

# Hematurie

Napels, 6 –9 april 2022



- Albert-Jan Aarnoudse, nefroloog
- Kevin De Laet, uroloog
- Iris Ketel, kaderhuisarts urogynaecologie

# Inhoud presentatie



- Casus 1 macroscopische hematurie
- Casus 2 microscopische hematurie

Bij de casuïstiek bespreken we achtereenvolgens:

- Differentiaal diagnose
- Diagnostiek 1ste
- Verwijsbeleid naar 2de lijn
- Diagnostiek (en beleid) 2de lijn

# Meneer Kok, 75 jaar



Rvk:

Dysurie en vaak aandrang met kleine beetjes urine

- Overige anamnese gb
- Voorgeschiedenis
  - 1980 onderwandinfarct
  - Decompensatie cordis
  - 2019 Grote Longtumor met mogelijke ingroei in de omgeving, curatief

# Wie doet er lichamelijk onderzoek?

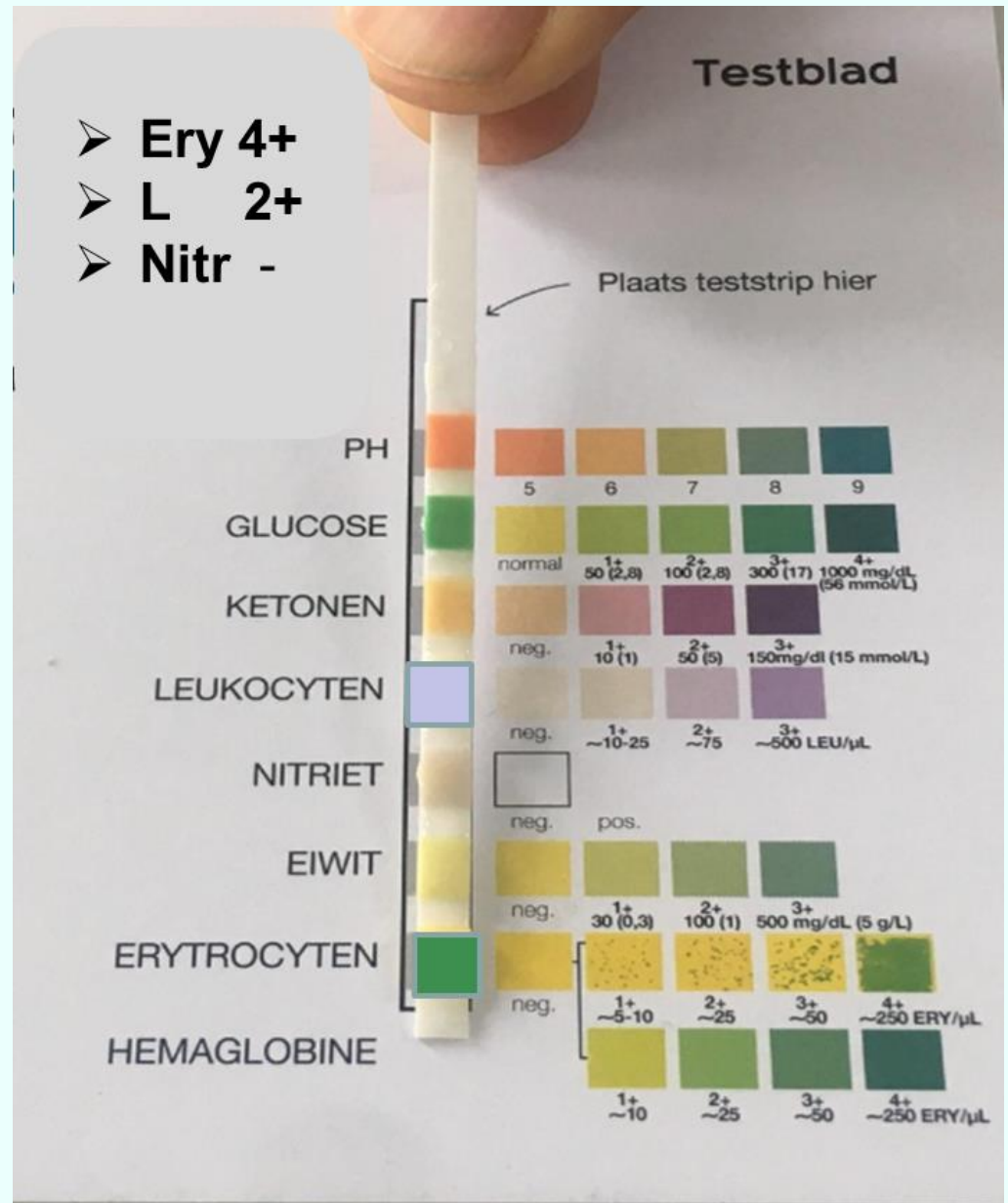
NHG-standaard mictieklachten bij mannen 2014

- Onderzoek abdomen (retentie blaas?)
- Onderzoek penis:
  - Anatomische afwijkingen (zoals hypospadie en fimose)
  - Ecoulement (SOA)
- Rectaal toucher en beoordeel of er sprake is van:
  - Anale of rectale pathologie
  - Vergrote prostaat (passend bij prostaathypertrofie of carcinoom)
  - Fecale impactie



# Urinstick Meneer Kok

- Ery 4+
- L 2+
- Nitr -



# Meneer Kok

- Dipslide + ; R/  
ciprofloxacine
- 2 maanden later  
recidief klachten
- Opnieuw diagnostiek  
UWI



