

Mikroskopisk hematuri – ingen varningsklocka för cancer i urinvägar

DAGS ATT SKROTA DETTA UNDERMÅLIGA PROV

Syftet med denna artikel är att informera om det aktuella kliniska och vetenskapliga läget när det gäller mikroskopisk hematuri, eftersom detta undermåliga prov fortfarande används. Det är viktigt att skilja mellan makroskopisk hematuri, vilket innebär synligt blod i urinen, och mikroskopisk hematuri varmed menas normalfärgad urin där små mängder blod kan påvisas med urinsticka eller mikroskop.

Total enighet om utredning av makroskopisk hematuri

Det råder total enighet om att patienter med ett enda tillfälle av synligt blod i urinen, makroskopisk hematuri, ska remitteras till urolog för cystoskopi och till röntgen för DT-urografi [1]. I första hand vill man utesluta cancer i urinblåsan, vilket förekommer hos ca 20 procent av dem med makroskopisk hematuri, men även tumör i urinledare, njurbäcken och njure måste uteslutas.

De som inte ska utredas är yngre kvinnor med hemorragisk cystit (makroskopisk hematuri, sveda och trängningar), vilket är mycket vanligt i den åldersgruppen i jämförelse med blåscancer, där endast 1

Sten Holmäng,

docent, överläkare, enheten för urologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
 ● sten.holmang@telia.com

procent är under 45 år vid diagnosen [2].

Cystoskopi är en invasiv undersökning som i regel utförs med flexibelt instrument i lokalbedövning på urologmottagning. Undersökningen upplevs som både obehaglig och smärtsam hos 35 procent [3]. Smärtsam vattenkastning under påföljande vecka drabbar ca 30 procent. Den vanligaste komplikationen är behandlingskrävande febril urinvägsinfektion, som drabbar 1–2 procent. Enstaka patienter utvecklar vårdkrävande sepsis. Varje år görs ca 50 000 cystoskopier i Sverige, de flesta som kontroll efter operation av blåscancer eller för utredning av makroskopisk hematuri. Kostnaden per undersökning varierar mellan 2 000 och 5 000 kronor.

DT-urografi innebär datortomografiundersökning av buken efter intravenös injektion av kontrastmedel. Allergiska reaktioner förekommer, liksom övergående njurskador. Stråldosen är inte försumbar. Det uppskattas att det ökande bruket av datortomografi i USA är orsaken till 2 procent av alla nya fall av cancer [4]. Kostnaden per undersökning är ca 2 000–4 000 kronor.

Vid cystoskopi och DT-urografi påträffas inte sällan förändringar som behöver utredas, framför allt hos äldre. Som exempel kan nämnas att 22 procent av alla misstänkta blåstumörer efter operation och mikroskopisk undersökning visar sig bestå av normal, inflammerad eller godartad vävnad [5]. Den totala genomsnittskostnaden för utredning av hematuri, inklusive komplikationer samt vidare utredning och behandling av vad som visar sig vara helt godartat och onödigt att diagnostisera, är inte känd men kan troligen grovt uppskattas till 10 000 kronor per patient.

Mikroskopisk hematuri har alla

En litet antal röda blodkroppar i urinen är något som alla har, och antalet ökar i anslutning till fysisk aktivitet och hos män med ökande ålder, troligen beroende på tilltagande prostataförstoring [6, 7]. Undersökning av urinsediment med mikroskop var vanligt förr, och om man fann ökat antal röda blodkroppar i normalfärgad urin förelåg mikroskopisk hematuri.

Numera används nästan bara urinstickor, vilket är betydligt enklare. Förekomsten av mikroskopisk hematuri varierar från 1 till 10 procent vid en enda undersökning och till 10–38 procent vid upprepad testning hos en och samma person [8].

Socialstyrelsens expertutredning störst i världen

Nyttan med att utreda mikrohematuri har länge ifrågasatts [9], varför Socialstyrelsen i slutet av 1990-talet initierade en utredning av hematuri. I utredningen fanns representanter för urologi, njurmedicin, all-

»En litet antal röda blodkroppar i urinen är något som alla har, och antalet ökar i anslutning till fysisk aktivitet ...«

mänmedicin och radiologi. Man gick igenom den vetenskapliga litteraturen och publicerade resultatet 2002 [8]. Man ansåg att det fanns tillräckligt med stu-

