

Mikroskopisk hematuri hos vuxna

State of the Art

Socialstyrelsen klassificerar från och med år 2001 sin utgivning i olika dokumenttyper. Detta är ett **underlag från experter**. Det innebär att det bygger på vetenskap och/eller beprövad erfarenhet som tas fram av huvudsakligen externa experter på uppdrag av Socialstyrelsen. Experternas material ger underlag till myndighetens ställningstaganden. Författarna svarar själva för innehåll och slutsatser.

Dokumentdatum: 2002-02-26

Artikelnummer: 2002-123-25

Innehåll

Inledning.....	3
Undersökning av urinen på erythrocyter.....	4
Provtagning.....	4
Testmetoder.....	4
Epidemiologi.....	7
Mikrohematuri hos kvinnor	7
Mikrohematuri hos män.....	7
Mikrohematuri hos kvinnor och män (blandade material)	8
Selekterade material hos kvinnor och män.....	8
Kumulativ incidens, longitudinella studier	10
Sammanfattning	11
Förekomst av signifikanta behandlingskrävande fynd vid utredning av fall med mikrohematuri.....	12
Screeningstudier.....	12
Serier med matchade kontroller	13
Fallserier.....	13
Övriga studier.....	16
Cancerrisk vid mikrohematuri.....	17
Mikrohematuri som presenterande symtom vid cancer	18
Stensjukdom.....	18
Mikrohematuri som diagnostiskt test – håller det måttet?	19
Enkät bland allmänläkare i Östergötland och urologenheter i Sverige.....	21
Enkät bland allmänläkare i primärvården.....	21
Enkät bland urologer.....	21
Användning av hematuritest i primärvården (stickprov)	22
Sammanfattning.....	23
Referenslista.....	24
Övrig litteratur, ej refererade i dokumentet:.....	33

Inledning

Undersökning av urinen har i alla tider använts av läkare i diagnostiken av sjukdomar [1]. Synligt blod i urinen, makroskopisk hematuri (makrohematuri), konstateras vanligtvis först av patienten. Det är allmänt accepterat att detta symptom skall utredas. Anledningen är att en bakomliggande behandlingskrävande sjukdom i många fall hittas.

Med utvecklingen av nya undersökningsmetoder kan även ej synligt blod i urinen, mikroskopisk hematuri (mikrohematuri), påvisas. I motsats till makroskopisk hematuri hittas emellertid vid utredning av sådana fall ett betydligt mindre antal behandlingskrävande sjukdomar. Därutöver är det oklart om de sjukdomar som diagnostiseras vid utredningen verkligen representerar blödningsskällan eller bara hittas av en slump.

Man frågar sig om personer med mikrohematuri verkligen löper större risk att ha eller utveckla en signifikant behandlingskrävande sjukdom i urinvägarna än personer utan mikrohematuri.

Härav följer frågan om det finns en standard gällande urinundersökningar på erythrocyter, ett allmänt accepterat gräns- och beslutsvärde för utredningskrävande mikrohematuri och en allmänt accepterad konsensus gällande utredningsgången.

En kritisk och ingående granskning av den medicinska litteraturen i ämnet är klart motiverad för att kunna ge vetenskapsbaserade rekommendationer till läkare och den vårdsökande allmänheten.

Undersökning av urinen på erythrocyter

Urinalanalys med avseende på erythrocyter är en av de vanligaste laboratorieundersökningarna i hälso- och sjukvården. Positivt fynd föranleder traditionellt en resurskrävande utredning för att spåra blödningskällan.

I princip kan erythrocyter i urinen antingen uppkomma genom påverkan av slemhinnan inom urinvägarna eller genom glomerulärt läckage [2-7]. Erythrocyter från läckande glomeruli är deformerade på ett typiskt sätt [8-11]. Detta faktum har utnyttjats i differentialdiagnostiskt syfte för att skilja mellan glomerulär ”njurmedicinsk” hematuri och icke glomerulär ”urologisk” hematuri. Metoder som faskontrastmikroskopi [12-22], flödescytometri [23-26] och immunocytokemisk teknik [27] har använts. Dessa differentialdiagnostiska möjligheter tillämpas dock sällan, främst pga. metodologiska problem.

Provtagning

I klinisk praxis har man rekommenderat undersökning av nykastad mittstråleurin. Diskade provtagningsutensilier bör undvikas eftersom de kan ge falskt positiva prov. Användning av engångsmateriel eliminerar denna risk. Vetenskapliga undersökningar saknas som grund till provtagningsföreskrifter.

Testmetoder

Sediment

Sedimentundersökningen ställer höga krav på undersökaren speciellt om erythrocytkoncentrationen i urinen är låg. Metoden har flera nackdelar varav kan nämnas följande:

1. Antalet erythrocyter påverkas av urinmängden.
2. Antalet påverkas också av hur dekanteringen utföres och hur dekantatet hanteras.
3. Tiden som urinen står innan undersökning har betydelse.
4. Förstoringsgraden påverkar självklart antalet erythrocyter per synfält.
5. Räkningen av antalet erythrocyter är ej standardiserad [28-33].

Ingen konsensus föreligger om vilken erythrocytkoncentration i urinen som är patologisk. Detta senare förhållande framgår tydligt av tabell 1.

Tabell 1. Gränsvärde för utredningskrävande mikrohematuri. Urval från publikationer 1975 - 1997.

Referens nr	Sediment, erythrocyter/synfält
81	>1
28, 52, 71	>2
1B*, 39, 48, 107, 110	>3
2B*, 3B*, 105	>5
32	>6
27B*	>8
78	1 - 3
41	2 - 3
4B*, 63	1 - 5
50, 97, 98, 102	1 - 8
5B*	3 - 8
6B*	5 - 8
7B*, 8B*, 9B*, 95, 106, 111, 112	"alla"

Anm.: Med * markerade referenser hänvisar till listan "Övrig litteratur, ej refererade i dokumentet".

Sedimentundersökningen har sitt värde för nivådiagnostik som t.ex. vid diagnostik av akuta nefritter då man letar efter cylindrar.