# Half jaar later...



## Diagnoses

2x UWI, overactieve blaas, niersteen,

## Diagnostiek

Urinesticks, kweek, Echo, x-BOZ en lab

## Behandeling

2x 14 dagen ciprofloxacine, oxybutynine, betmiga en diclofenac

# 1 maand later.. SPOED!

- Macroscopische hematurie
- Retentieblaas door stolsel

Beleid

- CAD
- Verwijzing uroloog



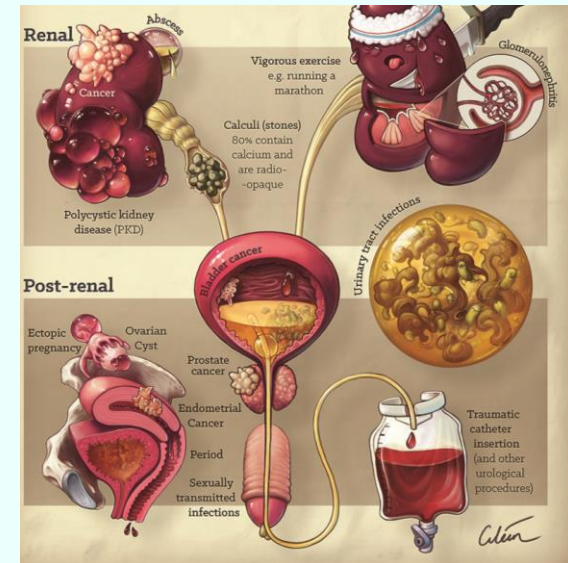


# DD bij macroscopische hematurie?



# DD Macroscopische hematurie

- **Blaasontsteking (23%)**
- **Blaaskanker (17%)**
- Prostaatvergroting (goedaardig) (12%)
- Steenlijden (10%)
- Goedaardige essentiële hematurie (10%)
- Prostaatontsteking (9%)
- **Nierkanker (6%)**
- Nierbekkenontsteking (4%)
- **Prostaatcancer (3%)**
- Vernauwing plasbuis (2%)



# Diagnostiek bij macroscopische hematurie?

- Blaasontsteking (23%)
- Blaaskanker (17%)
- Prostaatvergroting (goedaardig) (12%)
- Steenlijden (10%)
- Goedaardige essentiële hematurie (10%)
- Prostaatontsteking (9%)
- Nierkanker (6%)
- Nierbekkenontsteking (4%)
- Prostaatkanker (3%)
- Vernauwing plasbuis (2%)



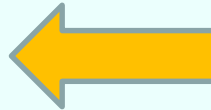
# Diagnostiek

## Anamnese

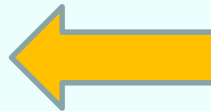
- Familiale voorgeschiedenis
  - Niercelca
  - Prostaatca
  - Nierstenen
  - Syndromen (Lynch, BDH, Tubereuse sclerose)
- Risicofactoren

# Risicofactoren

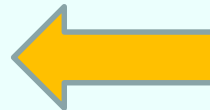
- Prostaatca
  - Familiaal
  - Geen andere overtuigende
- Blaasca
  - Roken
  - Chemische stoffen oa aniline
  - Schistosomiasis
- Niercelca
  - Roken
  - Obesitas
  - Hypertensie
- UCC nier
  - Roken
  - Aristocholzuur
  - Lynch



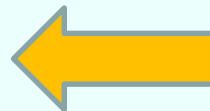
Summary of evidence	LE
Prostate cancer is a major health concern in men, with incidence mainly dependent on age.	3
Genetic factors are associated with risk of (aggressive) PCa.	3
A variety of exogenous/environmental factors have been associated with PCa incidence and prognosis.	3
Selenium or vitamin-E supplements have no beneficial effect in preventing PCa.	2a
In hypogonadal men, testosterone supplements do not increase the risk of PCa.	2
No specific preventive or dietary measures are recommended to reduce the risk of developing PCa.	1a



Summary of evidence	LE
Worldwide, bladder cancer (BC) is the tenth most commonly diagnosed cancer.	2a
Several risk factors connected with the risk of BC diagnosis have been identified.	3
Tobacco smoking is the most important risk factor for BC.	3



Summary of evidence	LE
Several verified risk factors have been identified including smoking, obesity and hypertension. These are considered definite risk factors for RCC.	2a



Summary of evidence	LE
Aristolochic acid and smoking exposure increases the risk for UTUC.	2a
Patients with Lynch syndrome are at risk for UTUC.	3

**Anamnese**

<p><b>Risicofactoren:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leeftijd &gt; 40 jaar</li> <li>• mannelijk geslacht</li> <li>• macroscopische hematurie</li> <li>• recidiverende urineweginfecties</li> <li>• voorgeschiedenis van roken</li> </ul>	<p><b>Maligniteit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bestraling van het kleine bekken</li> <li>• blootstelling aan gevaarlijke stoffen (bijvoorbeeld benzenen of aromatische aminen in de chemische industrie)</li> </ul>
--	---

# Diagnostiek

- Anamnese
  - Familiaal
  - Risicofactoren
  - (Plas)klachten

(Flank)pijn  
Plasklachten

# Relevantie van plasklachten bij hematurie?



# Plasklachten (25%)

## Opslagstoornissen

Vaak kleine beetjes plassen

Loze aandrang

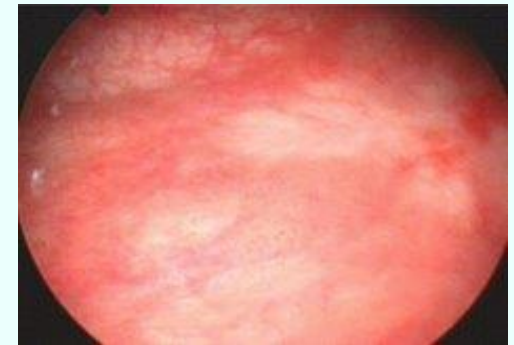
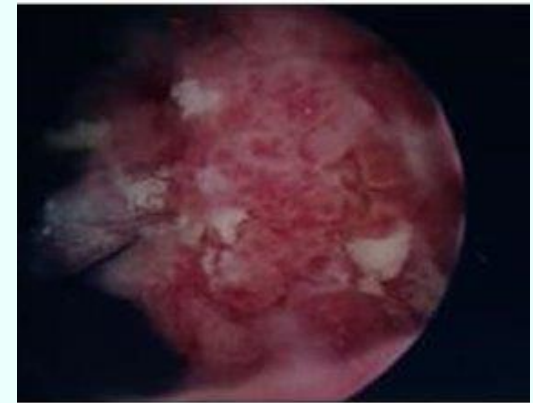
Krampen

