

Blod i urin – allt är en fråga om mängd

TEST AV MIKROHEMATURI HAR SPELAT UT SIN ROLL – MAKROSKOPISK HEMATURI ÄR ETT ALARMSYMTOM

I detta nummer av Läkartidningen ger Sten Holmäng en angelägen uppdatering av mikroskopisk hematuri hos vuxna. Han har funnit att synen på betydelsen av provutfallet varierar i Sverige, trots entydiga riktlinjer från Socialstyrelsens expertgrupp 2002. Jag fungerade som sekreterare i gruppen och är på så vis speciellt intresserad av resultatet av vårt arbete.

Korttidseffekten verkade vara stor, eftersom många urologer hade tvivlat på värdet av utredning av mikrohaturi men av medikolegala skäl ansett sig tvungna att utreda alla patienter. Nu frikände ansvarsnämnden i stället för att som tidigare varna läkare som inte utrett patienter som senare insjuknade i cancer [1].

Att man i andra länder inte ändrat sina rutiner kan delvis bero på vår begränsade spridning av våra resultat [2-4]. Förvånande är dock att liknande utländska utredningar fram till helt nyligen saknats.

Förra året kom en Cochrane-analys av värdet av användning av urinsticka för att minska morbiditet och mortalitet [5]. Slutsatsen var att de studier som gjorts var av för låg kvalitet för att besvara frågeställningen och att testning inte kunde rekommenderas, vilket vi också hade förespråkat. Om det kommer att ha något genomslag är osäkert, och som Holmäng skriver kan ekonomiska faktorer göra att man fortsätter med »undermåliga« diagnostiska test.

Urinsediment redan under 1600-talet

Synligt blod i urinen har sedan urminnes tider varit känt som ett tecken på all-



Per-Uno Malmström, professor, överläkare, urologkirurgi, institutionen för kirurgiska vetenskaper, Uppsala universitet; Akademiska sjukhuset, Uppsala
 ● per-uno.malmstrom@surgsci.uu.se

varlig sjukdom. I samband med att mikroskopet uppfanns på 1600-talet blev undersökning av urinsediment ett viktigt diagnostiskt instrument.

Kvantifiering av erythrocyter med urinsticka började användas rutinmässigt under 1970-talet. I jämförande undersökningar gav urinstickan i stort likvärdigt resultat som den mer tidskrävande sedimentundersökningen, varför den senare metodiken uttrangerades.

Mikrohaturi som screeningtest

Mikrohaturi kan förekomma med eller utan andra symtom. Analys av asymtomatisk mikrohaturi kom att användas som screeningtest i förhoppning att urotelialcancer skulle kunna upptäckas tidigt och därmed förbättra prognosen.

I Malmö gjordes i början av 1980-talet en studie som visade att utbytet var lågt i förhållande till kostnaden [6]. Senare har flera screeningstudier genomförts, men de flesta har varit relativt små. Slutsatsen av en relativt stor färsk holländsk studie var att det diagnostiska utbytet är för litet i en oselektad population [7].

Två österrikiska studier selekterade dels storökare, dels arbetare som exponerats för kemiska ämnen kopplade till ökad risk för sjukdomen. Ingen av studierna kunde påvisa någon nytta med testet [8, 9]. Den grupp som hade högst risk var de som kontrolleras efter att tidigare ha diagnostiserats med urinblåsecancer. Vid sådana kontroller var hematuristickans sensitivitet 41-69 procent och specificiteten 68-87 procent. I en av studierna korrelerades utfall till cancerstadium, och då fungerade testet sämst i ytliga stadier, dvs i det skede där tidig upptäckt är mest värdefull.

Genom det svenska blåscancerregistret som startade 1997 kan en eventuell negativ effekt av de svenska rekommendationerna analyseras. Någon stadieförskjutning till mer avancerade stadier har inte skett, inte heller någon försämrad överlevnad. En motsatt trend har i stället kunnat märkas [10].

