

Per-Uno Malmström, adjungerad professor, urologkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
(per-uno.malmstrom@kirurgi.uu.se)

Dags sluta mikrohematuritesta vuxna

■ Synligt blod i urinen har sedan urminnes tider varit känt som ett tecken på allvarlig sjukdom. Redan Hippokrates skrev om dess allvarliga innebörd i en av sina aforismer 400 f.Kr. Urinoskopi användes under medeltiden, och uringlasat, matulan, var ett attribut som kännetecknade läkaren. Urinens olika schatteringar troddes ha olika innebörd, och utförliga bildfigurer fanns tillgängliga som hjälpmedel. I samband med att mikroskopet uppfanns på 1600-talet blev det också naturligt att studera de olika kroppsvätskorna med detta nya instrument. Urinsedimentundersökningen har sedan denna tid varit ett viktigt diagnostiskt instrument.

Kvantifiering av erythrocyter med urinsticka började användas rutinmässigt under 1970-talet. Testet baseras på att hemdelen i hemoglobin (och myoglobin) har pseudo-peroxidaktivitet. Ett kromogen i testfältet omvandlas i närvaro av väteperoxid till en färgad oxidationsprodukt som kan avläsas. I jämförande undersökningar gav urinstickan i stort likvärdigt resultat som sedimentundersökningen, varför den senare metodiken (som är mer tidskrävande) sällan används numera.

Analys av eventuell erythrocyt förekomst i urinen kom att användas dels i utredning av urinvägsbesvär, dels som screeningtest. Redan tidigt ifrågasattes nyttan av screening när det gällde asymtomatisk mikrohematuri. Testet har ansetts vara av värde vid utredning av urinvägsbesvär, men det var oklart om de sjukdomar som diagnostiseras vid utredningen verkligen representerade blödningskällan eller bara hittades av en slump. Köhler och medarbetare gjorde en enkät till öppenvårdsläkare samt till urologer, och den visade stora variationer i provtagningsförfarande och även indikationer för utredning [1]. Bland annat detta medförde att Socialstyrelsen tillsatte en arbetsgrupp med uppgift att analysera handläggningen av hematuri hos vuxna. När det gällde mikrohematuri fann man att det saknades vetenskapliga undersökningar som grund för provtagningsföreskrifter och att gränsdragningen mellan fysiologisk och patologisk erythrocytpassage genom glomeruli inte var definierad. I de kliniska riktlinjer för mikrohematuri som presenterades 2002 [http://www.sos.se/mars/rkt/2002-123-26/2002-123-26.ht] rekommenderades att avstå från urinstickor med hematurifält. Om mikroskopisk hematuri ändå har konstaterats bör patienten informeras om det osäkra kunskapsläget. Beslut om urologisk utredning baseras då på klinisk bedömning och patientens inställning.

I följande studie analyseras ett antal nypublicerade rapporter i relation till tidigare litteratur om asymtomatisk mikrohematuri för att besvara frågor om vilka sjukdomar vi vill diagnostisera med hjälp av testet, hur effektivt testet är i en högriskpopulation, vilken klinisk signifikans ett positivt testut-



SAMMANFATTAT

Denna studie jämför nypublicerade rapporter i relation till tidigare litteratur om asymtomatisk mikrohematuri för att klargöra vilka sjukdomar vi vill diagnostisera med urinsticka, hur effektivt testet är i en högriskpopulation, vilken klinisk signifikans ett positivt testutfall har jämfört med ett negativt och vilket diagnostiskt värde testet har vid utredning av patienter med urinvägsbesvär.

Konklusionen blir att mikrohematuritestning inte uppfyller de krav som ställs på moderna screeningtest och diagnostiska test. Det finns redan bättre alternativ, och inom en snart framtid kommer sannolikt även att finnas urintest för specifika frågeställningar.

fall har jämfört med ett negativt och vilket diagnostiskt värde testet har vid utredning av patienter med urinvägsbesvär?

Vilka sjukdomar vill vi diagnostisera med detta test?