Plotse heftige aandrang

Urgentieverlies

Pijn

## Ledigingsstoornissen





# Diagnostiek

- Anamnese
  - Familiaal
  - Risicofactoren
  - (Plas)klachten
- Lichamelijk onderzoek

- Lichamelijk onderzoek
  - Gevorderde stadia
  - Rectaal (dd Pca) of vaginaal toucher

# Diagnostiek

- Urine sediment
- Laboratorium
  - Nierfunctie
  - PSA
  - INR bij antico
  - Stollingsonderzoek slechts bij positive (fam) anamnese
  - Gerichte bepalingen bv Hb

- Anamnese
  - Familiaal
  - Risicofactoren
  - (Plas)klachten
- Lichamelijk onderzoek
- Urinesed/kweek
- Lab

HA

# Beeldvorming macrohematurie

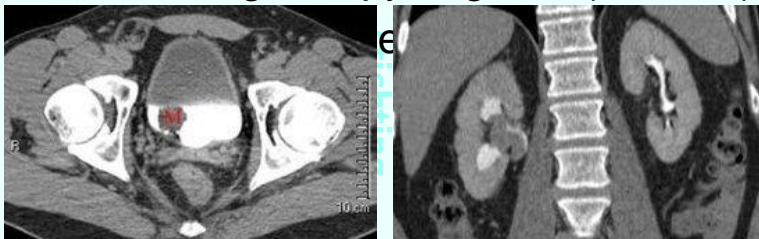
- Echo nieren
  - Benigne
  - Urolithiasis icm BOZ
  - Soms zie je maligniteit (RCC)
- BOZ
  - Verdenking lithiasis icm echo

HA

- CT blanco
  - Bij verdenking lithiasis ipv echo en BOZ

URO

- CT IVP
- Cystoscopie
- Retrograde pyelografie (invasief)



- 24 procent van macroscopische hematurie is maligniteit
- >90 procent daarvan is blaascarcinoom
- Leeftijd > 40 jaar

## Conclusies

Niveau 4 Cystoscopie is vooralsnog de gouden standaard voor de detectie van blaastumoren.

D Mening werkgroep

Niveau 3 Een leeftijdsgrens waarboven een cystoscopie bij hematurie dient te worden uitgevoerd, is onduidelijk.

B Cillen 2009<sup>5</sup>

# Diagnostiek meneer Kok

RF bij deze man:

Roken, heeft ook al longca gehad, man, leeftijd, rec uwis

Cystoscopie:

*" Geen strictuur van de urethra, middenkwab met wat steenachtige aanslag?, urethra prostatica open, niet obstructief ogend, bloedend na scopie, forse*

*trabeculatie, ten minste een klein divertikel, ostia niet a vue, blaasslijmvlies lastig te beoordelen wegens sneeuwstormeffect in de blaas, op blaasbodem zowel links als rechts afwijkend weefsel dd blaastumor? dd uwi?"*



# Casus 2

- Meneer Bos, 30jr
- Hypotheekkeuring
- Blanco VG
- Urinestick: eiwit  
++++ ery +++
- Leukocyten +



# stelling



*‘ Positieve urinestick toont microscopische hematurie aan’*

**Onjuist; maakt geen onderscheid tussen hematurie, hemoglobinurie of myoglobinurie (sensitiviteit 91,6% en specificiteit 56,9%)**

# Foutpositieve testuitslagen



- myoglobinurie, hemolyse
- forse bacteriurie
- oxiderende schoonmaakmiddelen bij het reinigen van verzamelpotjes
- contaminatie met bijvoorbeeld menstruatiebloed of bloed uit darmen

# Foutnegatieve testuitslagen

- hoge concentraties eiwit ( $> 5$  g/l),
- vitamine C of nitriet ( $> 2,5$  mmol/l),
- conserveermiddelen (formaline).



# Wat zou u doen?



- 1) U meet een bloeddruk en vraagt lab aan
- 2) U adviseert over 1 week controle urine
- 3) U twijfelt of het urologisch of nefrologisch probleem is en vraagt een urinesediment aan
- 4) U pakt direct uw microscoop

# Stappenplan voor microscopisch erythrocytenverlies in de urine



## 1 Anamnese en lichamelijk onderzoek



### ▶ Erythrocytenverlies met duidelijke oorzaak:

- bij tekenen van urineweginfectie, urolithiasis of urethritis, volg de betreffende NHG-Standaard
- bij trauma, herhaal urinestick na 6 weken

### ▶ Erythrocytenverlies zonder duidelijke oorzaak:

- herhaal de urinesticktest na 1 week (vooraf niet intensief sporten, geen menses)
- indien de erythrocyten afwezig zijn in het tweede urinemonster, doe dan na enkele weken nog een derde urinesticktest
- als 2 van de 3 urinesticktests binnen enkele weken positief zijn, is er sprake van persistent erthrocytenverlies in de urine

## 2 Uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek



- ### ▶ Bij persistent erthrocytenverlies in de urine zonder duidelijke oorzaak, besteed aandacht aan nefrogene, urologische en aandoeningen buiten de urinewegen (zie Anamnese)