Sten Holmäng beskriver hematuristickans avigsidor vid diagnostik av patienter som söker med urinvägssymtom. Testet ingår numera inte i utredning för symtom från nedre urinvägarna och tillför inget vid utredning av misstänkt njursten. För diagnostik av urinblåsecancer finns bättre urintest, som lika fullt 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.

Makroskopisk hematuri ett alarmsymtom

Prevalensen av makroskopisk hematuri hos patienter i primärvård i Sverige är okänd; i utländska studier varierar prevalensen från 250 till 500/100 000 [11-13]. Eftersom den vanligaste orsaken är cystit, framför allt hos yngre kvinnor, handläggs många enbart i primärvården.

I en populationsbaserad studie från Väst-sverige remitterades 100/100 000 invånare och år till urologmottagning (akut remitte-

»Utvecklingen inom området är snabb, och inom en snar framtid finns sannolikt urintest tillgängliga för specifika frågeställningar.«

rade patienter ingick inte i studien) [14]. I studien utreddes endast 87 procent av patienterna. Den vanligaste maligna diagnosen var blåscancer, som påvisades hos 27 procent. I ett engelskt öppenvårdsregister som även innefattade dem som inte utreddes primärt var motsvarande frekvens ca 10 procent [11]. Sambandet med blåscancer gör därmed makroskopisk hematuri till ett av de starkare alarmsymtomen kopplat till en specifik cancerdiagnos.

Andra maligna åkommor som njurcan-

HUVUDBUDSKAP

- Mikrohaturitestning har spelat ut sin roll som hjälpmedel i diagnostiken.
- Nästan var 10:e patient med makrohaturi har blåscancer vid utredning. Makrohaturi är därmed ett av de allvarigaste alarmsymtomen korrelerade till cancer.



Foto: Saturn Stills/science Photo Library/IBL

Att med urinsticka testa för mikroskopisk hematuri ger ingen hjälp vid diagnostik av cancer i urinvägarna.

cer, tumör i njurbäcken eller uretär och prostatacancer sågs i den västsvenska undersökningen hos ytterligare 9 procent av patienterna. Hos 21 procent sågs normala utredningsfynd, och hos övriga diagnostiserades benigna orsaker som godartad prostataförstoring eller sten i urinvägarna.

Bland patienter som behandlas med antikoagulantia är andelen med negativ hematuriutredning högre, men de måste ändå utredas, eftersom en av fyra patienter lider av bakomliggande tumörsjukdom [15].

Urinvägsinfektion är förvisso en vanlig orsak till makroskopisk hematuri, men infektionen kan ibland maskera en tumör. Risken för urologisk cancer vid makroskopisk hematuri med positiv urinodling har rapporterats vara nästan lika stor som vid negativ odling [16].

Vid upprepad hematuri hos individer utan fynd vid fullständig hematuriutredning är risken för tumörsjukdom stor vid förnyad utredning. I en dansk populationsbaserad studie med 5-årsuppföljning diagnostiserades 18 procent av patienterna med primärt negativt utredningsresultat senare med urologisk cancer [17]. Ju högre ålder, desto vanligare är tumörfynd vid utredning av makroskopisk hematuri.

Fördröjning och utredningstid är problemet

Hematuri är debutsymtom hos ca 75 procent av patienterna med blåscancer. Fördröjningen till diagnos är betydande, och i en dansk studie var tiden till diagnos längre än för någon annan tumörform [18]. Mediandurationen från symtom till diagnos

var 134 dagar. Blod i urinen upplevs som skrämmande, varför patientfördröjningen oftast är kort, ungefär 2 veckor [19].

Läkarfördröjningen och utredningstiden är problemet och utgör huvuddelen av tiden fram till diagnos. I det nationella blåscancerregistret finns uppgifter om tid från ankomstregistrering av remiss till diagnos. När registreringen startade 1997 var mediantiden 34 dagar, och den hade ökat med 1 dag år 2014. Således sågs ingen förbättring i handläggningstiden trots att den var en kvalitetsindikator.