Vid utredning av mikrohematuri, både med och utan symtom, rapporterades de vanligaste diagnoserna vara infektion, benign prostatahyperplasi, sten och cancer. Vidare kan man hos vissa patienter hitta patologiska förändringar i njurarna om njurbiopsi utförts. De vanligaste fynden var IgA-nefrit och »thin glomerular basement nephropathy« – tillstånd som sällan föranleder någon åtgärd. De flesta urologiska cancerformer hittades vid utredning, men cancer i urinblåsan och njurcancer var vanligast – i genomsnitt var totalfrekvensen 3 procent för dessa sjukdomar.

Makrohematuri, oftast tyst, var det vanligaste debutsymtomet vid urinblåsecancer. Mikrohematuri som remissorsak rapporteras bara i 4–6 procent av fallen. Teoretiskt borde makroföregås av mikrohematuri, men det är föga känt när i cancerutvecklingen som en tumör ger upphov till blödning. I en engelsk studie sågs en trend att de blåscancerfall som remitterades på grund av mikrohematuri var mindre avancerade än de som remitterats på grund av makrohematuri. I en screeningstudie på kinesiska arbetare som exponerats för karcinogener testades olika urinmarkörer. Kortast intervall mellan positivt test och blåstumördiagnos förelåg för cytologi och mikrohematuri, åtta respektive tre månader. De andra markörerna blev positiva 1–3 år före diagnos. Denna studie talar för att mikrohematuri uppträder sent i tumörutvecklingen och att testning be-

höver göras frekvent för att vara användbar. Det är också väl känt att blödningen kan vara intermittent. I en studie hade cirka en tredjedel av de patienter som skulle opereras för blåscancer negativ urinteststicka på morgonen före operation.

Makroskopisk hematuri har varit ett kardinalsymtom vid njurcancer och har rapporterats hos cirka 50 procent av nyupptäckta fall i serier från 1970–1980-talen. Allt fler fall av njurcancer upptäckts numera en passant, 40 procent i en nyligen rapporterad studie från Japan. De flesta njurcancerfallen upptäcktes i denna studie med datortomografi eller ultraljud, endast 8 procent på grund av utredning för mikroskopisk hematuri. Ovanstående har medfört att screeningstudier genomförts med ultraljud. Njurcancerfrekvensen befanns vara 0,09 procent, och i nästan inga av dessa fall förelåg abnorma blod- eller urinprov.

Sammanfattningsvis är det framför allt vid urinblåsecancer som mikrohematuritestning skulle kunna vara av värde för att hitta sjukdomen i tidigare skede och därmed kunna bidra till att minska morbiditet och mortalitet.

Hur effektivt är testet i en högriskpopulation?

Den grupp som löper störst risk att få urinblåsecancer är personer som har haft urinblåsecancer tidigare. I denna grupp hittar man vid kontroll cirka 20 procent som har återfall i sjukdomen. Mikrohematuritestning används emellertid inte som klinisk rutin i uppföljningen av denna grupp!

Som en biprodukt till utvecklingen av alternativa urintest för urinblåsecancer framkom data om hematuristickans värde [2]. Bakgrunden var att man önskade jämförelsedata för att kunna påvisa de nya testens fördelar. I tre studier av denna typ var hematuristickans sensitivitet 41–69 procent, men eftersom indikationen för utredning i flera fall var mikrohematuri är den reella sensitiviteten sannolikt lägre. Specificiteten var 68–87 procent. I en av studierna korrelerades utfallet till cancerstadiet, och då fungerade testet sämst i ytliga stadier, dvs i det skede där tidig upptäckt är mest värdefull. Alla nya märkörer gav bättre resultat än hematuritestning.

Klinisk signifikans av asymtomatisk hematuri

Av praktiska och etiska skäl undersöks vanligen inte de som har ett negativt testresultat vid screening. Detta betyder att andelen falskt negativa test varit okänd. I tre studier om asymtomatisk mikrohematuri använde man dock metoden med matchade kontroller på retrospektiva material. Kontrollerna utgjordes av personer med negativt test som senare följts upp med hälsokontroller under en längre tid. På detta sätt fick man en uppfattning om risken att utveckla urinblåsecancer även bland dem med ett negativt testresultat. Andelen cancerfall i de båda grupperna skiljde sig inte signifikant [3, 4]. Benigna tillstånd, som t ex njursten, var signifikant vanligare hos dem som haft positivt testresultat. Vanligen föranleder dessa tillstånd ingen åtgärd så länge de är asymtomatiska.