## 3 Urinesedimentbepaling bij persistent erthrocytenverlies zonder oorzaak



- ### ▶ Verwijs naar het laboratorium

# Relevante oorzaken van erythrocytenverlies in de urine bij volwassen patiënten in de eerste lijn



## ► Aandoeningen van de nieren en urinewegen

### Ontsteking

- cystitis
- pyelonefritis
- prostatitis
- glomerulaire aandoening (zeldzaam)

### Benigne tumoren van nieren, blaas en urethra

- abces
- poliep
- angiomyolipoom
- oncocytoom
- prostaathypertrofie (zeldzaam)

### Maligne tumoren van nier(bekken), blaas en prostaat

### Trauma van nier, nierbekken, blaas, urethra

### Nierinfarct door cardiovasculaire aandoening (zeldzaam)

## ► Aandoeningen buiten de urinewegen

### Gynaecologisch, zoals:

- atrofie van het vaginale slijmvlies
- carcinomen van cervix, uterus en endometrium (zeldzaam)

### Enterologisch, zoals:

- aambeij
- colitis (zeldzaam)
- diverticulitis coli (zeldzaam)
- appendicitis (zeldzaam)

## ► Algemene aandoeningen (zoals)

### Hemorragische diathesen

- hemofilie
- trombocytopenie
- sikkelcelanemie (zeldzaam)

## ► Oorzaak onbekend

# Diagnose microscopische hematurie

- Urinesediment; verse urine
- $\geq 3$  erythrocyten per microscopisch gezichtsveld in gecentrifugeerde urine



3

### Urinesedimentbepaling bij persistentend erythrocytenverlies zonder oorzaak



► Verwijs naar het **laboratorium**

4

### Let op dysmorfe erythrocyten



► < 40% dysmorfe erythrocyten

- oorzaak ligt zeer waarschijnlijk in lagere urinewegen en/of buiten de urinewegen
- overweeg aanvullend onderzoek: dipslide met eventueel urinekweek, buikoverzichtsfoto, echo, indien nodig CT-abdomen
- overweeg aanvullend gynaecologisch onderzoek en rectaal toucher

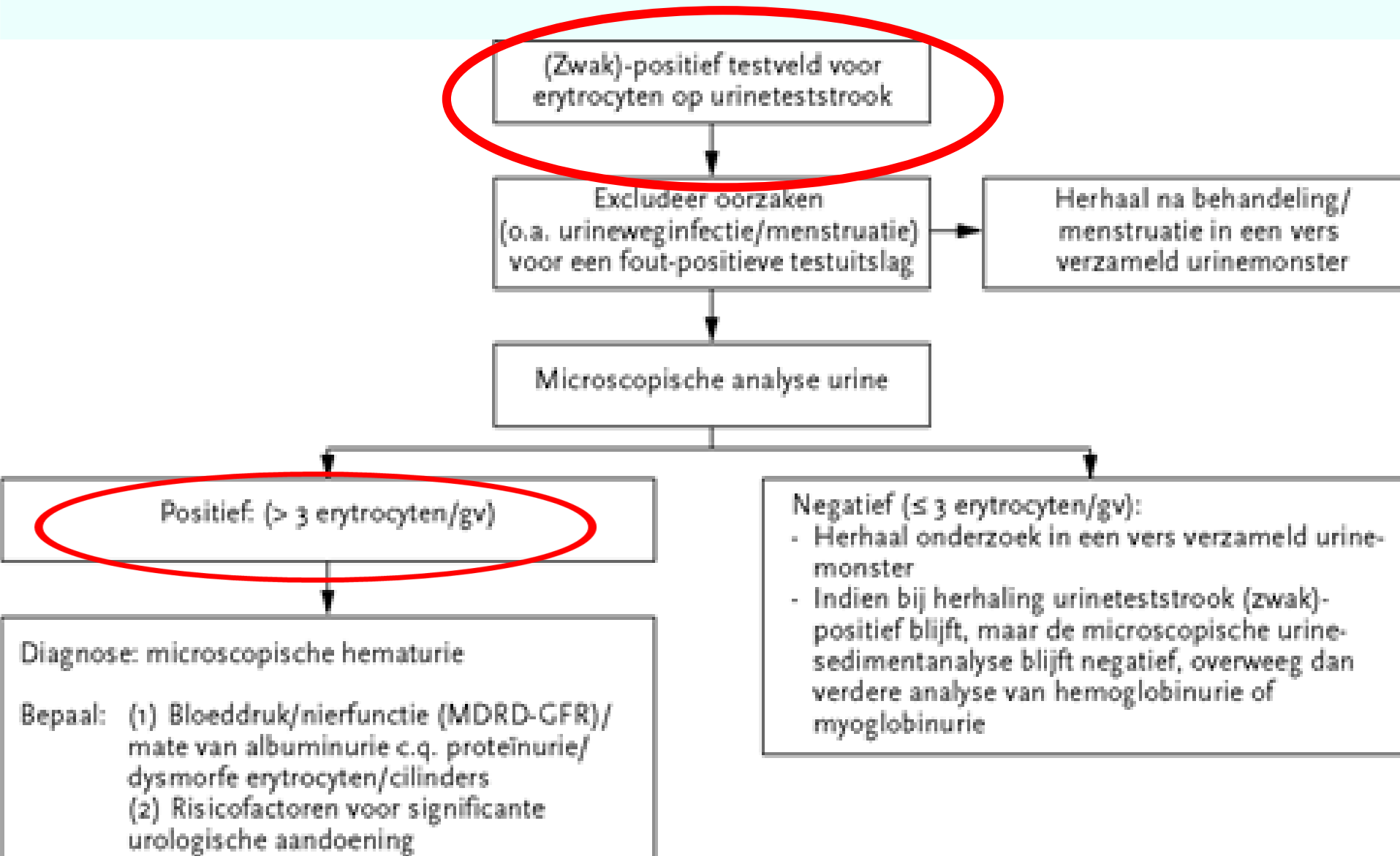
► > 40% dysmorfe erythrocyten en cilinders

