

Bijlage ‘Laboratoriumonderzoek’

In deze bijlage wordt aanvullende informatie gegeven over het laboratoriumonderzoek dat in verschillende modules binnen deze richtlijn wordt genoemd.

Introductie

Hematurie wordt gedefinieerd als een toename van erythrocyten boven een afkapwaarde van ≥ 3 erythrocyten per gezichtsveld (in gecentrifugeerde urinemonsters) bij een 400x vergroting. Er wordt onderscheid gemaakt tussen macroscopische (zichtbaar met het blote oog) of microscopische (niet-zichtbaar met het blote oog) hematurie. Een concentratie van 1 ml bloed per 100 ml urine is al voldoende om macroscopische hematurie te veroorzaken. In zeldzame gevallen kan urine rood gekleurd of donker zijn vanwege myoglobinurie (als gevolg van rhabdomyolyse) of hemoglobinurie (als gevolg van hemolyse).

Automatische urinesedimentanalyzers worden vaak gebruikt voor de routine erythrocytentelling. De afkapwaarde die wordt gehanteerd is afhankelijk van de fabrikant, de bijbehorende instellingen en de validatie-/verificatieprocedure van het uitvoerende laboratorium en varieert in Nederland tussen 15 en 25 erythrocyten per microliter (in niet-gecentrifugeerde urinemonsters). Over het algemeen is deze afgestemd op ≥ 3 erythrocyten per gezichtsveld. Voor de bij u geldende afkapwaarden, kunt u uw eigen laboratorium raadplegen.

Urinescreening door middel van urinestripanalyse

Een urinestrip, ook wel bekend als een urinesticktest, urineteststrook of urinedipstick (hierna: dipstick) is voorzien van testvelden die geïmpregneerd zijn met reagentia voor onder andere de bepaling van erythrocyten (en/of vrij hemoglobine) en eiwit.

Op het erythrocytentestveld wordt zowel het vrije hemoglobine als het hemoglobine in de erythrocyt gemeten. Hemoglobine heeft een zogenaamde pseudoperoxidaseactiviteit, wat een kleurindicator kan oxideren tot een gekleurd product dat doorgaans door een (semi-)automatische analyzer wordt afgelezen. De uitslag wordt meestal opgegeven in categorieën, variërend van negatief, spoor, zwak positief, positief tot sterk positief. Deze categorieën kunnen ook worden aangegeven op een arbitraire schaal, zoals (-), (\pm), (1+), (2+), (3+), (4+), (5+). De keuze voor de classificatie hangt af van de fabrikant en het betreffende laboratorium.

Het is belangrijk op te merken dat elke categorie overeenkomt met een specifiek aantal erythrocyten per microliter (ery/ μ l). Hieronder worden enkele voorbeelden gegeven van de meest gebruikte dipsticks van verschillende fabrikanten.

Voorbeeld 1		Voorbeeld 2		Voorbeeld 3		Voorbeeld 4	
categorie	# ery / μ l	categorie	# ery / μ l	categorie	# ery / μ l	categorie	# ery / μ l
negatief	0	negatief	0	negatief	0	negatief	<10
spoor	10	\pm	10	1+	5 tot 10	1+	10
1+	25	1+	20	2+	25	2+	25
2+	80	2+	50	3+	50	3+	50
3+	200	3+	250	4+	250	4+	150
						5+	250

De categorie van 10 erythrocyten per microliter (in niet-gecentrifugeerde urinemonsters) op de dipstick komt overeen met 2 erythrocyten per gezichtsveld (in gecentrifugeerde urinemonsters) onder een manuele microscoop. De omrekeningsfactor is ongeveer 5, waarmee 10 erythrocyten per microliter dus overeenkomt met spoor (\pm) of zwak positief (1+). Een uitslag van meer dan spoor (\pm) of zwak positief (1+) is vaak aanleiding tot manuele of automatische microscopische urinesedimentanalyse.

Op een eiwittestveld wordt een zuur-base-indicator van kleur veranderd door negatief geladen eiwitten, voornamelijk albumine. Andere eiwitten, zoals immunoglobulinen, reageren doorgaans nauwelijks. Een (semi)automatische analyzer genereert een uitslag die dezelfde arbitraire schaal van (-), (\pm), (1+), (2+), (3+), (4+) tot (5+) hanteert en die kan worden geïnterpreteerd als negatief, spoor, zwak positief, positief of sterk positief. Elke categorie komt overeen met een concentratie eiwit (in g/l).