Patienter som själva sökte på urologmottagning åren 2009–2010 hade betydligt kortare tid till diagnos än de som sökte via primärvården. Mediantiden till diagnos var 19 dagar för de patienter som sökte direkt på urologmottagningen jämfört med 43 dagar för dem som remitterats för utredning. Den långa tiden står i kontrast till Socialstyrelsens dokument om makroskopisk hematuri från 2002, där det fastställs att utredningen bör vara klar inom 30 dagar.

I en engelsk studie minskade 3-årsöverlevnaden vid urinblåsecancer från 60 till 25 procent om behandlingen försenades mer än 4 veckor efter hematuridebut [20]. Även i en stor amerikansk studie av olika typer av fördröjning sågs en korrelation mellan överlevnad och väntetid från symtomdebut till kontakt med urolog [21]. Svårigheten med denna typ av studier är dock att större och snabbväxande tumörer kan ge mer uttalade symtom, varför dessa patienter selekteras till snabbare handläggning än patienter med mindre och beskedligare tumörer.

Initiativ för bättre omhändertagande

Överlevnaden i blåscancer har i princip varit oförändrad de senaste 30 åren, medan överlevnaden i flera andra tumörformer har förbättrats. Även framsteg i arbetet med att korta utredningstiden vid makroskopisk hematuri har lyst med sin frånvaro.

För att förkorta ledtiderna har man i delar av världen organiserat »one-stop haematuria clinics» där patienter med hematuri utreds under 1 dag [22] samt prövat sjuksköterskebaserad cystoskopi och drop-in-besök hos narkosläkare för preoperativ bedömning av dem som fått diagnosen operationskrävande hematuri [23].

I Sverige, liksom i en del andra länder, har initiativ tagits för att förbättra omhändertagandet av patienter med misstänkt cancer. Urotelial cancer var en av de första diagnoserna för vilka ett standardiserat vårdförlopp infördes. Välgrundad misstanke anses föreligga vid makroskopisk hematuri hos individer äldre än 40 år eller yngre än 40 år med riskfaktorer för

urinblåsecancer i anamnesen, såsom rökning i mer än 20 år.

Utredning med DT-urografi och flexibel cystoskopi ska då göras inom ca 1 vecka. Vidare bör det möjliggöras för patienter med makroskopisk hematuri att kontakta en urologisk enhet eller liknande direkt utan att söka via primärvården. Försök med sk hematuritelefon för patienterna har införts i Malmö med preliminärt goda resultat [Anna-Karin Lind, Malmö, pers medd; 2015].

I en färsk studie från Uppsala kunde visas att man med ett speciellt DT-urografi-protokoll som inkluderade ökat vätskeintag för blåsfyllnad hade samma sensitivitet för att påvisa blåstumörer som med cystoskopi [24]. I ett fortsättningsprojekt görs nu DT-urografi och därefter vid behov flexibel cystoskopi samma dag. Om man tidigt utreder med röntgen slipper nästan en femtedel cystoskopi i lokalbedövning och kan direkt planeras för transuretral resektion i narkos, enligt en engelsk studie [25].

Snabbare och bättre diagnostik

Hematuridiagnostiken har förändrats från känsligare till okänsligare test, till skillnad från de flesta andra medicinska test som används i dag. I och med den nya cancerstrategin och introduktionen av standardiserade vårdförlopp har hematuridiagnostiken ånyo kommit i fokus. Genom att fokusera på högriskgruppen, dvs de med makroskopisk hematuri, finns förutsättningar till snabbare och bättre diagnostik. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2016;113:DX9Y