HUVUDBUDSKAP

- Mikroskopisk hematuri finns hos 1–10 procent av alla symtomfria vuxna, och urologisk tumörsjukdom är inte vanligare än i en kontrollgrupp.
- Mikroskopisk hematuri saknas hos 25 procent av dem som har symtomgivande urinblåsecancer.
- Med ökande ålder får de allra flesta män och kvinnor symtom från urinvägarna, t ex urinträngningar, ökad miktionsfrekvens, nattliga vattenkastningar och inkontinens.
- Läkare bör därför låta bli att undersöka om patienter med eller utan urologiska symtom har mikroskopisk hematuri. I stället bör resurserna läggas på att snabbt med DT-urografi och cystoskopi undersöka patienter som har makroskopisk hematuri eller nytillkomna oroväckande symtom.

dier som visade att vuxna utan symtom från urinvägarna inte skulle undersökas avseende mikroskopisk hematuri.

När det gäller patienter som både har symtom från urinvägarna och mikrohematuri är det vetenskapliga läget osäkert, eftersom det saknas bra studier.

I utredningen kom man fram till att mikrohematuritestning saknar de grundläggande krav man kan ställa på ett diagnosiskt test för tidig upptäckt av malign sjukdom [8].

Ett konkret exempel är urintestning av patienter som söker med symtom på njurstensanfall. Mikrohematuri förelåg hos 70–83 procent av patienter med sten samt hos 51–52 procent av dem som inte hade sten vid akut röntgenundersökning. Slutsatsen är att mikrohematuritestning i denna patientgrupp har ringa värde [8, 10].

Ett annat exempel är patienter med symtom såsom vid typisk godartad prostataförstoring, där var tredje patient hade mikrohematuri [7]. En svensk studie visade att 25 procent av patienter med nydiagnostiserad obehandlad blåscancer saknade mikroskopisk hematuri, trots att majoriteten hade symtom och hade haft makroskopisk hematuri [11].

Utredningen av Socialstyrelsens expertgrupp är sannolikt den största genomgången i världen någonsin av mikroskopisk hematuri, och den fick ett stort genomslag i svensk sjukvård. Ledande urologer föreslog att man helt skulle sluta undersöka om patienter hade mikroskopisk hematuri. Man avrådde från att undersöka om patienter med miktionsbesvär hade mikroskopisk hematuri [12].

Inget nytt vetenskapligt sedan 2002

En sökning i PubMed i juli 2015 gav 979 träffar på »microscopic hematuria« mellan 2003 och 2015. En genomgång av titlar och relevanta abstrakt visade inga nytillkomna data som förändrar de tidigare slutsatserna.

Dokumentet som försvann

Expertgruppens utredning om mikroskopisk hematuri har aldrig förelegat i tryckt form utan publicerades på Socialstyrelsens webbplats år 2002. Efter några år flyttades det till Svensk urologisk förenings webbplats, men häromåret ändrades webbplatsen varvid dokumentet försvann. Som tur var hittade jag till slut en dammig 28-sidig kopia i mitt rum på Sahlgrenska universitetssjukhuset.

Det är ju anmärkningsvärt att ett unikt arbete som haft stor betydelse och som säkert kostat en hel del skattepengar inte går att få tag på efter bara 13 år. Efter kontakt med Svensk urologisk förening kommer dokumentet snart åter att finnas på webbplatsen.

Svenska riktlinjer för asymtomatisk mikrohematuri

I det nationella vårdprogrammet för blåscancer och på tillgängliga sjukvårdsområdens webbplatser anges att mikrohematuri hos asymtomatiska personer inte ska utredas [13].

Symtom från urinvägarna och mikroskopisk hematuri

Flera populationsbaserade studier visar att omkring 80 procent av vuxna män och kvinnor har symtom från de nedre urinvägarna såsom urinträngning-

ar, täta miktionser, nattliga miktionser och inkontinens [14]. I en svensk studie visades att en tredjedel av svenska män mellan 41 och 80 år hade måttliga till svåra symtom från urinvägarna [15].

Socialstyrelsens expertgrupp kom fram till att mikroskopisk hematuri var ett dåligt test och att det inte fanns vetenskapligt stöd för att undersöka om patienter med eller utan symtom hade mikroskopisk hematuri [8]. Fynd av mikroskopisk hematuri hos en patient som har symtom ökar alltså inte säkert angelägenhetsgraden att utreda. Däremot har det ju alltid varit självklart för läkare att patienter som har svåra

»Socialstyrelsens expertgrupp kom fram till att mikroskopisk hematuri var ett dåligt test och att det inte fanns vetenskapligt stöd för att undersöka om patienter med eller utan symtom hade mikroskopisk hematuri ...«

eller nytillkomna oroväckande symtom från de nedre urinvägarna ska utredas skyndsamt. Exempel på detta är tilltagande urinträngningar, besvärande sveda vid miktionser eller diffus smärta i främre, nedre delen av buken. Med nytillkommet menas att det har kommit successivt under de senaste 1–6 månaderna.

