

# Screening auf Mikrohämaturie in der Frauenarztpraxis?

Für wen sinnvoll? Neue Erkenntnisse

**Urologische (Früh-)Karzinome zeigen sich durch Mikro- oder Makrohämaturie. Lange wurde die Urinstix-Untersuchung zur Detektion der Mikrohämaturie als Screeninguntersuchung propagiert. Seit einigen Jahren wird davon abgeraten, da durch die hohe falsch positive Urinstix-Rate viele Zystoskopien und Uro-CT-Untersuchungen durchgeführt wurden, ohne dass entsprechender Nutzen erkannt wurde. Bei Risikoanamnese kann jedoch ein opportunistisches Screening durchaus sinnvoll sein.**

CORNELIA BETSCHART, IOANNIS DEDES, DANIEL FINK, DAVID SCHEINER



Cornelia Betschart

Typischerweise manifestieren sich die urologischen Frühkarzinome durch eine asymptomatische Mikrohämaturie (1). In diesem Artikel werden neue Erkenntnisse zu Ursachen und zur Diagnostik erläutert. Dabei wird das Vorgehen in speziellen Situationen besprochen.

## Diagnostik und Inzidenz der asymptomatischen Mikrohämaturie (AMH)

Die AMH lässt sich einfach und kostengünstig im Urinstix nachweisen und bei Positivität im Urinstatus quantifizieren. Die Untersuchung erfolgt im Mittelstrahlurin und bedarf keiner Katheterisierung. Die AMH ist definiert als  $\geq 3$  Erythrozyten/Gesichtsfeld (Ec/GF) (400-fache mikroskopische Vergrößerung) oder  $14$  Erythrozyten/ $\mu\text{l}$ . Letzteres ist heute die gängige Messangabe der automatisierten Laboruntersuchung.

Die Inzidenz eines auf Erythrozyturie positiven Urinstix ist mit einer Rate von 2 bis 31,2% sehr hoch. Es

gibt verschiedene Gründe für falsch positive und falsch negative Erythrozyturie im Urinstix, welche in *Tabelle 1* dargestellt sind (2, 3). Auch sind die Schnellteste sehr sensitiv und beurteilen bereits eine physiologische Erythrozyturie als relevant.

Die meisten in der Urogynäkologie vorkommenden Ursachen für eine AMH sind nicht neoplastischer Natur, sondern sind Zystozelen, welche durch Dehnung der trigonalen Strukturen eine AMH verursachen können; weitere Ursachen sind chronische Blaseninfekte, Atrophie und Adipositas. Auch tritt nach Sport oder Geschlechtsverkehr eine physiologische Mikrohämaturie auf, weshalb drei Tage vor einer Mikrohämaturieabklärung auf Sport und Geschlechtsverkehr verzichtet werden soll (4). Weiter verursachen verschiedene Medikamente eine echte AMH, indem sie direkt auf die Nierenglomeruli wirken; das sind ACE-Hemmer, Allopurinol, Cyclophosphamid, Ifosphamid, Lithium, Penicillinamin und Cephalosporine. Das Hauptproblem der Urinstix-Untersuchung ist die niedrige Spezifität von 65%, was zu vielen falsch positiven Befunden führt. Dagegen ist die Sensitivität mit 91 bis 100% hoch, d.h. ein negativer Urinstix schliesst eine Blasenneoplasie mit grosser Wahrscheinlichkeit aus. Bei einem positiven Urinstix muss dann aber wegen der falsch positiven Urinstix-Rate die Erythrozyturie mittels Urinstatus und Urinsedimentuntersuchung quantifiziert und bestätigt werden.

## AUA-Guideline zur AMH-Abklärung im Jahr 2012

In der Guideline der American Urology Association (AUA) ist bei  $\geq 3$  Ec/GF die weitere Abklärung indiziert (1). Diese beinhaltet die Zystoskopie zum Ausschluss einer Neoplasie der Harnblase und ein Uro-CT zum Ausschluss einer Pathologie der oberen Harnwege (*Abbildung*).