Urinstickor

Urinstickor har en mycket hög sensitivitet och specificitet för hemoglobin. De innehåller numera ett fält för påvisande av låga koncentrationer av blod, hemoglobin och myoglobin. Analysprincipen baseras på att hemdelen i hemoglobin (och myoglobin) har pseudoperoxidasaktivitet. Härigenom kan ett kromogen i testfältet i närvaro av väteperoxid omvandlas till en färgad oxidationsprodukt. Testfältet kan avläsas visuellt, vilket medger en semikvantitativ bedömning. Maskinell avläsning av urinstickor har under senare år vunnit insteg vilket ökat precisionen och reproducerbarheten av resultaten.

Eftersom testprincipen bygger på en hem-katalyserad oxidation kan starkt oxiderande rengöringsmedel i provtagningsutensilierna och, teoretisk sett, peroxidasproducerande bakterier ge upphov till ett falskt positivt resultat. Det förra problemet undviks enkelt genom användande av engångskärl för urinprovtagning, det senare har liten praktisk betydelse.

I sammanhanget kan också nämnas att vitamin C har en starkt reducerande effekt. Denna effekt elimineras av jodat, som finns inbyggt i de urinstickor som förekommer på den svenska marknaden. Nitrit i urin >2,2 mmol/L (100 mg/L) kan ha en fördröjande effekt på reaktionen. Likaså kan kraftig proteinuri (> 5g/L) försvaga färgreaktionen med hemoglobin. På den

svenska marknaden förekommer 2 huvudleverantörer av urinstickor, Bayer och Roche. Tyvärr är dessa leverantörers urinstickor ej samkalibrerade, vilket medför en praktisk olägenhet, som kan accentueras, exempelvis inom ett och samma sjukvårdsområde, om primärvården använder urinstickor från den ene av leverantörerna medan slutenvården får sina från den andre leverantören.

Bayers urinsticka har generellt sett en lägre känslighet än urinstickan från Roche. Exempel: En normalurin till vilken har tillsats blod så att urinen innehåller cirka 200×10^6 RBC/L resulterar i 4+ (cirka 250×10^6 RBC/L) utslag i 95% av fallen med Roche urinsticka (maskinell avläsning). Motsvarande utslag med Bayer sticka blir bara 2+ (80×10^6 RBC/L) i 75% av fallen och 3+ (200×10^6 RBC/L) i 25% av fallen. Den som ordinerar och tolkar urintestet bör därför känna till vilken urinsticka som gäller i det aktuella fallet. Vidare bör noteras, att den visuella (subjektiva) avläsningen i regel resulterar i en övervärdering med Bayer stickan och en undervärdering med Roche stickan jämfört med respektive maskinell (reflektansfotometri) avläsning. Därför bör också den som tolkar testresultatet veta, vilken avläsningsmetod som gäller. Av detta framgår att svårigheter föreligger att fastlägga generella medicinska beslutsgränser vid fall av mikrohematuri. Ett positivt utslag på testfältet är i praktiken liktydigt med förekomst av blod/hemoglobin/myoglobin i urinen [32–48].

Epidemiologi

En hög prevalens av mikrohematuri finns hos vuxna i alla åldrar, hos kvinnor och män och oberoende av undersökningsmetod för erythrocyter.

Mikrohematuri hos kvinnor

I en undersökning av sediment från 1000 friska, oselekerade kvinnor fann man att 6,7% hade fler än 2 erythrocyter per synfält [49]. En annan sedimentundersökning av 1121 kvinnor visade att 14,2% av kvinnorna mellan 55 och 74 år hade 1-8 eller fler erythrocyter per synfält. Hos kvinnor över 74 år var incidensen 9,1% [50]. En studie med urinsticka på urinprov från 6002 kvinnor kunde påvisa hematuri hos 8,1% [51]. Incidensen var högst hos kvinnor under 50 år, 9,7-12,2%, jämfört med 4,5-5,3% mellan 50 och 70 år.

Andra studier anger dock att incidensen hos kvinnor tycks öka med stigande ålder. Alwall och Lohi fann stadigt ökande incidens med stigande åldersintervall: från 1,7% hos kvinnor mellan 21 och 30 år till 8,4% mellan 61 och 70 år. Gränsvärdet sattes till mer än 3 erythrocyter per synfält [52]. Clausen et al fann liknande incidenssiffror vid undersökning av sammanlagt 1955 kvinnor: hos 30-40, 41-50, 51-60 respektive 61-70-åringar fann man positivt utslag på urinsticka i 5,3, 5,8, 7,6 respektive 9,2% [53].

Mikrohematuri hos män

Det finns betydligt fler undersökningar gjorda på män än på kvinnor. En sedimentstudie på urinprov från 5000 friska, oselekerade män visade att 5,0% hade mer än 2 erythrocyter per synfält [49].

I en annan undersökning av 725 friska män fann man att 7% hade 3 eller fler erythrocyter i sedimentet [54]. Mohr et al fann vid sedimentundersökning mikrohematuri (1-8 erythrocyter per synfält eller mer) hos 13,1-13,3% av 1576 män som var 35 år och äldre [50]. Man kunde i denna studie ej påvisa någon skillnad mellan olika åldersklasser.

I fyra screeningstudier med urinsticka som omfattade 15403, 13030, 10050 respektive 2356 män fann man mikrohematuri hos 2,6, 2,5, 3,0 respektive 12,5% [51, 55-57].

Flera studier har påvisat högre prevalens med stigande ålder [51-53, 58]. En sedimentundersökning på 1323 män mellan 21 och 70 år, där gränsvärdet sattes till >2 erythrocyter per synfält, visade att prevalensen var lägst hos 21-30-åringar (2,3%), successivt stigande och som högst hos 61-70-åringar (7,4%) [52]. I Pompeius' et al undersökning med urinsticka fann man hematuri i 2,7% hos 33- och 35-åriga män jämfört med 7,5% hos 60-åringar [58]. I Clausens et al studie på sammanlagt 1690 män fann man låg frekvens av hematuri, 0,9% hos 30-40-åringar, medan frekvensen var 3,0% mellan 41-50 år, 3,4% mellan 51-60 år och 4,4% mellan 61-70 år [53].