Vilket diagnostiskt värde har testet vid urinvägsbesvär?

Vid misstanke om sten i urinvägarna har mikrohematuritest ansetts vara av diagnostiskt värde. Patienter med verifierad sten i urinvägarna rapporterades vara testpositiva i 85 procent av fallen. Till nyligen fanns inga data om dem som inte visade sig ha någon sten trots sådan misstanke, dvs specificiteten. I två nya studier, en amerikansk och en svensk, undersöktes alla som sökte akut med flanksmärtor, dels med urinstickan, dels med datortomografi av buken [5]. Vid påvisad sten var testet positivt i 80–83 procent av fallen, dvs i analogi med den tidigare studien. I de fall som fick en annan diagnos var motsvarande frekvens 65 respektive 52 procent. Alltså hade mikrohematuritestning inget värde vid njurstensdiagnostik och kunde ibland leda till ödesdiger feldiagnostik, enligt författarna!

Benign prostatahyperplasi anges ofta som en vanlig orsak till mikrohematuri. Sannolikt är det ett bifynd, och detta kan vid utredning förklara att andelen rapporterad oklar orsak är mindre hos män än hos kvinnor. I en holländsk studie analyserades det eventuellt prediktiva värdet av testning på män med vattenkastningsbesvär. En tredjedel av männen hade mikrohematuri, men ingen korrelation förelåg mellan testresultat och kliniska fynd vid den fortsatta utredningen. Testet hade följaktligen lågt prediktivt värde.

Konklusion

Mikrohematuritestning uppfyller alltså inte de krav som ställs på moderna screeningtest och diagnostiska test. Redan idag finns bättre alternativ, som trots detta inte är tillräckligt bra för att kunna användas rutinmässigt. Utvecklingen inom området är snabb, och inom en snar framtid finns sannolikt urintest tillgängliga för specifika frågeställningar.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

*

Artikeln är tidigare publicerad i BMJ 2003;326:813-5.

Referenser

1. Kohler C, Varenhorst E, Hamburg BA. Microscopic hematuria in adults – a diagnostic dilemma. *Läkartidningen* 1999;96(45):4911-6.
2. Schmetter BS, Habicht KK, Lamm DL, Morales A, Bander NH, Grossman HB, et al. A multicenter trial evaluation of the fibrin/fibrinogen degradation products test for detection and monitoring of bladder cancer. *J Urol* 1997;158(3 Pt 1):801-5.
3. Hiatt RA, Ordóñez JD. Dipstick urinalysis screening, asymptomatic microhematuria, and subsequent urological cancers in a population-based sample. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev* 1994;3:439-43.
4. Mohr DN, Offord KP, Melton LJ 3rd. Isolated asymptomatic microhematuria: a cross-sectional analysis of test-positive and test-negative patients. *J Gen Int Med* 1987;2(5):318-24.
5. Bove P, Kaplan D, Dalrymple N, Rosenfield AT, Verga M, Andersen K, et al. Reexamining the value of hematuria testing in patients with acute flank pain. *J Urol* 1999;162(3 Pt 1):685-7.



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Time to stop testing adults for microhematuria

Per-Uno Malmström

Läkartidningen 2003;100: 3598-9

This study compares recently published reports with earlier literature on asymptomatic microhematuria in order to determine which conditions we wish to diagnose using a dipstick, how effective the test is in a high risk population, which clinical significance a positive test result has as compared to a negative result, and which diagnostic value the test has in the workup of patients with urinary tract symptoms. The conclusion is that testing for microhematuria does not meet the requirements of a modern screening and diagnostic test. Better alternatives are presently available, and in the near future we will likely see urine tests for specific clinical conditions.

Correspondence: Per-Uno Malmström, Dept of Urology, Akademiska sjukhuset, SE-751 85 Uppsala, Sweden (per-uno.malmstrom@kirurgi.uu.se)