Svenska riktlinjer för symtomatisk mikrohematuri

På Sahlgrenska sjukhuset besvaras remisser gällande mikrohematuri med ett standardbrev där vi framhåller att det enbart är symtomen som avgör om utredning är påkallad vare sig mikrohematuri föreligger eller inte. Vid utredning av nedre urinvägsbesvär ingår inte undersökning av urinen avseende mikrohematuri, inte heller görs rutinmässigt cystoskopi.

Tre mil söderut, i Halland, rekommenderas bl a en urinsticka vid utredning av nedre urinvägsbesvär. Om man då finner mikroskopisk hematuri ska patienten utredas med cystoskopi och DT-urografi såsom vid makroskopisk hematuri [16]. I många andra sjukvårdsområden, bl a Jönköping, rekommenderas utredning av patienter som både har symtom och mikroskopisk hematuri [17]. Det framgår emellertid inte vilka symtom eller vilken grad och duration av besvär som skulle motivera utredning. De små skillnader som finns i olika svenska landsting kan troligen förklaras med frånvaro av nationella riktlinjer.

Utländska riktlinjer och rutiner

American Urological Association (AUA) skriver i sina riktlinjer att teststickan är alltför känslig, eftersom den reagerar på enstaka erythrocyter, myoglobin och hemoglobin. En positiv urinsticka måste därför följas av mikroskopisk undersökning för att bekräfta förekomsten av röda blodkroppar, där man satt nedre gränsen till minst 3 röda blodkroppar per HPF (high power-synfält), dvs 400 gångers förstoring [18].

Varken European Urological Association eller Deutsche Gesellschaft für Urologie har riktlinjer för hematuri. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) anser att mikro-

skopisk hematuri hos asymtomatiska män över 40 års ålder med minst en riskfaktor, t ex rökning, bör föranleda urologisk undersökning [19]. Både DEGAM och amerikanska AUA anser att det vetenskapliga stödet för att utreda mikroskopisk hematuri är svagt men motiverar sina ställningstaganden med att en liten del av de som har mikrohematuri faktiskt har blåscancer och att det är viktigt att finna urinvägscancer i tidigt skede [18, 19].

Norska läkarföreningen rekommenderar undersökning av personer över 40 år som visar sig ha mikroskopisk hematuri men anger inget motiv [20].

Inte plats för analysen »mikroskopisk hematuri«

Uppenbarligen avviker utländska rekommendationer något från de svenska, vilket åtminstone delvis skulle kunna bero på den stora påverkan som Socialstyrelsens expertutredning hade. Om arbetet hade publicerats i en engelskspråkig vetenskaplig tidskrift för urologi, skulle det kanske ha kunnat påverka riktlinjer även i andra länder. Det kan vidare inte uteslutas att ersättningssystemen i viss utländsk sjukvård, där undersökningar ger inkomster till vårdgivaren, bidrar till att man fortsätter att utreda mikroskopisk hematuri.

Emellertid är det oklart hur stora skillnaderna är i praktiken, eftersom en del patienter med mikroskopisk hematuri trots allt utreds i Sverige. Amerikanska populationsundersökningar visar dessutom att endast 6 procent av alla med mikroskopisk hematuri som bor-

de utredas enligt AUA:s riktlinjer verkligen genomgår både njurröntgen och cystoskopi [21].