Een bereik tussen 100 en 300 mg/l is gebruikelijk voor eiwittestvelden op dipsticks; de gevoeligheid van het testveld kan echter variëren afhankelijk van de fabrikant en de keuze van het uitvoerende laboratorium. Milde tot matige albuminurie wordt met dit testveld niet gedetecteerd.

De aanwezigheid van proteïnurie in combinatie met hematurie wijst sterk op een nefrologische oorzaak, dus een dipstick positief voor eiwittestveld en erythrocytetestveld rechtvaardigt nefrologische follow-up. Gezien de beperkingen van de dipstick is het essentieel om de mate van albuminurie en proteïnurie nauwkeurig (kwantitatief) te meten. Grenswaarden van >300 mg/24 uur voor albumine-uitscheiding (AER, albumin excretion rate) en >500 mg/24 uur voor eiwit-uitscheiding (PER, protein excretion rate) worden beschouwd als ernstige albuminurie en proteïnurie. Bij forse macroscopische hematurie kan enig eiwit uit het serum in de urine worden aangetoond, maar proteïnurie van >1 g/24 uur past bij een nefrogene oorzaak. Ook kan gebruik worden gemaakt van de albumine-kreatinineratio (AKR) en/of de eiwit-kreatinineratio (EKR) in een portie urine. Als grenswaarde van de AKR wordt >30 mg/mmol aangehouden en van de EKR >50 mg/mmol. Onderstaande tabel geeft de relatie tussen categorieën van albuminurie en proteïnurie.

Bepaling	Categorieën		
	Normaal tot licht verhoogd	Matig verhoogd	Sterk verhoogd
AER (mg/24 uur)	<30	30-300	>300
PER (mg/24 uur)	<150	150-500	>500
AKR (mg/mmol)	<3	3-30	>20
EKR (mg/mmol)	<15	15-50	50
Dipstick-uitslag voor eiwit	Negatief tot spoor	Spoor tot (1+)	(1+) of meer

Urinesedimentanalyse

In het kader van hematurie wordt urinesedimentanalyse gebruikt om onder andere een afwijkende urinescreening te bevestigen en om informatie te verkrijgen over de herkomst van de erythrocyten (glomerulair of niet-glomerulair). In Nederlandse laboratoria zijn de werkprocessen rondom urinediagnostiek verschillend ingericht. Over het algemeen is urinestripanalyse de eerste stap in het diagnostische proces; bij afwijkende testresultaten voor erythrocyten (hemoglobine), leukocyten en/of eiwit (albumine) wordt vaak automatisch (door middel van reflextesten) een urinesedimentanalyse uitgevoerd. De urinesedimentanalyse kan ook afzonderlijk worden aangevraagd, en sommige laboratoria voeren deze altijd uit in combinatie met de urinestripanalyse. De morfologische beoordeling van erythrocyten en erythrocytencilinders in de urine is meestal een apart diagnostisch proces. In sommige instellingen wordt dit altijd automatisch uitgevoerd in combinatie met een strip- en/of sedimentanalyse, terwijl dit bij andere laboratoria niet wordt gecombineerd. Bij morfologische beoordeling van het urinesediment is het belangrijk om de aanbevelingen van het betreffende uitvoerende laboratorium te volgen, omdat de Nederlandse laboratoria hun eigen preanalytische en analytische werkprocessen hebben gevalideerd en/of geverifieerd, en deze kunnen verschillen van die van andere uitvoerende laboratoria.

Voor de bevestiging van een afwijkende urinescreening kunnen zowel handmatige (licht)microscopische als geautomatiseerde urinesedimentanalyse worden uitgevoerd. Er zijn verscheidene geautomatiseerde sedimentanalyzers beschikbaar, gebaseerd op verschillende technieken, zoals digitale microscopie of flowcytometrie, voor de detectie van cellen, bacteriën en andere vormelementen in de urine. De handmatige microscopische beoordeling van urinesedimenten is een arbeidsintensief proces. Geautomatiseerde sedimentanalyses zijn minder arbeidsintensief en zorgen in het algemeen voor een kortere doorlooptijd en goede reproduceerbaarheid. Automatische analyzers worden al veelvuldig gebruikt in de routine diagnostiek voor het tellen van erythrocyten en leukocyten; deze analyzers worden echter niet aanbevolen voor de detectie en beoordeling van erythrocytenmorfologie en (erythrocyten)cilinders in de urine. Raadpleeg voor meer informatie en aanbevelingen de FMS-richtlijn [Eenduidige en accurate laboratoriumdiagnostiek bij hematurie](#).