Ein Grenzwert von  $\geq 3$  Ec/GF zieht sehr viele Abklärungen nach sich, was die Patientinnen bis zum

## Merkmale

- **Jede schmerzlose Makrohämaturie ohne Harnwegsinfekt** bei Frauen soll unverzüglich abgeklärt werden und nicht auf vermeintliche andere Ursachen wie Menstruation, Postmenopausen- oder Hämorrhoidalblutung zurückgeführt werden.
- **Das Mikrohämaturiescreening** ist bei Frauen nicht indiziert. Grund: zu viele falsch positive Befunde bei tiefer Inzidenz urologischer Karzinome.
- **Das opportunistische Screening** bei Risikofaktoren (siehe *Tabelle 2*) ist effektiver und zielführender.
- **Die weiterführende Abklärung** gemäss AUA erfolgt ab einem Grenzwert von  $\geq 3$  Ec/GF oder  $\geq 14$  Ec/ $\mu\text{l}$ , respektive gemäss ACOG/AUGS (unter Einbezug neuer Erkenntnisse) ohne Vorliegen weiterer Risikofaktoren ab  $\geq 25$  Ec/GF oder  $\geq 115$  Ec/ $\mu\text{l}$  → Abklärung durch Zystoskopie und Uro-CT.
- **Follow-up nach Mikrohämaturie-Abklärung:**
  - falls nach zweimaliger Kontrolle keine Mikrohämaturie mehr vorliegt: keine weiteren Massnahmen
  - falls Persistenz: erneute komplette Abklärung in 3 bis 5 Jahren (AUA-Guideline)

Testresultat, welches letztlich meist unauffällig ist, belastet. So wurde zunehmend Kritik an dieser Guideline laut und das Screening auf AMH bei Frauen in Frage gestellt, insbesondere da das Blasenkarzinom bei Frauen ein sehr seltenes Karzinom ist.

Kritikpunkte waren:

- Die AUA-Guideline bezieht sich primär auf Studien mit Männerkollektiven. Nur in 4 von 14 Studien waren Frauen mit eingeschlossen.
- Das Blasenkarzinom ist bei Männern rund 3,3-mal häufiger und steht an 5. Stelle der Karzinominzidenz, während es bei Frauen ein seltenes Karzinom ist. In der Karzinomhäufigkeit steht das Blasenkarzinom bei Frauen an 14. Stelle. (Im Vergleich steht das Zervixkarzinom an 15. Stelle.) Die Wahrscheinlichkeit für Frauen, bis zum Alter von 75 Jahren an einem Blasenkarzinom zu erkranken, beträgt 0,4 % (5).
- Die Mikrohämaturie ist bei Frauen häufiger als bei Männern, wahrscheinlich bedingt durch Genitalatrophie, Zystitiden und Adipositas.

**ACOG/AUGS-Guideline im Jahr 2017**

Diese Argumente führten 2017 zur Publikation einer Expertenmeinung der amerikanischen Fachgesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ACOG) (6) und der Fachgesellschaft für Urogynäkologie (AUGS), die besagt, dass bei Frauen aufgrund fehlender Evidenz kein AMH-Screening durchgeführt werden soll (6, 7). Ihre Schlussfolgerung basiert auf einigen Hintergrundüberlegungen, nämlich dass insgesamt rund 2% der Malignome iatrogen, d.h. durch CT-Strahlenexposition hervorgerufen werden, insbesondere falls diese im Alter unter 40 Jahren durchgeführt wird (8). Diese Inzidenz von 2% ist deutlich höher als die Inzidenz für Frauen, an einem Blasenkarzinom zu erkranken.

Bei einer durchschnittlichen AMH-Rate von 20% müssten 859 Frauen mit Zystoskopie und Uro-CT abgeklärt werden, um ein urologisches Malignom zu entdecken (9). 858 Frauen wären unnötig der Strahlenbelastung ausgesetzt. Diese Daten basieren auf einem neuen Review, welcher das Kollektiv von Frauen mit Mikrohämaturie aus der Kaiser-Permanente-Datenbank analysierte. Unter den 110 179 Patientinnen mit AMH fanden sich 300 urologische Karzinome, was altersstratifiziert einem positiven Prädiktionswert von 0,6 bis 2,8 % entspricht.

Das ACOG kam zu dem Schluss, bei Frauen kein AMH-Screening zu empfehlen und erst bei Vorliegen von Risikofaktoren oder Persistenz der Mikrohämaturie nach Harnwegsinfektionen, jedoch mit einem höheren Grenzwert von  $\geq 25$  Ec/GF oder  $\geq 115$  Ec/ $\mu$ l, die weitere Abklärung mittels Zystoskopie und Uro-CT zu indizieren.