REFERENSER

1. Fälld läkare frias i hematurifall. Läkartidningen. 2004;101:1631.
2. Malmström PU. Hematuri hos vuxna. I: Damber JE, Peecker R, redaktörer. Urologi. Lund: Studentlitteratur; 2006.
3. Malmström PU. Dags sluta mikrohematritesta vuxna. Läkartidningen. 2003;100:3598-9.
4. Malmström PU. Time to abandon testing for microscopic haematuria in adults? BMJ. 2003;326:813-5.
5. Krogsbøll LT, Juhl Jørgensen K, Gøtzsche PC. Screening with urinary dipsticks for reducing morbidity and mortality. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(1):CD010007.
6. Pompeius R, Fex G, Mattiasson I, et al. Hematuri-screening i yngre åldrar ger dåligt utbyte i förhållande till kostnaden. Läkartidningen. 1984;81:545-7.
7. Bangma CH, Loeb S, Busstra M, et al. Outcomes of a bladder cancer screening program using home hematuria testing and molecular markers. Eur Urol. 2013;64:41-7.
8. Steiner H, Bergmeister M, Verdorfer I, et al. Early results of bladder-cancer screening in a high-risk population of heavy smokers. BJU Int. 2008;102:291-6.
9. Pesch B, Nasterlack M, Eberle F, et al; UroScreen Group. The role of haematuria in bladder cancer screening among men with former occupational exposure to aromatic amines. BJU Int. 2011;108:546-52.
10. Regionala cancercentrum i samverkan. Nationellt kvalitetsregister för urinblåsecancer. Kvalitetsregisterrapport, diagnosår 2014. <http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/urinvargar/urinblase--och-urinröscancer/rapport2014final.pdf>
11. 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.
12. Jones R, Latinovic R, Charlton J, et al. Alarm symptoms in early diagnosis of cancer in primary care: cohort study using General Practice Research Database. BMJ. 2007;334:1040.
13. Bruyninckx R, Buntinx F, Aertgeerts B, et al. The diagnostic value of macroscopic haematuria for the diagnosis of urological cancer in general practice. Br J Gen Pract. 2003;53:31-5.
14. Boman H, Hedelin H, Holmäng S. The results of routine evaluation of adult patients with haematuria analysed according to referral form information with 2-year follow-up. Scand J Urol Nephrol. 2001;35:497-501.
15. Avidor Y, Nadu A, Matzkin H. Clinical significance of gross hematuria and its evaluation in patients receiving anticoagulant and aspirin treatment. Urology. 2000;55:22-4.
16. Vasdev N, Thorpe AC. Should the presence of a culture positive urinary tract infection exclude patients from rapid evaluation hematuria protocols? Urol Oncol. 2013;31:909-13.
17. Rasmussen OO, Andersen J, Olesen E, et al. Recurrent unexplained haematuria and risk of urological cancer. A follow-up study. Scand J Urol Nephrol. 1988;22:335-7.
18. Hansen RP, Vedsted P, Sokolowski I, et al. Time intervals from first symptom to treatment of cancer: a cohort study of 2,212 newly diagnosed cancer patients. BMC Health Serv Res. 2011;11:284.
19. Månsson A, Anderson H, Colleen S. Time lag to diagnosis of bladder cancer - influence of psychosocial parameters and level of health-care provision. Scand J Urol Nephrol. 1993;27:363-9.
20. Wallace DM, Bryan RT, Dunn JA, et al. Delay and survival in bladder cancer. BJU Int. 2002;89:868-78.
21. Hollenbeck BK, Dunn RL, Ye Z, et al. Delays in diagnosis and bladder cancer mortality. Cancer. 2010;116:5235-42.
22. Ooi WL, Lee F, Wallace DM, et al. »One stop« haematuria clinic in Fremantle Hospital, Western Australia: a report of the first 500 patients. BJU Int. 2011;108:62-6.
23. Liedberg F, Holmäng S, Hosseini A, et al. Snabba åtgärder vid makrohaturi både angelägna och möjliga. Läkartidningen. 2012;109:1034-5.
24. Helenius M, Brekkan E, Dahlman P, et al. Bladder cancer detection in patients with gross haematuria: computed tomography urography with enhancement-triggered scan versus flexible cystoscopy. Scand J Urol. 2015;20:1-5.
25. Blick CG, Nazir SA, Mallett S, et al. Evaluation of diagnostic strategies for bladder cancer using computed tomography (CT) urography, flexible cystoscopy and voided urine cytology: results for 778 patients from a hospital haematuria clinic. BJU Int. 2012;110:84-94.