eGFR berekening

In Nederland rapporteren de meeste laboratoria naast de kreatinine-uitslag ook de eGFR. De eGFR wordt berekend op basis van de CKD-EPI-formule, die als meest betrouwbaar wordt beschouwd. De formule uit 2009 (Levey, 2009) is gebaseerd op de hoeveelheid plasma kreatinine, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en ras. In 2021 is de CKD-EPI-formule herzien en is ras buiten beschouwing gelaten

(Inker, 2021). De EFLM (Delanaye, 2022) en de ERA (Gansevoort, 2023), in samenwerking met de NFN adviseren om de CKD-EPI 2021 niet te implementeren en de CKD-EPI 2009 te behouden zonder correctiefactor voor ras toe te passen. De eGFR kan ook berekend worden aan de hand van cystatine C of kreatinine en Cystatine C (Delanaye, 2022; Gansevoort, 2023). Raadpleeg hiervoor uw eigen laboratorium.

Definitielijst:

Omschrijving	Definitie
Gecentrifugeerde urinemonster	Gesedimenteerd urinemonster, ook wel urinesediment genoemd. Door centrifugatie (sedimentatie) is het monster 10 tot 20 keer geconcentreerd.
Gezichtsveld	In de Engelstalige literatuur komt het begrip 'gezichtsveld' overeen met 'high power field' (HPF) bij 400x vergroting.
Macroscopische hematurie	Hematurie die met het blote oog zichtbaar is
Microscopische hematurie	Hematurie die niet met het blote oog zichtbaar is, maar wel zichtbaar is bij manuele microscopie (≥ 3 erythrocyten per gezichtsveld) of automatische urinesedimentanalyzers (afkapwaarde ligt tussen 15 en 25 erythrocyten per microliter, raadpleeg uw eigen laboratorium)
Positieve dipstick voor bloed	Meer dan 10 erythrocyten per microliter (in niet-gecentrifugeerde urinemonsters) op de dipstick. Raadpleeg uw eigen laboratorium voor de categorie die hiermee overeenkomt. Dit kan variëren van meer dan spoor of (zwak)positief (\pm) of (1+).
Positieve dipstick voor eiwit	Gelijk of meer dan spoor. Een bereik tussen 100 en 300 mg/l is gebruikelijk voor eiwittestvelden op dipsticks; de gevoeligheid van het testveld kan echter variëren afhankelijk van de fabrikant en de keuze van het uitvoerende laboratorium. Milde tot matige albuminurie wordt met dit testveld niet gedetecteerd.
eGFR	Estimated glomerular filtration rate. De inschatting is gebaseerd op de berekening met behulp van de formule CKD-EPI 2009.

Literatuur:

Delanaye, P., Schaeffner, E., Cozzolino, M., Langlois, M., Plebani, M., Ozben, T., & Cavalier, E. (2023). The new, race-free, Chronic Kidney Disease Epidemiology Consortium (CKD-EPI) equation to estimate glomerular filtration rate: is it applicable in Europe? A position statement by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 61(1), 44-47.

Gansevoort, R. T., Anders, H., Cozzolino, M., Fliser, D., Fouque, D., Ortiz, A., Soler, M. J., & Wanner, C. (2022). What should European nephrology do with the new CKD-EPI equation?. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1-6.

Inker, L. A., Eneanya, N. D., Coresh, J., Tighiouart, H., Wang, D., Sang, Y., Crews, D.C., Doria, A., Estrella, M. M., Froissart, M., Grams, M. E., Greene, T., Grubb, A., Gudnason, V., Gutiérrez, O.M., Kalil, R., Karger, A. B., Mauer, M., Navis, G., Nelson, R. G., Poggio, E. D., Rodby, R., Rossing, P., Rule, A. D., Selvin, E., Seegmiller, J. C., Shlipak, M. G., Torres, V. E., Yang, W., Ballew, S. H., Couture, S. J., Powe, N. R., & Levey, A. S. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (2021). New creatinine-and cystatin C–based equations to estimate GFR without race. *New England Journal of Medicine*, 385(19), 1737-1749.

Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y., Castro III, A. F., Feldman, H. I., Kusek, J. W., Eggers, P., Van Lente, F., Greene, T., & Coresh, J. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*, 150(9), 604-612.

Levin, A., Stevens, P. E., Bilous, R. W., Coresh, J., De Francisco, A. L. M., De Jong, P. E., Griffith, K. E., Hemmelgarn, B. R., Iseki, K., Lamb, E. J., Levey, A. S., Riella, M. C., Shlipak, M. G., Wang, H., White, C. T., & Winearls, C. G. (2013). Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*, 3(1), 1-150.