Dagegen muss sich die Leserschaft bewusst sein, dass bei Frauen eine Makrohämaturie häufiger miss-

Tabelle 1:

**Pseudohämaturie und falsch negative Urinuntersuchung**

<b>Urinstix</b>	
<b>Falsch positive Erythrozyturie</b>	oxydierende Substanzen <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Desinfektionsmittel</li> </ul> Myoglobin Kontamination (Menstruation) Dehydration (erhöhtes spezifisches Gewicht des Urins) Hämolyse durch alkalischen Urin-pH > 8 Pseudohämaturie <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Chinidin</li> <li>■ Eisen i.v.</li> <li>■ Levo-/Methyldopa</li> <li>■ Penicillin und Abkömmlinge</li> <li>■ Metronidazol</li> <li>■ Nitrofurantoin</li> <li>■ Rifampicin</li> <li>■ Sulfonamide</li> <li>■ Vitamin B<sub>12</sub></li> <li>■ Furosemid</li> <li>■ Phenytoin</li> <li>■ Doxorubicin</li> <li>■ orale Kontrazeptiva</li> </ul>
<b>Falsch negative Erythrozyturie</b>	Vitamin-C-Einnahme pH < 5,1 Urinstix war zu lange an der Luft exponiert (über 2 Stunden) spezifisches Gewicht des Urins $\leq 1,007$

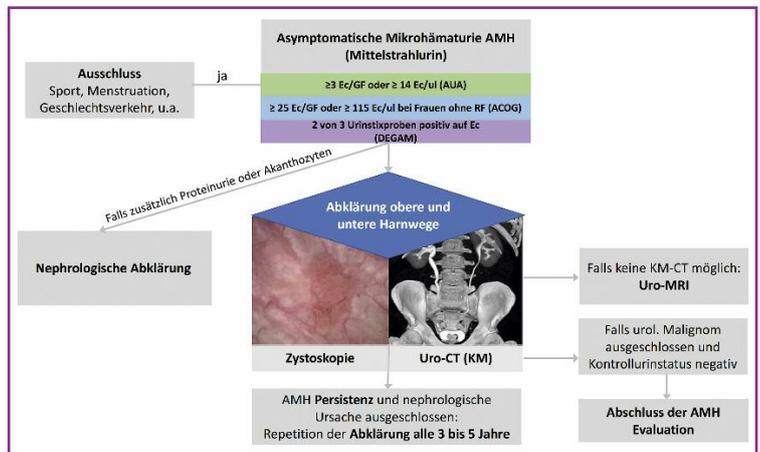


Abbildung: Algorithmus der Mikrohämaturieabklärung. Zu beachten sind die je nach Fachgesellschaft unterschiedlichen Grenzwerte für eine Mikrohämaturie. AUA = American Urological Association; ACOG = American College of Obstetrics and Gynecology; DEGAM = Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin; KM = Kontrastmittel

interpretiert wird, nämlich als Menstruation, Postmenopausen- oder Hämorrhoidalblutung. So wird bei Frauen mit Makrohämaturie die notwendige weiterführende urogynäkologische Abklärung erst spät indiziert (10). Entsprechend finden sich bei Frauen häufiger fortgeschrittene Blasenkarzinome mit Lymphknotenbefall bei der Erstdiagnose und entsprechend auch ein geringeres Gesamtüberleben. In Zukunft dürften genderechte, differenzierte Hematuria-

Tabelle 2:

### Risikofaktoren für urologische Karzinome, bei Vorliegen von Risikofaktoren soll ein opportunistisches Screening erfolgen

Genetik, physische Disposition	Chemische Ursachen
Männer > 35 Jahre	Analgetikaabusus
Raucherinnen und Raucher	Berufliche Exposition gegenüber Chemikalien oder Farbstoffen (Benzol, aromatische Amine)
Status n. Makrohämaturie	Exposition gegenüber Karzinogenen
Status n. urologischer Erkrankung	
Pos. FA für Blasen-/Nierenkarzinom	
St.n. alkylirender Chemotherapie	
Bladder-Pain-Syndrom, blasenirritative Erkrankungen	
Chronische Harnwegsinfekte, Schistosomiasis	
Status n. Radiotherapie	
Fremdkörper in der Blase	

Risk-Scores für Frauen und Männer in Guidelines ihre Berücksichtigung finden.