Lika tydlig ökning med stigande ålder kan dock ej ses i en stor studie med urinsticka på 15403 män mellan 20 och 74 år. Hos de yngre (20-39 år) var prevalensen 1,2 respektive 2,4% och hos män mellan 40 och 69 år 3,0-2,9% [51].

Mikrohematuri hos kvinnor och män (blandade material)

Freni et al har påvisat erythrocyter i urinen i större eller mindre utsträckning hos alla individer [59]. Man fann också att 8,3% av totalt 446 undersökta hade mer än 10 erythrocyter per synfält.

I ett stort screeningmaterial där man undersökt drygt 56000 män och kvinnor 10 år i rad med urinsticka fann man att prevalensen varierade mycket från år till år. Hos kvinnor varierade utfallet mellan 3 och 8,5%, hos män mellan 2 och 6%. I denna studie såg man en stadig ökning av prevalensen till och med 40-årsåldern (0,7-4,0%), men hos alla äldre än 40 år låg prevalensen på en jämn nivå (3,7-4,0%) [60].

I ett franskt screeningmaterial med urinsticka på män och kvinnor redovisas en mycket låg hematuriprevalens, 0,28% av 95200 undersökta [61]. Medelåldern på de undersökta var låg (23,6 år).

Selekterade material hos kvinnor och män

Mikrohematuri vid hypertoni

En studie av 409 hypertoniker visade att persisterande mikrohematuri förelåg i 18% av fallen [62]. Patienterna ålder, könsfördelning och gränsvärde för mikrohematuri uppgavs inte.

Mikrohematuri vid nedre urinvägssymtom

I en studie av 750 män mellan 40 och 85 år med nedre urinvägssymtom och prostatahyperplasi fann man att 68,8% inte hade någon hematuri, 27,6% hade 1-5 erythrocyter och 3,6% hade mer än 5 erythrocyter per synfält [63].

Mikrohematuri vid antikoagulation

Behandling med warfarin och andra antitrombosmedel som långtidsprofylax förekommer ofta vid förhöjd blodproppsbenägenhet. Den vanligaste biverkningen är blödningar som även inkluderar hematuri, speciellt om blodets koagulationsförmåga har sänkts till en nivå som ligger utanför det terapeutiska området. Doseringen av antitrombosmedlet korrigeras innan ställning tas till hematuriutredning.

Vid urintester hos patienter under antikoagulationsbehandling med optimal dosering finner man mikrohematuri i olika grader i 4-24% av fallen [64].

Dessa resultat skiljer sig inte markant från prevalensen av mikrohematuri hos män eller kvinnor i jämförbar ålder utan antikoagulationsbehandling. Direkt jämförande undersökningar saknas emellertid som bestyrker denna observation. Van Savage och Fried utredde 19 män och 11 kvinnor mellan 42 och 92 år med hematuri under antikoagulationsbehandling. Hos 24 fall med makrohematuri diagnostiserades två maligna tumörer. Hos 6 patienter med mikrohematuri hittades ingen cancer [64]. Snarlika resultat erhöll Schuster och Lewis som undersökte 18 män och 11 kvinnor. 24 hade makrohematuri och 5 mikrohematuri under behandling med Warfarin. I makrohematurigruppen hade 4 urologisk cancer. Hos 5 personer med mikrohematuri förekom ingen malignitet [65].

Utredningsresultatet liknar utfallet i större serier med hematuri utan antikoagulationsbehandling. Det finns därför ingen anledning att handlägga hematuri hos patienter med antikoagulation på annat sätt än utan.

Mikrohematuri vid fysisk ansträngning

Långdistanslöpare får ofta albuminuri samt hematuri, i en del fall enbart mikrohematuri [66]. Vid en undersökning av maratonlöpare hade nästan en fjärdedel mikrohematuri efter loppet [67]. Vid uppföljning hade förändringarna i de flesta fall försvunnit inom två dygn [68]. Försök att klarlägga genesen har ej varit konklusiva. Kontusioner av blåsväggen har påvisats cystoskopiskt, vilket kan vara en orsak till blödning, men ofta påträffas även dysmorfa erythrocyter talande för glomerulär genes.

Mikrohematuri vid akuta flanksmärtor

Hos patienter med akuta flanksmärtor och misstanke om sten i urinvägarna görs i regel urintest på erythrocyter. Mikrohematuri anses stödja diagnosen akut stenfall och avsaknad av erythrocyter i urinen anses göra den mindre sannolik. I tidigare studier har stendiagnosen ställts med osäkra metoder som urografi efter någon månad och uppgift om stenavgång [69-72]. Bove och medarbetare undersökte därför nyligen sambandet mellan mikrohematuri vid akuta flanksmärtor och sten på nytt. I stället för urografi användes datortomografi (CT) utan kontrastförstärkning. Metoden är överlägsen när det gäller att avbilda och lokalisera sten. Studien är en retrospektiv undersökning av 195 patienter med akuta flanksmärtor och urintest med sediment eller urinsticka. 153 av 195 patienter (78%) hade mikrohematuri och 95 (49%) hade sten. Av patienterna med sten hade 31 (33%) 5 eller mindre och 18 (19%) 1 erythrocyt eller mindre per synfält. Av patienterna utan konkrement hade 24 (24%) >5 och 51 (51%) >1 erythrocyt per synfält. Urintest på erythrocyter är därmed osäkert för att förutsäga sten vid akuta flanksmärtor om CT utan kontrastförstärkning används som referensmetod [73].

I en liknande svensk studie undersöktes 96 patienter med spiral-CT utan kontrast, samt med urografi [74]. Hos 84 patienter fanns angivet om urintestning med avseende på mikrohematuri förekommit. Fyrtiofyra av de

84 patienterna hade sten i övre urinvägarna. Mikrohematuri påvisades hos 83% av patienterna med sten och hos 52% utan. Tolv patienter erhöll annan diagnos än sten på CT-undersökningen; 7 av dessa patienter hade mikrohematuri. Slutsatsen blev att förekomst av mikrohematuri i denna patientgrupp är av ringa diagnostiskt värde.

Mikrohematuri vid reumatoid artrit

Mikrohematuri tycks inte vara vanligare hos patienter med reumatoid artrit (RA). I en studie med 604 män och kvinnor med RA jämfördes dessa med en matchad kontrollpopulation som omfattade 457 personer. Man fann ingen signifikant skillnad mellan patienter med RA och kontrollgruppen: 10,2% respektive 9,4% hos kvinnorna, och 4,5% respektive 5,7% hos männen [75].

Den vanligaste orsaken till mikrohematuri hos patienter med RA tycks vara en mild glomerulonefrit [75, 76].

Mikrohematuri och NSAID-preparat

I en studie på 116 patienter med makro- och mikrohematuri fann man ingen säker förklaring till hematurin hos 24 patienter. Av dessa hade 13 (54%) NSAID-medikation. Man jämförde dessa med 60 patienter utan mikrohematuri och fann att endast 2 stod på NSAID. Således förefaller NSAID-preparat öka risken för hematuri [77].

Kumulativ incidens, longitudinella studier

Det är visat att den kumulativa incidensen av mikrohematuri vid upprepad provtagning är hög eller mycket hög, och att graden av mikrohematuri oftast varierar. From et al fann vid upprepad årlig sedimentundersökning på 1000 unga flygvapemanställda att den kumulativa incidensen att finna 2-4 erythrocyter i fem konsekutiva prover var 38,7% [78].

Longitudinella studier av mikrohematuri är få. From et al följde 430 män i 10 år. Ingångsåldern var 21-23 år. Initialt fann han att 8,1% hade 1-3 erythrocyter eller fler per synfält. Efter tio år hade 32,6% vid något tillfälle haft mikrohematuri [79].

Få studier är utförda där patienter med mikrohematuri av oklar orsak är följda under längre tid. Howard och medarbetare har dock redovisat en studie med 191 patienter som följts i 10 till 20 år utan att man noterat något cancerfall i urinvägarna [80].

Messing et al har genomfört tre studier där äldre män kontrollerat urinen med urinsticka ett antal gånger i hemmet [81-83]. 231, 235 respektive 1340 män deltog. Hos dessa fann man mikrohematuri vid något tillfälle i 10, 18,7 respektive 21,1%. I en uppföljande studie med 856 män från den sista

studien som var testnegativa under initiala 14-dagarsperioden fann man ytterligare 50 män (5,8%) med positivt utslag efter 14 dagars testning [84].

Britton och medarbetare har vid två tillfällen studerat upprepad hematuriscreening. Av 2356 respektive 587 män hade 20,1 respektive 21% utslag på urinstickan vid åtminstone något tillfälle [57, 85].

Sammanfattning

En hög prevalens av mikrohematuri hos selekterade och oselekterade populationer har visats i många studier [28, 29, 49, 51-54, 57-59, 61, 79, 81-94]. Extrema skillnader i prevalens förekommer emellertid. Den varierar från mycket låg nivå, 0,28% till nära nog 100% av de undersökta personerna. Variationen i utfallet gäller såväl urinsticka som sedimentundersökning.

Mikrohematuri ökar med stigande ålder hos män, men ej säkert hos kvinnor. Den förekommer intermittent och varierar i grad. Om könsskillnader förekommer är oklart, prevalensen tycks dock vara särskilt hög hos fertila kvinnor.

Förekomst av signifikanta behandlingskrävande fynd vid utredning av fall med mikrohematuri

Screeningstudier

Sju screeningstudier omfattande sammanlagt 195 924 fall publicerade under perioden 1975-1999 har granskats [55, 56, 58, 60, 61, 94, 95] (tabell 2). Endast studier omfattande mer än 2000 personer är medtagna i denna genomgång.

Tabell 2. Populationsstudier - hematuriscreening, publicerade 1975 -1997.

Första författare År[ref]	Screenade	Hematuri	Urotelial cancer och njurcancer		Ålder cancerfall
	n	n	n	%	År
Pompeius R 1984 [58]	6 514	141	2	1,42	60, 60
Holmquist B 1984 [94]	5 315	174	1	0,57	57
Giudicelli C P 1984 [61]	95 200	178	4	2,25	?
Ritchie C D 1986 [55]	10 050	255	2	0,78	37, 60
Thompson I M 1987 [95]	2 005	85	1	1,18	>40
Hiatt R A 1994 [56]	20 571	578	1	0,17	>54
Yamagata K 1996 [60]	56 269	432	0	-	-

I 6 studier användes urinsticka som primär screeningsmetod [55, 56, 58, 60, 61, 94]. Antingen inkluderades alla med positivt utslag på urinstickan [56, 58], eller bara fall med minst 2 positiva prov [94] eller positiv urinsticka verifierad med positivt sediment alternativt Addisräkning [55, 60, 61]. Pompeius och medarbetare betraktade alla screeningfall med svagt utslag som icke utredningskrävande [58]. Thompson angav att alla med minst en erytrocyt per synfält erbjöds utredning [95].

Resultaten visar att 1995 personer (1%) befanns ha utredningskrävande mikrohematuri enligt de varierande kriterier som fastslogs av respektive författare. Screeningfallens följsamhet är bristfällig i flera material [55, 58, 94], då många med positivt hematuritest avböjt att genomgå cystoskopi och/eller urografi. Dessutom exkluderades många patienter av olika skäl.

Kontrollgrupp finns i 1 av studierna. Hiatt och Ordoñez hade 3 års uppföljning och använde dem med negativt utslag som referensgrupp. 598 av 20571 hade mikrohematuri. Frekvensen prostatacancer respektive cancer

i övre urinvägar och urinblåsa skilde sig ej signifikant mellan de med eller utan mikrohematuri (0, 33% och 0, 34% resp. 0,17% och 0,17%) [56]. I övriga studier gjordes ingen evaluering av dem med negativt utslag.

Ytterst få signifikanta sjukdomsfall upptäcktes i dessa material. Totalt fann man 8 blåscancerfall (0,4%) samt 3 fall med cancer i övre urinvägarna (0,15%). En man var under 40 år gammal. Parenkymatösa njursjukdomar konstaterades hos mindre än 0,1% av screeningpopulationen.

Baserat på hittills föreliggande resultat kan därför hematuriscreening ej rekommenderas då relationen mellan kostnader och effekten i den kliniska verkligheten förefaller vara alltför ogynnsam.

Serier med matchade kontroller

Mohr et al jämförde 635 män och kvinnor med asymtomatisk mikrohematuri mot lika många ålders- och könsmatchade personer utan hematuri. Grupperna följdes i tre år och samtliga urologiska sjukdomar under denna period noterades. Man fann 2 fall med blåscancer och ett med njurcancer i gruppen med mikrohematuri (0, 5%) jämfört med ett fall med blåscancer (0,17%) i kontrollgruppen. Skillnaden var ej statistiskt signifikant [96].

Choi et al valde slumpvis ut 602 män bland 8821 stålarbetare. 501 män kunde följas i 12 år. Av dessa hade 43 (8,6%) mikrohematuri vid den initiala evalueringen. Under uppföljningstiden utvecklade 6 män med respektive 51 utan mikrohematuri en signifikant urologisk sjukdom. Inget fall med cancer kunde konstateras i mikrohematurigruppen. Två fall upptäcktes i kontrollgruppen, ett fall med blåscancer och ett med prostatacancer [93].

Fallserier

Vid en systematisk, kritisk litteraturgenomgång 1999 omfattande åren 1975 – 1999 identifierades sammanlagt 17 studier [63, 97-112] där man utrett mikrohematuri hos patienter med eller utan symtom. Komplettering med två studier som publicerats efter genomgången har gjorts [113,114].

De 19 studierna omfattar sammanlagt 6195 patienter. Fallserier med mer än 90 redovisade patienter har granskats (tabell 3). Antalet patienter som evaluerades varierade mellan 92 och 1034. Frekvens av tumörsjukdom i njurar, njurbäcken, ureter (övre urinvägar) och urinblåsa noterades, liksom stensjukdom.

Tabell 3. Fallserier med >90 patienter utredda p g a mikrohematuri publicerade 1975 - 2000. Resultat och studiedesign. Retrospektiv (R) eller prospektiv (P).

Första förf.	Antal = n	Åldersprofil	Urotelial cancer och njurcancer		Sten	Studie-design	
År [ref]	n	år	n	%	n	%	
Carson III C C 1979 [97]	200	~54	22	11,0	31	15,5	R
Golin A L 1980 [98]	246	~55,4	23	9,3	8	3,2	R
Barkin M 1983 [99]	97	?	2	2,1	24	25,0	P
Arm J P 1986 [100]	92	16-66	0	-	4	4,0	P
Davides K C 1986 [101]	150	"vuxna"	11	7,3	5	3,3	R
Bard R H 1988 [102]	177	80%>50	0	-	4	2,3	P
Jones D J 1988 [103]	100	16-40	0	-	1	1,0	P
Mariani A J 1989 [104]	1000	18-92	25*	2,5	40	4,0	P
Murakami S 1990 [105]	1034	"vuxna"	21	2,0	50	4,8	P
Lynch T H 1994 [106]	181	"vuxna"	4	2,2	4	2,2	P
Sparwasser C 1994 [107]	157	18-53	2	1,3	2	1,2	P
Topham P S 1994 [108]	165	10-71	0	-	0	-	P
Yasumasu T 1994 [109]	355	0-85+	1	0,3	20	5,7	R
Yamamoto M 1994 [110]	308	77%>40	8	2,6	26	8,4	R
Fracchia J A 1995 [111]	100	18-89	4	4,0	8	8,0	P
Sultana S R 1996 [112]	381	23-89	16	4,2	18	4,7	P
Ezz El Din E 1996 [63]	207	40-85	4	1,9	14	6,8	P
Suzuki Y 1998 [114]	263	16-92	8	3,0	11	4,2	R
Khadra MH 2000 [113]	982	17-97	51	5,2	39	4,0	P

* [180] innehåller fall med makroskopisk hematuri - osäker uppgift

Kontrollmaterial saknas i samtliga studier. Det finns ingen randomiserad prospektiv studie som jämför patienter med mikroskopisk hematuri vilka genomgått utredning med patienter som bara är uppföljda.

Standardutredning har varit urografi och/eller ultraljudsundersökning av njurar, cystoskopi, urinodling samt cytologisk undersökning av urin eller blåssköljväska. Ibland har datortomografi av njurar och njurbiopsi ingått i utredningsprogrammet. Renal arteriografi, retrograd pyelografi och uretrografi har använts i selekterade fall. En författare uppgav inte vilken utredning som hade företagits [101]. Många studier innehåller ett varierande antal ofullständigt utredda patienter, där läkare avstått från fullständig utredning eller patienter avböjt vissa undersökningar.

Vissa forskare redovisar samtliga utredningsfynd som sannolika eller möjliga hematuriorsaker, andra graderar fynden med hänsyn till hälsorisker. Genomgående redovisas dock tumorsjukdomar och urinvägskonkrement som signifikanta behandlingskrävande fynd.

Blåscancer

I de 19 studierna omfattande 6195 patienter påträffades totalt 166 fall med blåscancer (2,7%). Frekvensen i de olika studierna varierade mellan 0 och 11%.

I fyra studier som totalt omfattade 542 patienter [100, 102, 103, 108] kunde man ej påvisa något fall av blåscancer. Tre studier, alla retrospektiva, redovisar hög frekvens av blåscancer, 11, 6,5 respektive 6% [97, 98, 101]. I en av dessa studier undersöktes 200 symtomlösa patienter och man fann 22 fall med blåscancer, varav 9 hade carcinoma in situ [97]. I en annan studie av 246 patienter upptäcktes 16 fall [98]. Davides et al redovisade ett 20-årsmaterial omfattande 150 patienter varav 9 hade blåscancer [101].

I övriga 12 undersökningar som totalt innehöll 5065 patienter upptäcktes blåscancer i lägre frekvens (0,3 – 4,8%) [63, 99, 104-107, 109-114].

Åldersredovisningen av cancerfallen är ofullständig. Majoriteten av patienterna var över 50 år, 2 patienter var dock under 40 år och båda var män.

Njur-, njurbäcken- och uretercancer

Förekomsten av cancer i övre urinvägar och njurar i dessa studier är betydligt lägre än förekomsten av blåscancer, totalt redovisades 37 fall (0,6%). I 8 studier med sammanlagt 1541 patienter diagnostiserades inga cancerfall; i övriga 11 serier var frekvensen låg (0,3-2,8%) [63, 98, 99, 101, 104, 105, 107, 110-113]. Studierna med högst frekvens är dels en retrospektiv undersökning av 246 patienter [98], dels en prospektiv studie av 100 patienter [111]. Åldersredovisningen av cancerfallen är ofullständig, men det uppges att en man var under 40 år.

Utrednings- respektive observationstiden efter konstaterad mikrohematuri varierar starkt i studierna. En del cancerfall diagnostiserades efter flera år.

Övriga studier

I en studie från Mohr et al undersöktes 2312 män och kvinnor, varav 286 (12,4%) befanns ha asymtomatisk mikrohematuri [50]. Under en treårsperiod fann man hos dessa 10 fall med prostatacancer (5,7%), varav 6 hade lokaliserad sjukdom. 5 av dessa 6 fall upptäcktes vid obduktion. Övriga 4 hade avancerad sjukdom. Man fann också 3 fall (två män och en kvinna) med blåscancer (1,0%) och en man med njurcancer (0,3%). Blåscancerfallen var alla över 74 år. 2 av dessa utvecklade makrohematuri inom 6 månader efter inkluderingen. Mannen med njurcancer var under 55 år. Man ansåg därför att endast tre cancerpatienter hade nytta av utredningen: en patient med vardera njurcancer, blåscancer respektive prostatacancer. Slutsatsen blev att utredning på asymtomatisk mikrohematuri inte kan rekommenderas.

Inom i genomsnitt 6, 2 år efter avslut fann man sammanlagt 6 nya blåscancerfall, alla hos män. Två män utvecklade njurcancer 7 respektive 10 år efter avslut.

I Messings et al studier undersöktes bland annat förekomst av cancer i urinvägarna. I den största studien [83] inbjöds 2982 män varav 1340 (45%) fullföljde screeningsprogrammet vilket bestod i att testa urinen en gång per dag i 14 dagar. 283 män (21%) hade vid något tillfälle utslag på urinstickan och 192 fullföljde utredningen. 9 fall med blåscancer (4,7%) och 1 med njurcancer (0,5%) upptäcktes. Hos 4 av de 9 blåscancerfallen var erytrocytmängden liten (<2 erytrocyter/synfält).

Frekvensen cancer i urinvägarna i de tre andra studierna var mycket hög, 26%, 25,4% respektive 16%, men antalet med mikrohematuri som evaluerades var få (23, 44 respektive 50) [81, 82, 84]. Av sammanlagt 22 blåscancerfall som upptäcktes i dessa studier hade 13 (60%) "spår" och 4 (18%) ett+ som kraftigaste utslag på urinstickan. Ingen utvärdering av testnegativa personer gjordes, ej heller fanns det några kontrollgrupper.

I Brittons et al senare, större studie [57] inbjöds 3152 män och 2356 (75%) deltog. Man fann sammanlagt 474 män (20,1%) med positivt utslag på urinstickan vid något tillfälle, 295 vid första kontrollen och 179 vid upprepad testning i hemmet (en gång per vecka 10 veckor i rad). 17 fall av blåscancer (6,4%) upptäcktes hos de 265 män som fullföljde utredningen. 12 av cancerpatienterna (70%) hade "spår" eller negativ test initialt. Inget fall av cancer i övre urinvägar upptäcktes.

I den andra studien med 578 män [85] hade 78 mikrohematuri initialt, och hos dessa fann man 4 fall med blåscancer (5,1%). Samtliga fall hade "spår" på urinstickan. Inget fall med cancer i övre urinvägar kunde konstateras. Ytterligare 54 män hade positivt utslag på urinstickan vid upprepad testning. Inget fall av cancer upptäcktes i denna grupp.

Även här saknades kontrollgrupper och utvärdering av testnegativa personer.

I en svensk studie med 286 fall med mikrohematuri hade 8 (2,8%) blåscancer. 4 av dessa hade symtom från urinvägarna. Alla fall med blåscancer var över 50 år [115].

Cancerrisk vid mikrohematuri

Vid utredning av mikrohematuri upptäcks få cancersjukdomar. I de redovisade 19 serierna med selekterade fall varierar frekvensen urotelial cancer och njurcancer mellan 0 och 11% i genomsnitt 3,3%. Vid screening är frekvensen mycket låg, i genomsnitt 0,6%. Vid upprepad hematuriscreening i hemmet har man funnit mycket hög hematuriincidens och hög (4,7% resp. 6,4%) eller mycket hög (16-26%) förekomst av urotelial cancer och njurcancer bland de testpositiva.

Årligen upptäcks i Sverige c:a 2 000 nya fall av blåscancer, varav c:a 75% är män. Majoriteten av cancerfallen, över 95%, upptäcks hos patienter över 50 år. I Sverige finns uppskattningsvis 3 miljoner personer som är äldre än 50 år. Man skulle finna mellan 75 200 och 405 000 personer med mikrohematuri, om samtliga testade urinen en gång, och minst 600 000 personer om upprepad testning enligt studierna ovan [199, 201, 202] skulle utföras. Om 25% av alla med mikrohematuri har blåscancer skulle prevalensen vara mycket hög och högre än den är enligt cancerstatistiken. C:a 150 000 nya fall skulle upptäckas på en enda gång. Om 4,7% alternativt 6,4% av denna kohort med mikrohematuri hade blåscancer skulle c:a 28 200 respektive 38 400 fall avslöjas.

Avsaknad av erythrocyter i urinen utesluter ingalunda malignitet i njurar eller urinvägar.

I studierna med upprepad testning i hemmet redovisade ovan var flera cancerfall testnegativa initialt.

I en studie från Uppsala testades patienter med blåscancer för mikrohematuri samma morgon som de skulle opereras med TUR-B. 37% av patienterna saknade mikrohematuri [116]. Detta faktum medför att det förväntade antalet blåscancerfall skulle bli ännu högre.

Emamian och medarbetare utförde ultraljudsundersökning av njurar på patienter med mikrohematuri och en kontrollgrupp utan hematuri. Man fann att prevalensen av patologiska tillstånd inte skilde sig i de båda grupperna [117].

Årligen säljs omkring 10 miljoner urinstickor med undersökningsfält för erythrocyter resp. hemoglobin i Sverige. Hur många fall av mikroskopisk hematuri som bedöms vara utredningskrävande och som faktiskt utreds är okänt.

Mikrohematuri som presenterande symtom vid cancer

I tre studier som undersökt symtom eller fynd ledande till cancerdiagnos fann man att 0,5, 3 respektive 3,8% av fallen upptäcktes som följd av tillfälligt konstaterad mikrohematuri [118-120].

I ett befolkningsbaserat material av 822 blåscancerfall från Västsverige var orsaken till upptäckt av cancer i 54 fall (6,6%) mikrohematuri som enda fynd [121].

Det är mycket ovanligt att njurcancer presenterar sig med mikrohematuri. I en screeningsstudie med ultraljud av 1667 personer med mikrohematuri i Japan hittades inget fall av cancer[122].

Stensjukdom

Frekvensen sten i urinvägarna som förklaring till mikrohematuri varierar kraftigt i granskade studier. Man ser en variation mellan 0 – 25%. Många författare redovisar njur- och uretersten separat, andra har valt en mer summarisk presentation.

Stenstorlek redovisas endast i enstaka fall i texten. Vilken signifikans fyndet hade framgår sällan.

Mikrohematuri som diagnostiskt test – håller det måttet?

Tidigare SOTA dokument inom urologi har avhandlat olika sjukdomstillstånd. Detta är det första dokumentet som evaluerar ett diagnostiskt test. Det finns därför skäl att utvärdera detta test i olika kliniska situationer. I detta avsnitt kommer två olika screeningsituationer att diskuteras, liksom användningen av diagnostiskt test för att verifiera misstänkt diagnos.

Ett diagnostiskt test kan användas, förutom för att bekräfta diagnos, till att upptäcka förstadium till sjukdom eller i bästa fall en sjukdom i ett presymtomatiskt stadium. Testet skulle då medföra att insjuknande helt undviks eller att skonsammare behandling skulle kunna erbjudas. Testet skulle ha sitt största värde om allvarliga sjukdomar, såsom cancersjukdomar, kunde upptäckas i ett tidigt skede, och chansen till bot därigenom skulle öka. Ett exempel är gynekologiska hälsokontroller där cytologiprov upptäcker förstadium till cervixcancer. Dessa förstadium kan behandlas och insjuknande i cervixcancer förhindras.

Ett annat exempel är mammografiundersökningar där regelbundna kontroller ska minska mortaliteten i bröstcancer genom upptäckt av sjukdomen i ett tidigare stadium.

Mikrohematuritestning för upptäckt av tumörer i urinvägarna skulle kunna falla inom denna grupp. Man vet ju att incidensen för cancer i urinvägarna är hög vid makrohematuri, och därför faller det sig naturligt att tänka sig att påvisande av mikrohematuri skulle kunna leda till tidig cancerupptäckt.

Det finns dock flera starka argument mot detta tests användbarhet, i synnerhet som cancerprov. En viktig orsak är att mikrohematuri är mycket vanligt förekommande hos till synes friska individer. Redan som singeltest finner man positivt utslag hos c:a 1-10%, vid upprepad testning hos 10 – 38%. Utsöndringen av blod i urinen är intermittent, bland annat beroende på fysisk aktivitet, men det är okänt om det förekommer fysiologisk hematuri. Små insignifikanta njurskador tycks också vara vanligt.

För att ett test i denna situation skall vara användbart för screening krävs en hög sensitivitet eftersom en låg sensitivitet innebär att alltför många med det sjukdomstillstånd som man vill upptäcka missas pga. falsk negativitet. Än större betydelse har i denna situation att testet har en hög specificitet, dvs. de sant negativa måste kunna särskiljas utan någon tillblandning alls av falskt positiva individer. Testet måste således ha ett högt positivt prediktivt värde (PPV), dvs. att antalet sjuka måste vara högt i förhållande till antalet med positivt test. PPV är beroende av flera faktorer förutom sensitivitet och specificitet, t.ex. förekomst av sjukdomen i den testade populationen.

Till detta kommer dessutom tolkning av testresultatet, dvs. svårighet att bestämma var i skalan den medicinska beslutsgränsen skall ligga.

Förutom ovan givna faktorer måste testet ha en hög reproducerbarhet, dvs. samma resultat måste kunna uppnås vid upprepad testning. Om reliabiliteten är låg kommer testresultatet att spridas bland såväl sjuka som friska. Detta förhållande gäller testning av mikrohematuri på asymtomatiska patienter.

Testet bör också i hög grad vara specifikt för den diagnos man vill screena för.

Som övriga krav för att rekommendera en screeningstest krävs att man måste ha en rimlig kostnad för testning i förhållande till sparade levnadsår eller räddade liv. Testet måste dessutom ha en acceptans i befolkningen och här har vi inga problem med mikrohematuritestet. Förutsättningen för att ett test skall vara meningsfullt är att vi har bevisad effekt av tänkt terapi och här föreligger inte några bekymmer när det gäller de sjukdomar vi vill upptäcka med en testet, nämligen urotelcancer och njurcancer.

Mot bakgrund av ovanstående följer att mikrohematuritestning saknar de grundläggande krav man kan ställa på ett diagnostiskt test för tidig upptäckt av maligna sjukdomar.

För symtomatiska patienter kan ett test användas för att verifiera misstänkt diagnos. Detta test bör ha en hög sensitivitet för att rätt identifiera sjuka patienter medan specificiteten är mindre viktig eftersom ett falskt positivt fynd kan hanteras genom andra undersökningar. Som exempel kan man här nämna mikrohematuritestning för patienter med misstänkt ureterkolik. Nyare studier har emellertid visat att mikrohematuri förekommer hos c:a 80% av de patienter som har akut ureterstensenfall och hos c:a 70% av patienter med påvisad obehandlad blåscancer. Denna sensitivitet är för låg för att testet ska kunna ligga till grund för diagnosverifiering. Specificiteten är också extremt låg. Av patienter med akut flanksmärta har 50% positivt test även om inte någon sten i urinvägarna kan påvisas.

Enkät bland allmänläkare i Östergötland och urologenheter i Sverige

För att få en uppfattning hur fyndet mikrohematuri hanteras i Sverige har 2 enkätstudier utförts under 1997 [123, 124]. Samtliga urologenheter i Sverige respektive samtliga distriktsläkare i Östergötland erhöll en enkät med frågor kring mikrohematuri.

Enkät bland allmänläkare i primärvården

Samtliga 201 tjänstgörande allmänläkare i Östergötland i september 1997 erhöll en enkät. Från 145 (72%) inkom svar. Tre allmänläkare tillämpade vårdprogram. Urinprovtagningen gjordes på ett standardiserat sätt av 43%. Indikation för erythrocytttest innefattade symtom från urinvägar, njursjukdom, anamnes på makroskopisk hematuri, hypertoni och diabetes mellitus. Dessutom utfördes erythrocytttest på patientens begäran. Allmän hematuriscreening förekom inte.

98% använde urinsticka som diagnosmetod. Gräns- och beslutsvärde för utredningskrävande hematuri varierade från 5 –10x10⁶ erythrocyter/l hos 17% av allmänläkarna, c:a 50x10⁶ erythrocyter/l hos 68% till c:a 250x10⁶ erythrocyter/l hos 15%. 30% använde urinsediment och krävde positivt utfall av båda metoderna innan utredning initierades. Som gränsvärde dominerade mer än 5 röda blodkroppar per synfält. 88% av allmänläkarna krävde minst två positiva prov för att starta hematuriutredning. En övre och/eller nedre åldersgräns där man avstod från utredning tillämpades av 9%. Standardutredning var cystoskopi och urografi, men 21% av allmänläkarna lät rutinmässigt utföra ultraljudsundersökning av njurarna. 78% avstod från upprepad hematuriutredning om den första utredningen utfallit negativt.

Enkät bland urologer

Enkäten skickades till samtliga urologenheter i Sverige i maj 1997. Svar inkom från 68 av 80 (85%). Vårdprogram fanns på sju enheter. Som testmetod dominerade urinsticka med ett gräns- och beslutsvärde för utredningskrävande hematuri på c:a 50x10⁶ erythrocyter/l. 27% av urologenheterna använde också rutinmässigt sedimentmetoden. De flesta uppgav att flera konsekutiva positiva urinprov krävdes för att starta en utredning. 5% använde någon form av övre och/eller nedre åldersgräns där man avstod från utredning. Den vanliga utredningen omfattade cystoskopi och urografi men blåscytologi användes också på många enheter (58%). Vid bestående hematuri upprepades delar av utredningen på 36% av enheterna.

Användning av hematuritest i primärvården (stickprov)

Information om användningen av urinsticka för påvisande av hematuri inhämtades från två slumpmässigt utvalda vårdcentraler i Östergötland. På en vårdcentral med 8500 listade personer utfördes under ett år 1389 urinalyser med Multistix® urinsticka med automatisk avläsning. 212 (16%) av dessa var positiva; med en jämn fördelning mellan de 3 graderna c:a 25×10^6 , c:a 80×10^6 , och c:a 200×10^6 erythrocyter/liter. På en annan vårdcentral med 6800 listade personer hade 1773 urinalyser utförts med Redia® urinsticka. 662 (37,4%) var positiva. Även här fanns en jämn fördelning mellan graderna (1+ = $5-10 \times 10^6$, 2+ = 50×10^6 och 3+ = 250×10^6 erythrocyter/liter). Om fall med mikrohematuri har utretts och med vilket resultat kan ännu inte redovisas.

Det utförs i genomsnitt 65 utredningar för mikrohematuri årligen på ett befolkningsunderlag på 160 000 personer i Östergötlands östra distrikt, i vilket de 15300 personer från de undersökta vårdcentralerna ingår [125].

Beslutsgräns för utredningskrävande mikrohematuri är inte definierad. Litteraturöversikten visar att evidens saknas. Variationerna vid utredningskrävande mikrohematuri baserat på sedimentfynd framgår av tabell 1.

Sammanfattning

Förekomst av mikrohematuri är vanlig hos vuxna. Denna ökar med stigande ålder hos män men inte säkert hos kvinnor. Det har visats att mikrohematuri förekommer intermittent hos män. Hos kvinnor är denna typ av mikrohematuri otillräckligt dokumenterad.

Förekomst av allvarlig signifikant urologisk sjukdom (maligna tumörer i urinblåsan, njure, njurbäcken eller ureter) ökar med åldern hos båda könen. Ökningen är större hos män än hos kvinnor. Prevalensen av urologiska tumörer i selekterade serier av personer med mikrohematuri varierar i litteraturen mellan 0% och 11%, i genomsnitt 3,3%.

Vid screening för mikrohematuri hittas vid utredning av hematuripositiva fall urologiska tumörer hos 0-2,2% av personerna. I de studier som innehåller kontrollgrupp skiljer sig inte prevalensen av urologiska tumörer mellan personer med eller utan mikrohematuri. Ett direkt samband mellan förekomst av mikrohematuri och maligna urologiska tumörer eller urinvägskonkrement är inte dokumenterat i kontrollerade studier. Det saknas vetenskapliga bevis att personer med påvisad mikrohematuri löper större risk att ha en underliggande signifikant urologisk sjukdom än personer utan mikrohematuri.

Om screening av riskgrupper, t ex rökare kan sänka mortalitet eller morbiditet i urologiska sjukdomar är oklart.

Referenslista

- 1 Brummer P. Uroskopi-föregångare till vår tids laboratorieundersökningar. Nord Med 1981; 96: 325.
- 2 Van de Putte LBA, de la Riviere GB, van Breda Vriesman PJC. Recurrent or persistent hematuria. Sign of mesangial immune-complex deposition. N Engl J Med 1974; 290: 1165-70.
- 3 Sinniah R, Pwee HS, