met concept uitgangsvragen:</i>	De herkenning van 30 verschillende vormafwijkingen erythrocyten lijkt ons voor een analist en voor een analyser een utopie. De vraag is daarbij of alle vormen klinisch relevant zijn.
<i>Prioritering uitgangsvragen:</i>	Dit laten we graag aan laboratoriumprofessionals over. We zijn als firma wel benieuwd naar de uitkomst omdat dit voor ons een leidraad kan zijn voor nieuwe ontwikkelingen.
<i>Toelichting bij vraag 1:</i>	Als firma zien wij veel verschillende vraagstellingen die een urinediagnostiek aanvraag genereren. Dit is populatieafhankelijk en varieert van urineweginfecties/blaasontsteking door huisartsen, tot nierfalen aanvragen vanuit nefrologen.
<i>Toelichting bij vraag 2:</i>	Onze ervaring is dat een mid stream urine, binnen twee uur gemeten de beste resultaten levert. Stabilur buizen geven met onze systemen bij langere wachttijden vaak uitkomst en indien men zou willen pre-screenen voor urinekweek kan men zelfs boorzuur stabilisatie toepassen, alvorens bacteriële tellingen te doen. In dit laatste geval kan andere diagnostiek waaronder strip-analyse niet meer gedaan worden.
<i>Toelichting bij vraag 3:</i>	De meeste publicaties zijn gebaseerd op resuspensie van afgedraaide urines in 1 ml urine. Hier is echter geen eenduidigheid over. De laatste standaardisatie waaraan onze instrumenten zich ook confirmeren is gebaseerd op het sediment beoordelen met niet afgedraaide urines.
<i>Toelichting bij vraag 4:</i>	In onze optiek is het automatiseren van klassieke microscopie de juiste methode voor het beoordelen van het urine sediment. Dit levert ook altijd een archief op waarnaar gerefereerd kan worden maar ook een vertrouwde analyse van de samples, gebaseerd op de referentiemethode voor het diagnosticeren van een urine sample. Onze Menarini instrumenten genaamd sediMAX voorzien daarin.
<i>Toelichting bij vraag 5:</i>	Doorgaans worden 3 tot 5 velden geteld door analisten, afhankelijk van de lokale inzichten. Daarbij is vaak ook de instructie dat bij het zien van bepaald partikels, de randen van het dekglas op de telkamer moeten worden gecheckt voor confirmatie van deze partikels. Onze instrumenten staan default ingesteld op 15 gezichtsvelden en de analysetijd daarvan beperkt zich tot slechts 1 minuut of sneller.
<i>Toelichting bij vraag 6:</i>	Het automatisch herkennen van de typen dysmorphe erythrocyten zoals hier genoemd zou heel mooi zijn maar of het technisch haalbaar is, is de vraag. Menarini is op dit vlak in de achtergrond van onze nieuwste analysers met phase ook fase contrast microscopie druk doende mee

1		en dat heeft al tot een uniek resultaat geleid: de volledig
2		automatische herkenning en het tellen van acantocyten.
3	<i>Toelichting bij vraag 7:</i>	Dit laten wij graag aan professionals zoals onder meer de
4		aanvragende artsen.
5	<i>Toelichting bij vraag 8:</i>	Daarvoor zullen beslist ook aanbevelingen bestaan, al dan niet
6		internationaal. We kunnen een eventuele bijdrage hieraan leveren
7		met en door ons goede contact met Dr. Fogazzi, de schrijver van
8		sediment naslag werken en leerboeken.
9	<i>Toelichting bij vraag 9:</i>	Indien hier ideeën, richtlijnen of eisen voor zijn opgesteld, kunnen we
10		veel invulling hieraan geven middels het bouwen van aansluitende
11		rules in onze urine-middleware.
12	<i>Toelichting bij vraag 10:</i>	Het is mogelijk dat Menarini 1x per jaar, of 1x per twee jaar een
13		bijdrage levert aan nascholing.

Sysmex

16	<i>Knelpunten:</i>	- Eenduidige definitie van 'dysmorphe cellen'
17		- In een studie dient idealiter gewerkt te worden met verse monsters
18		(< 30 min na afname geanalyseerd)/invloed transport op de monsters
19		- Meenemen van factoren zoals osmolaliteit, conductiviteit, PH,
20		cholesterol, resistiviteit van het membraan, ... bij de beoordeling van
21		de cellen
22		- Correct vergelijk van verschillende methodes (flowcytometrie heeft,
23		zoals bij hematologie, qua standaardisatie en telling betere CV's dan
24		microscopie, hoe kan u beiden vergelijken? Daarnaast gebruiken de
25		microscopische oplossingen in de praktijk gecentrifugeerde
26		monsters, terwijl de literatuur aangeeft dat de monsters
27		gesedimenteerd moeten zijn en niet gecentrifugeerd)
28		- Voordeel combinatie van kwantitatieve chemie parameters (strip
29		Sysmex = CMOS) met de sedimentparameters
30	<i>Eens met concept</i>	Vraag 4: wat wordt verstaan onder een automatische
31	<i>uitgangsvragen:</i>	sedimentanalyser (microscopie, flowcytometrie = groot verschil)?
32		Aangezien Sysmex, in tegenstelling tot de andere fabrikanten op het
33		vlak van urinediagnostiek, in eerste instantie het monster op
34		fluorescentie flowcytometrische wijze benadert (cfr. Hematologie)
35		i.p.v. louter microscopisch, kunnen wij met de nieuwe UN-series
36		meer dan 17 kwantitatieve sedimentatieparameters rapporteren
37		(waaronder osmolaliteit, conductiviteit, partially lysed RBC, ...).
38		Daarnaast kan onze gekoppeld stripreader op basis van de
39		reflectantie ook kwantitatieve waardes rapporteren (zie studie Prof.
40		Delanghe – Clinica Chemica Acta = bijlage).
41		Op deze manier is het dus mogelijk om gestandaardiseerd (tellen >
42		130.000 cellen per monster) met bovenstaande factoren die van
43		invloed zijn op de vormafwijkingen rekening te houden en
44		routinematig te screenen. Slechts 5 à 10% microscopie (niet voor de
45		telling maar voor morfologisch commentaar) blijft over (en ook deze
46		kunnen wij, zoals in de hematologie, via een optionele digitale
47		microscoop afvangen).

1		Middels regelgeving en combinatie van parameters kan er een goed
2		onderscheid gemaakt worden tussen lower en upper UTI en
3		hematurie.
4	<i>Prioritering uitgangsvragen:</i>	- Standaardisatie (ook internationaal)
5		- Pre-analytische issues (transport, tijd afname, ...). Focussen op de
6		vraagstelling (hematurie) en niet op één parameter (dysmorphic
7		RBC). Via flow zijn er meerdere mogelijkheden.
8		- Appels met appels vergelijken (literatuur gouden standaard
9		gesedimenteerde microscopie vs. gecentrifugeerd vs. automatische
10		microscopie vs. flowcytometrie)
11	Beckman Coulter	
12	<i>Knelpunt:</i>	Geen.
13	<i>Eens met concept</i>	Ja.
14	<i>uitgangsvragen:</i>	
15	<i>Prioritering uitgangsvragen:</i>	4 – 2 – 6.
16		
17	Van Patiëntenfederatie Nederland , NFU , SAN , en Siemens is geen reactie ontvangen.	
18		
19		

Concept raamwerk NVKC Richtlijn laboratoriumdiagnostiek bij hematurie	
Module	Uitgangsvraag
Pre-analyse	1. Wat is de indicatie voor dit onderzoek en bij welke patiëntengroep?
	2. Wat is een optimaal urinemonster voor de analyse? a. het tijdstip van de afname (1e/2e ochtend/random?, middenstroom, blaastijd, etc.) b. stabiliteit van het monster (de toelaatbare tijd tussen urinelozing en de analyse, bijv. vers binnen een uur gefixeerd? Of langer in een bewaarmedium?) c. geschikte type buizen voor de urineverzameling (buizen met een fixatief of andere stabiliserende stoffen) d. manier van opwerken voorafgaand aan analyse (bijv. de centrifugatiekracht) e. manier van opslag en hoe lang?
	3. Voorbereiding voor de manuele microscopie? (bijv. volume van de gesuspendeerde pellet: 0.5 ml of 0.25 ml?, volume op het glaasje (een druppel? 50ul?))
Analyse	4. Wat is een optimale analysetechniek: lichtmicroscopie, fase-contrastmicroscopie, automatische sedimentanalysers?
	5. Bij de manuele microscopie minimale telling (100? 200?), hoeveel gezichtsvelden en door hoeveel analisten (1 of 2)?
	6. Wat zijn de criteria om de verschillen in morfologie te herkennen en te categoriseren (bijv. acanthocyten of G1 cellen of D1-D2-D3 cellen, etc.)
Post-analyse	7. Wat is de relatie tussen de erythrocytaire vormafwijkingen en het ziektebeeld?
	8. Eisen inzake verplicht te rapporteren afwijkingen
	9. Helderheid en consensus bereiken over de uiteindelijke rapportage van de bevindingen (bijv. X% totaal waarvan Y% kenmerkende vorm, enkele/meerdere erythrocytencilinders aanwezig).
Kwaliteit	10. Wat is een optimaal scholingsprogramma voor de interpretatie (hoe vaak?)
	11. Wat is een optimaal intern en extern kwaliteitprogramma?

Afbakening
Aanleiding voor het maken van de richtlijn Differentiatie tussen nefrologische en urologische oorzaken van hematurie is klinisch van groot belang. In de dagelijkse praktijk wordt de morfologische beoordeling van urine – niet-invasieve en relatief goedkope diagnostiek – als meest onderscheidende factor beschouwd. De uitvoering en interpretatie van dit onderzoek is echter niet eenvoudig. Er is geen standaardmethode voor het herkennen van meer dan 30 verschillende vormafwijkingen van erythrocyten en er is geen eenduidige rapportage naar de kliniek. Tussen en binnen laboratoria zijn er grote verschillen. Dit onderstreept de behoefte aan consensus met als doel de uitvoering van dit onderzoek te harmoniseren. Dit bevordert de doelmatigheid, zodat de patiënt (sneller) in het juiste diagnostische en therapeutische pad terecht komt.
Doel van de richtlijn Het doel is het ontwikkelen van een evidence based richtlijn, zodat de uitvoering, rapportage en interpretatie van microscopische analyse en daarbij behorende morfologische beoordeling van urine in het kader van hematurie kan worden gestandaardiseerd en geharmoniseerd.
Afbakening van de richtlijn De richtlijn zal globaal drie onderwerpen behandelen: preanalytische, analytische en postanalytische fase van urinesedimentonderzoek in het kader van erythrocytenmorfologie en andere vormafwijkingen. Met betrekking tot de preanalytische fase, zullen de toelaatbare tijd tussen urinelozing en de analyse, geschikte type buizen voor de urineverzameling en monsterbewerking worden behandeld. Wat betreft de analytische fase, zullen de definitie van afwijkende erythrocyten in de urine, de verschillende categorieën binnen de afwijkende erythrocyten, en hun betrekking tot het klinisch beeld, technieken zoals manuele en automatische microscopie, valkuilen en meetonzekerheid worden beschreven. Wat betreft de postanalytische fase zullen de inhoud en de frequentie van de rapportage worden beschreven. Ten slotte wordt aandacht besteed aan de implementatie van de richtlijn, in de vorm van handvaten voor mogelijke scholing en kwaliteitsprogramma's en instructies voor de patiënt.
Beoogde gebruikers van de richtlijn De richtlijn is primair bedoeld voor laboratoriumspecialisten klinische chemie die in de praktijk te maken krijgen met de aanvraag urinesediment analyse. Daarnaast zal de richtlijn relevant zijn voor andere specialismen (o.a. internisten, nefrologen, urologen, kinderartsen en huisartsen).