- bepaal aanvullend bloeddruk, oedeem, glomerulusfiltratiesnelheid, eiwit in de urine
- verwijs naar of overleg met internist/nefroloog

# Meneer Bos

- Dysmorfe erythrocyten < 10%
- Proteinurie 2,3g/dag
- Bloeddruk 150/85
- Kreat 205, eGFR 34

# Meneer Bos



# Meneer Bos

Diagnose: microscopische hematurie

Bepaal: (1) Bloeddruk/nierfunctie (MDRD-GFR)/  
mate van albuminurie c.q. proteïnurie/  
dysmorfie erythrocyten/cilinders  
(2) Risicofactoren voor significante  
urologische aandoening

sedimentanalyse blijft negatief, overweeg dan  
verdere analyse van hemoglobininurie of  
myoglobininurie

Tekenen van primaire nierziekte  
Indien één van onderstaande aanwezig:

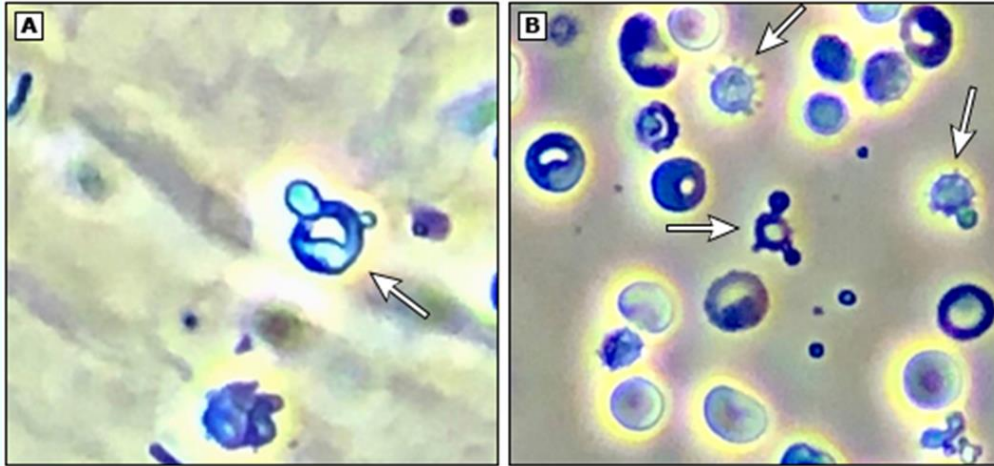
- Nieuwe hypertensie
- Gestoorde nierfunctie (MDRD-GFR < 60 ml/min)
- Albuminurie > 300 mg/dag of albumine-  
kreatinineratio > 25 mg/mmol bij mannen of  
> 35 mg/mmol bij vrouwen
- Dysmorfie erythrocyten
- Cilinders (met name erythrocyten)

Verwijzing interne geneeskunde/nefrologie

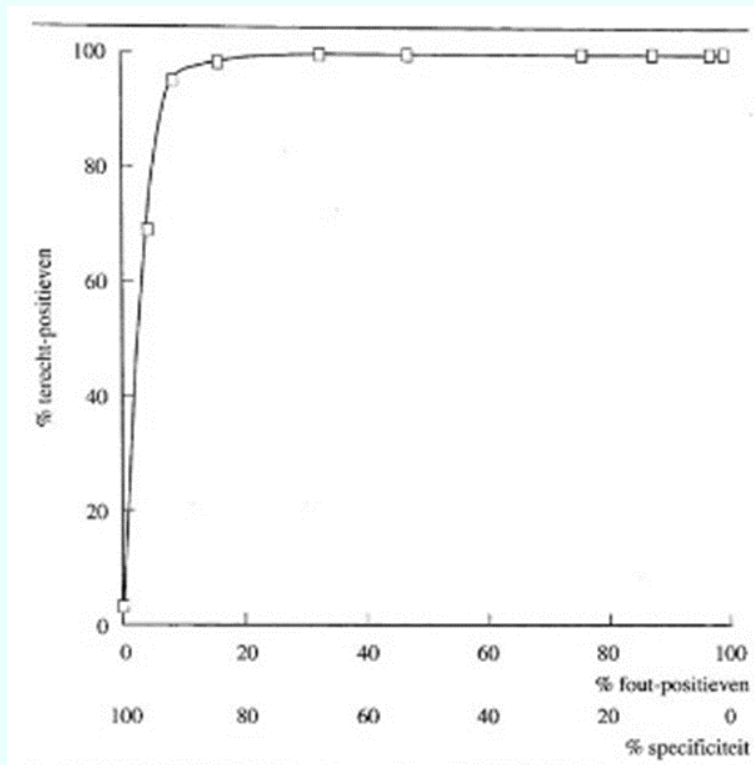
langer dan 60 jaar



# Dysmorphie / cilindars



# Waarom 40% dysmorfie als afkapwaarde



FIGUUR 3. Sensitiviteit en specificiteit van onderzoek op dysmorphe erythrocyten in het urinesediment voor het opsporen van een urologische aandoening bij 107 patiënten met hematurie: 'receiver operating characteristic'-curve. De curve komt tot stand door afkappunten voor dysmorfie te kiezen met intervallen van 10% en bij elk afkappunt het percentage fout-positieven (100% minus specificiteit) uit te zetten tegen het percentage terecht-positieven (sensitiviteit); van links naar rechts zijn op de curve aangegeven de afkapperpercentages dysmorphe erythrocyten 0, 10, 20, .... 90.