#### Opportunistisches Screening für Blasen- und Nierenkarzinome

Ein opportunistisches Screening empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin, und zwar primär bei Männern im Alter von über 35 Jahren, bei Raucherinnen und Rauchern und bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren, welche in *Tabelle 2* aufgelistet sind (11). In diesen Fällen soll eine Mikrohämaturieabklärung erfolgen, aber erst wenn 2 von 3 Urinschnellproben eine Mikrohämaturie aufwiesen. Die Abklärung soll, wie auch in der AUA-Guideline empfohlen, mittels Zystoskopie und Multiphasen-Kontrastmittel-Computertomografie (Uro-CT) zur Abklärung von Blase, Ureteren und Nieren erfolgen. Im Uro-CT wird nicht nur das Nierenparenchym dargestellt, sondern auch die Ureteren in der Ausscheidungsphase, was im alleinigen Ultraschall nicht zuverlässig dargestellt werden kann. Auch Steine als Ursache für die AMH können im Uro-CT detektiert werden.

Bei Jodallergie oder Niereninsuffizienz, wenn also kein Kontrastmittel-CT durchgeführt werden kann, steht alternativ das Uro-MRI zur Verfügung, welches nach heutigen Erkenntnissen mit Gadolinium-basiertem Kontrastmittel auch bei Niereninsuffizienz erfolgen kann (12).

#### Spezielle Situationen

- Soll man die AMH bei Patientinnen unter Antikoagulation abklären?
- Ist es sinnvoll, Frauen mit Dauerkatheter abzuklären?

Beide Fragen können mit Ja beantwortet werden. In diesen Situationen werden dieselben Grenzwerte und Kriterien zur AMH-Abklärung wie ohne Antikoagulation oder ohne Dauerkatheter angewandt (1, 13). Denn es hat sich gezeigt, dass die Antikoagulation per se nicht zu einer AMH führt und somit nicht als Grund einer solchen abgetan werden kann.

Bei Status nach gynäkologischen Mesh-Operationen soll ebenfalls grosszügig bei Mikrohämaturie die Zystoskopie erfolgen, um Mesh-Erosionen in den Harntrakt auszuschliessen. Ebenfalls gilt ein besonderes Augenmerk der Kombination Mikrohämaturie und Proteinurie und/oder Akanthozytose: Liegen im Urinsediment dysmorphe Erythrozyten, Akanthozyten, Kristalle, Zylinder mit oder ohne Proteinurie vor, deutet das auf eine nephrologische Erkrankung, welche entsprechend weiter abgeklärt werden soll.

#### Tumormarker im Screening des Blasenkarzinoms?

Urinzytologie und Urinmarker sind in der Screeninguntersuchung bei AMH nicht indiziert. Es gibt keine ausreichende klinische Zuverlässigkeit für Tests wie NMP22®, BTA stat® und UroVysion®. Vielmehr bergen sie das Risiko unnötiger diagnostischer Massnahmen wie Blasenbiopsien und haben nicht den erhofften Nutzen der Frühdetektion urologischer Karzinome gezeigt. Im Gegenteil, die Sensitivität dieser Tests wird erst hochprozentig, wenn ein spätes Stadium eines Karzinoms vorliegt. Neuere präklinische Bestrebungen zielen auf die Detektion von MicroRNA-Biomarkern für Neoplasien im Urin ab, welche Blasenkrebs von gutartiger Hämaturie frühzeitig und ohne Zystoskopie unterscheiden sollen (14). Ein neuer Review über 5 nationale AMH-Guidelines empfiehlt jedoch nach wie vor keine Verwendung von Urinzytologie oder Urinmarkern bei der Erstbewertung der AMH (15).

Eine Spontanurin-Zytologie ist ebenfalls nicht zielführend in der Detektion des Blasenkarzinoms, da sich die Urothelzellen im Spontanurin verklumpen und keine zuverlässige Diagnose erlauben. Die aussagekräftigsten Zytologien sind jene, welche mittels Spülzytologie entnommen werden, was jedoch immer einer Zystoskopie bedarf und sich deswegen nicht für ein Screening eignet.

#### Wie weiter bei Mikrohämaturie und negativer Abklärung?

Nach einer negativen Abklärung wird, basierend auf Daten der AUA, empfohlen, 2-mal im Abstand eines Jahres eine Kontroll-Urinuntersuchung vorzunehmen. Fallen diese negativ aus, wird die AMH-Abklärung definitiv abgeschlossen. Im Follow-up von 14 Jahren nach negativer Abklärung wegen AMH war das Risiko für ein urologisches Malignom gleich hoch wie in der Normalbevölkerung (16). Nicht selten persistiert jedoch die AMH weiter. In dieser Situation oder nach Wiederauftreten einer Mikrohämaturie soll eine erneute Abklärung mit Zystoskopie und Uro-CT nach 3 bis 5 Jahren stattfinden (1). Dass ein nicht entdecktes Krankheitsstadium vorliegt, ist äusserst selten. Viel häufiger sind andere Ursachen wie Urolithiasis, Genitaleszenus, infektiöse oder nephro-

logische Ursachen, welche die AMH weiter unterhalten. ■

**PD Dr. med. Cornelia Betschart**  
(Erstautorin, Korrespondenzadresse)  
E-Mail: [cornelia.betschart@usz.ch](mailto:cornelia.betschart@usz.ch)