Sammanfattningsvis bör läkare skyndsamt tillse att cystoskopi och DT-urografi utförs på alla patienter med makroskopisk hematuri eller nytillkomna oroväckande symtom från de nedre urinvägarna. Huru-

»Patienter utan symtom eller med beskedliga symtom ska inte undersökas avseende eventuell mikroskopisk hematuri.«

vida patienten har mikroskopisk hematuri eller inte ändrar inte detta. Patienter utan symtom eller med beskedliga symtom ska inte undersökas avseende eventuell mikroskopisk hematuri. Därmed finns knappast någon plats längre för analysen »mikroskopisk hematuri« vid utredning av urinvägsbesvär. Man borde därför gå över till att använda de urinstickor som testar för eventuell förekomst av bakterier (nitrit) men inte för hematuri. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2016;113:DWPZ

REFERENSER

- Liedberg F, Holmäng S, Hosseini A, et al. Snabba åtgärder vid makrohematuri både angelägna och möjliga. *Läkartidningen*. 2012;109:1034-5.
- Sveriges officiella statistik. Cancerincidens i Sverige 2014. Stockholm: Socialstyrelsen; 2015. Artikelnr 2014-12-26.
- van der Aa MN, Steyerberg EW, Sen EF, et al. Patients' perceived burden of cystoscopic and urinary surveillance of bladder cancer: a randomized comparison. *BJU Int*. 2007;101:1106-10.
- Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography - an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007;357:2277-84.
- Ströck V, Holmäng S. A prospective study of the size, number and histopathology of new and recurrent bladder tumors. *Urol Pract*. 2015;2:260-4.
- Clausen P, Jensen JS, Borch-Johnsen K, et al. Prevalence of positive urinary dipstick analysis (leucocyte esterase, nitrite, haemoglobin, or glucose) in a population of 3645 adult subjects. *Scand J Urol Nephrol*. 1998;32:399-404.
- Ezz el Din K, Koch WF, de Wildt MJ, et al. The predictive value of microscopic haematuria in patients with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 1996;30:409-13.
- Makrohematuri. State of the art. Stockholm: Socialstyrelsen; 2002. <http://www.urologi.org/>
- sota---state-art
- Köhler C, Varenhorst E. Mikroskopisk hematuri hos vuxna - ett diagnostiskt dilemma. *Läkartidningen*. 1999;96:4911-6.
- Bove P, Kaplan D, Dalrymple N, et al. Reexamining the value of hematuria testing in patients with acute flank pain. *J Urol*. 1999;162:685-7.
- Boman H, Hedelin H, Jacobsson S, et al. Newly diagnosed bladder cancer: the relationship of initial symptoms, degree of microhematuria and tumor marker status. *J Urol*. 2002;168:1955-9.
- Malmström PU. Time to abandon testing for microscopic haematuria in adults? *BMJ*. 2003;326:813-5.
- Regionala cancercentrum i samverkan. Cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör. Nationellt vårdprogram. Augusti 2015. http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/urinvargar/urinblase-och-urinnorscancer/vardprogram/natvp_cancer_urinvargar_25aug15.pdf
- Moreira ED, Neves RCS, Neto AF, et al. A population-based study of lower urinary tract symptoms (LUTS) and symptom-specific bother: results from the Brazilian LUTS epidemiology study (BLUES). *World J Urol*. 2013;31:1451-8.
- Stranne J, Damber JE, Fall M, et al. One-third of the Swedish male population over 50 years of age suffers from lower urinary tract symptoms. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43:199-205.
- Region Halland. Vård och hälsa. Kapitel 20. LUTS (lower urinary tract symptoms). p. 315-32. http://www.regionhalland.se/PageFiles/85878/2015/Kap_20_Urologi.pdf
- Region Jönköpings län. Fakta - allmänt kliniskt kunskapsstöd. Hematuri, cancer i urinblåsan och övre urinvägarna - handläggning enligt standardiserat vårdförlopp. 10 apr 2015 plus.rjl.se/infopage.jsf?childId=20179&nodeId=39876
- Davis R, Jones JS, Barocas DA, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *J Urol*. 2012;186:2473-81.
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Nicht-sichtbare Hämaturie. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-028_S10_Nicht_sichtbare_Hamaturie_2013-10.pdf
- Norsk urologisk förening. NUFs anbefalinger for allmennleger. 26 jun 2012. <http://fagmed/norsk-urologisk-forening/NUFs-anbefalinger-for-allmennleger/>
- Friedlander DF, Resnick MJ, You C, et al. Variation in the intensity of hematuria evaluation: a target for primary care quality improvement. *Am J Med*. 2014;127:633-40.

SUMMARY

Microscopic hematuria is seen in 1-10% of adults and is equally common among asymptomatic patients with or without urologic disease. Thus, it is a poor laboratory test. With increasing age most men and women get symptoms from the urinary tract like urgency, frequency, nocturia and incontinence. Doctors should avoid to examine whether a patient has microscopic hematuria. Instead, focus should be on patients with visible hematuria or severe progressive symptoms, who should be examined with CT urography and cystoscopy as soon as possible.