# Microscopisch hematurie is frequent

- prospective cohort study 2,421,585 mensen alle leeftijden
  - 40 % asymptomatisch microscopisch hematurie.
  - 1/3 kwam het niet terug.
- 1000 mannen, jaarlijks urine tussen 18 and 33 jaar
  - 1x hematurie in 39 %
  - 16 %  $\geq 2x$

# Risico op progressieve nierschade in afwezigheid van alarmsymptomen

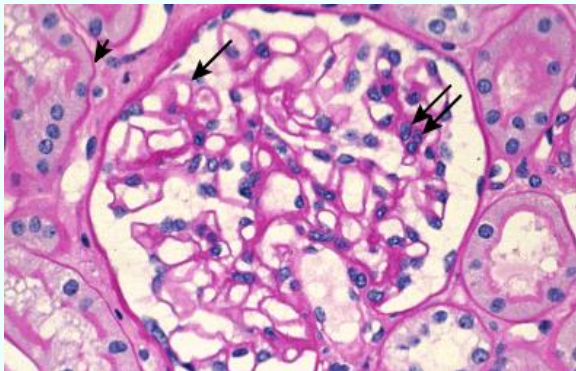
studie	56,000 volwassenen mean follow-up 5.8 jr		Screening 1,203,626 (16 -25 jr), 22jr follow-up	
	Hematurie zonder proteinurie	Hematurie met proteinurie	Geen hematurie	Wel hematurie
	432	134		3690 (0,3%)
nierinsufficiëntie	0%	15%	539 (0,045%)	26 (0,7%)

# Nefrologische dd

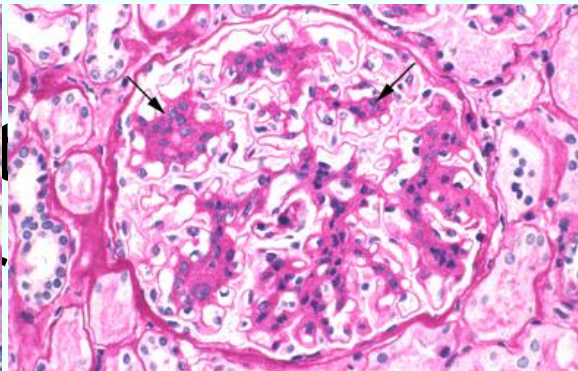
- Acute glomerulonefritis (in kader van een systeemziekte)
- IgA-nefropathie
- Dunne membraanziekte
- Alport (mn jongens X-gebonden vorm icm doofheid)
- Nut cracker en loin-pain hematuria

# IgA nefropathie

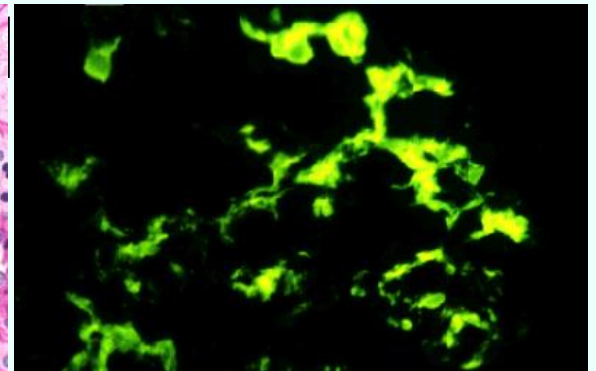
- Meest voorkomende vorm van glomerulonefritis



Normale glomerulus



IgA nefropathie



IF IgA nefropathie

- Verminderde afbraak door verminderde galactosylering

# Presentatie IgA

- 40-50% macroscopisch hematurie, vaak ttv keelontsteking
- 30-40% microscopisch hematurie
- <10% rapid progressive glomerulonephritis of nefrotisch syndroom