**Dr. med. Ioannis Dedes**  
**Prof. Dr. med. Daniel Fink**  
**Dr. med. David Scheiner**

Klinik für Gynäkologie  
Universitätsspital Zürich  
8091 Zürich

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, et al.: Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA Guideline. *J Urol.* 2012; 188(6 Suppl): 2473–2481.
2. Cohen RA, Brown RS.: Clinical practice. Microscopic hematuria. *N Engl J Med.* 2003; 348(23): 2330–2338.
3. Dune TJ, Kliethermes S, Mueller ER, Fitzgerald CM, Brubaker L, Brincat CA.: Screening for Microscopic Hematuria in a Urogynecologic Population. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2019. doi: 10.1097/SPV.0000000000000733. [Epub ahead of print]
4. Richter LA, Lippmann QK, Jallad K, Lucas J, Yeung J, Dune T, et al.: Risk Factors for Microscopic Hematuria in Women. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2016; 22(6): 486–490.
5. Lippmann QK, Slezak JM, Menefee SA, Ng CK, Whitcomb EL, Loo RK.: Evaluation of microscopic hematuria and risk of urologic cancer in female patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216(2): 146 e1–e7.
6. ACOG, AUGS.: Asymptomatic Microscopic Hematuria in Women. 2017; Number 703.
7. Nager CW, Sung WW, Whiteside JL, Amer CGP.: Asymptomatic Microscopic Hematuria in Women. *Female Pelvic Med Re.* 2017; 23(4): 228–231.
8. Brenner DJ, Hall EJ.: Computed tomography – an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007; 357(22): 2277–2284.
9. Jeppson PC, Jakus-Waldman S, Yazdany T, Schimpf MO, et al.: American Urogynecologic Society Systematic Review: Microscopic Hematuria as a Screening Tool for Urologic Malignancies in Women. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2019. doi: 10.1097/SPV.0000000000000726. [Epub ahead of print]
10. Garg T, Pinheiro LC, Atoria CL, Donat SM, Weissman JS, Herr HW, et al.: Gender Disparities in Hematuria Evaluation and Bladder Cancer Diagnosis: A Population Based Analysis. *J Urology.* 2014; 192(4): 1072–1077.
11. Mainz A.: Nicht-sichtbare Hämaturie. S1 Handlungsempfehlung. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. DEGAM. 2019. [www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S1-Handlungsempfehlung/053-028\\_Haematurie\\_nicht\\_sichtbare/LL\\_Dokumente\\_Homepage\\_03-2019/053-028\\_DEGAM\\_S1\\_LL\\_Nicht\\_sichtbare\\_Haematurie\\_8-3-2019.pdf](http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S1-Handlungsempfehlung/053-028_Haematurie_nicht_sichtbare/LL_Dokumente_Homepage_03-2019/053-028_DEGAM_S1_LL_Nicht_sichtbare_Haematurie_8-3-2019.pdf)
12. Zeikus E, Sura G, Hindman N, Fielding JR.: Tumors of Renal Collecting Systems, Renal Pelvis, and Ureters: Role of MR Imaging and MR Urography Versus Computed Tomography Urography. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2019; 27(1): 15–32.
13. Kang M, Lee S, Jeong SJ, Hong SK, Byun SS, Lee SE, et al.: Characteristics and significant predictors of detecting underlying diseases in adults with asymptomatic microscopic hematuria: a large case series of a Korean population. *Int J Urol.* 2015; 22(4): 389–393.
14. Piao XM, Jeong P, Kim YH, Byun YJ, Xu Y, Kang HW, et al.: Urinary cell-free microRNA biomarker could discriminate bladder cancer from benign hematuria. *Int J Cancer.* 2019; 144(2): 380–388.
15. Linder BJ, Bass EJ, Mostafid H, Boorjian SA.: Guideline of guidelines: asymptomatic microscopic haematuria. *BJU international.* 2018; 121(2): 176–183.
16. Madeb R, Golijanin D, Knopf J, Davis M, Feng C, Fender A, et al.: Long-term outcome of patients with a negative work-up for asymptomatic microhematuria. *Urology.* 2010; 75(1): 20–25.