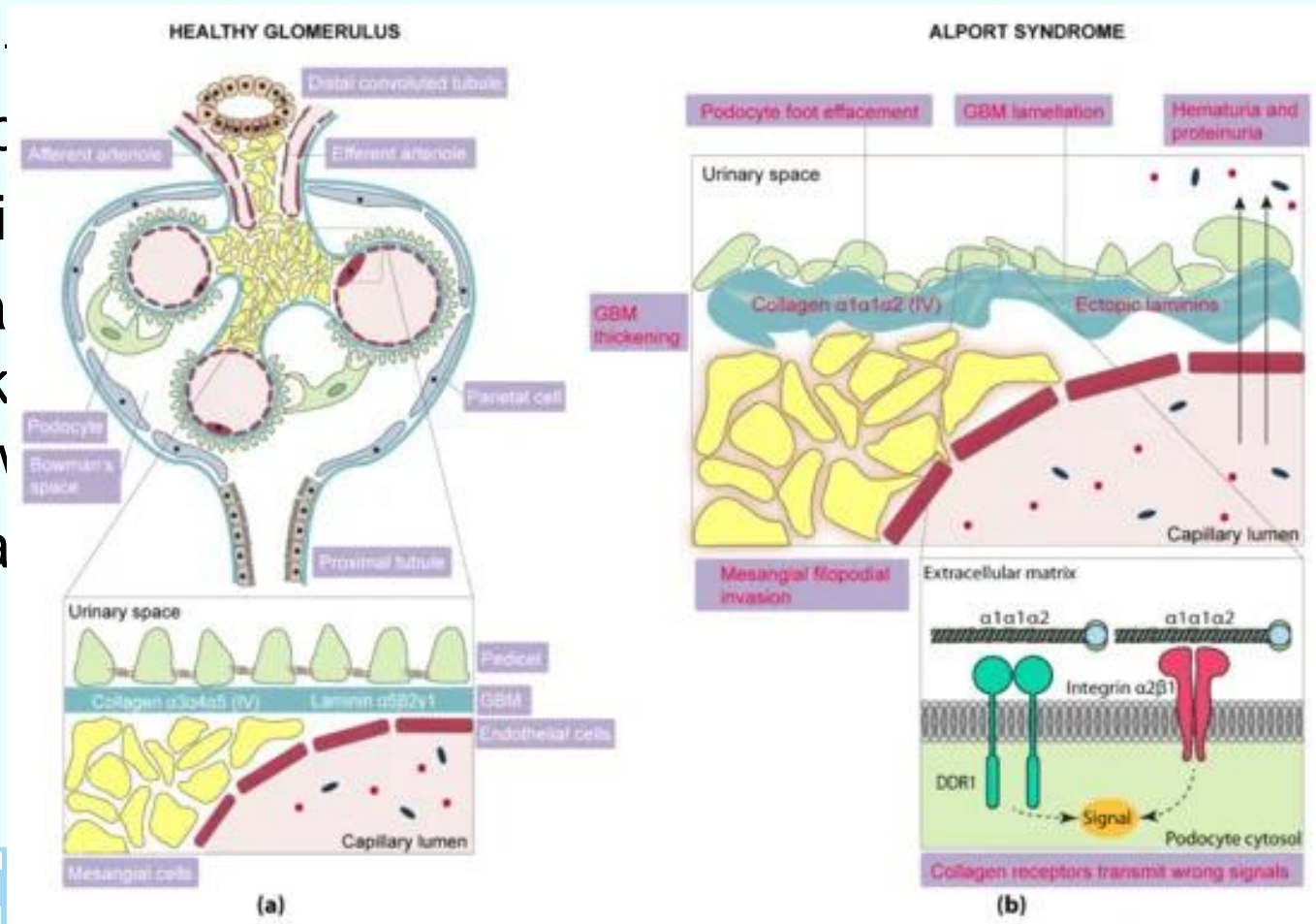
# Prognose IgA

- Bij geen/beperkte proteinurie ( $<0.5\text{g/dag}$ ) lage kans op ESRD
- Bij proteinurie  $> 0.5\text{g/dag}$  of kreatstijging: 15-25 % in 10j, 20-30% in 20 j ESRD
- Therapie
  - Zout en eiwitbeperking, niet roken, gewichtsbeperring
  - Behandelen bloeddruk/proteinurie (ACE, SGLT2)
  - High-risk: overweeg immuunsuppressie indien nog geen chronische schade



# Alport

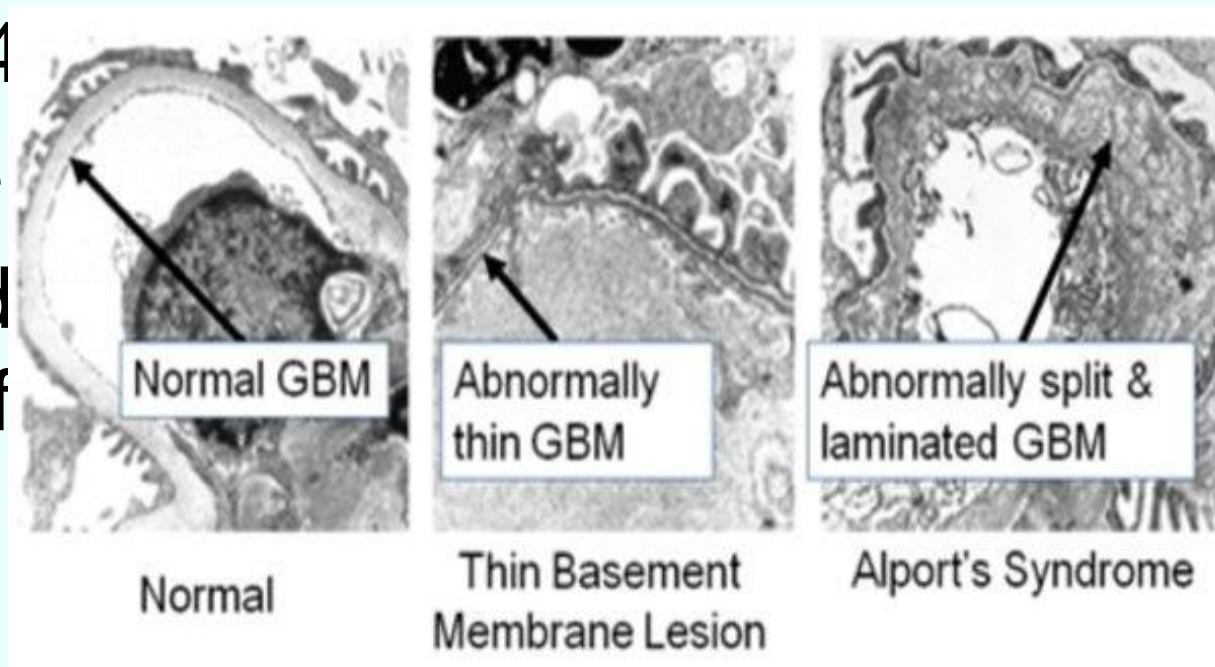
- Mutation of COL4A3, COL4A3BP, or COL4A4
- X-linked recessive
- Klerbsaugerkrankung
- Linkage disequilibrium
- Dialysezugang



ns  
ant  
ng-

# Dunne membraanziekte

- In 40-50% van families afw in Col4A3 en Col4A4
- Overerfelijk
- Zeldzaam
- nierf



# Wie wordt terug verwezen

- Gezien genoemd laag risico op progressieve nierschade bij geen of beperkte proteinurie: vrijwel iedereen
- Gezien kleine kans (maar wel grote gevolgen) wel advies op te volgen op ontwikkelen proteinurie of hypertensie als voorbode van ernstiger nierschade

# Meneer Bos

- Nierbiopt: IgA-nefropathie met vooral veel chronische schade
- Behandeling: ACE-remmer
- 1,5jr later: start hemodialyse
- 1 jr na start hemodialyse: transplantatie met nier van Facebook

Positief (> 3 erythrocyten/gv)

Diagnose: microscopische hematurie

Bepaal: (1) Bloeddruk/nierfunctie (MDRD-GFR)/  
mate van albuminurie c.q. proteïnurie/  
dysmorphe erythrocyten/cilinders  
(2) Risicofactoren voor significante  
urologische aandoening

Tekenen van primaire nierziekte

Indien één van onderstaande aanwezig:

- Nieuwe hypertensie
- Gestoorde nierfunctie (MDRD-GFR < 60 ml/min)
- Albuminurie > 300 mg/dag of albumine-  
kreatinineratio > 25 mg/mmol bij mannen of  
> 35 mg/mmol bij vrouwen
- Dysmorphe erythrocyten
- Cilinders (met name erythrocyten)

Verwijzing interne geneeskunde/nefrologie

Indien geen tekenen van primaire nierziekten  
OF positieve risicofactoren: urologische analyse

Jonger dan 50 jaar:  
Overweeg verrichten van echo en/of cystoscopie

Ouder dan 50 jaar:  
Echo en cystoscopie; bij negatieve analyse overweeg  
een uCT of CTU en urinecytologie

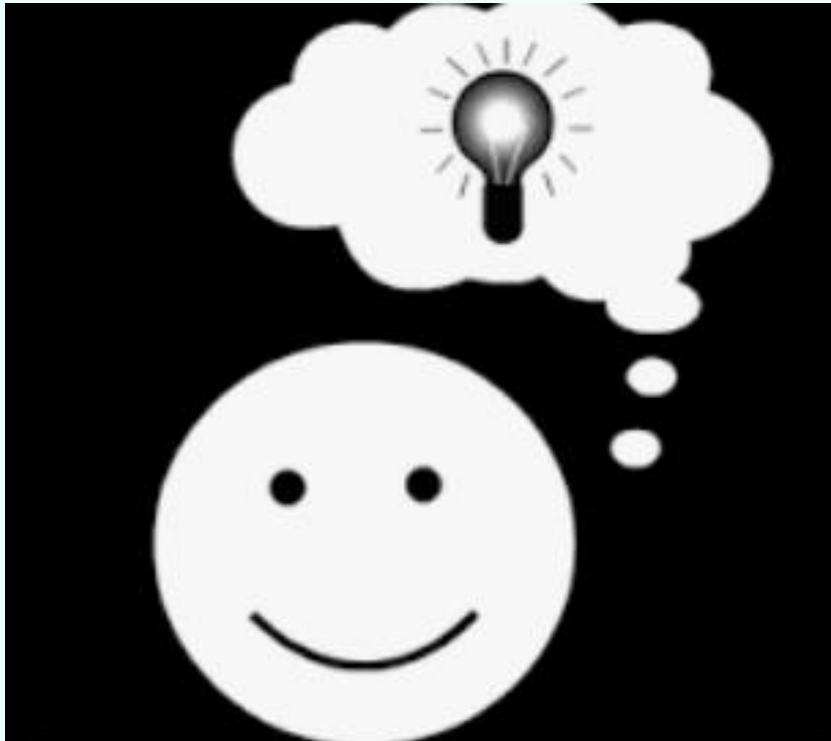
**Let op!**

Na een negatieve urologische analyse kan soms  
een radiologische analyse nodig zijn en overweeg

Negatief ( $\leq 3$  erythrocyten/gv):

- Herhaal onderzoek in een vers verzameld urine-  
monster
- Indien bij herhaling urineteststrook (zwak)-  
positief blijft, maar de microscopische urine-  
sedimentanalyse blijft negatief, overweeg dan  
verdere analyse van hemoglobininurie of  
myoglobininurie

# Onthoud!



- Let op! persisterende macroscopische hematurie en mictieklachten DD blaascarcinoom
- mannen met blaascarcinoom heeft  $\frac{1}{4}$  mictieklachten
- Macroscopische hematurie; alarm symptoom; nadere analyse uroloog
- Erythrocyten in urine of na UWI; ALTIJD follow up bij aanwezigheid risicofactoren blaascarcinoom
- Asymptomatisch microscopische hematurie; nadere diagnostiek huisarts inzetten!

# STELLINGEN



- I. Na een UWI met hematurie doe ik altijd een controle urinestick
- II. Bij antistolling gebruik en macroscopische hematurie verwijs ik niet naar de uroloog
- III. Bij herhaalde asymptomatische microscopische hematurie doe ik jaarlijkse controle op nierfunctie en proteïnurie

## *Studie met ptn die bloedverdunners gebruiken:*

- 10% microscopische hematurie en*
  - daarvan 10% blaasmaligniteit;*
  - dit percentage wijkt niet veel af van patiënten die geen bloedverdunners gebruiken;*
- 
- DUS antistolling is geen reden om minder alert te zijn*

Niveau 2

Bij patiënten met macroscopische hematurie die antistolling gebruiken, is er niet minder kans op het vinden van een maligniteit bij analyse.

*B Avidor 2000<sup>3</sup>; B Hovius 2007<sup>6</sup>; B Van Savage 1995<sup>4</sup>*

Niveau 2

Patiënten die antistolling gebruiken en microscopische hematurie hebben, zullen op de gebruikelijke wijze moeten worden geanalyseerd.

*A2 Culclasure 1994<sup>7</sup>*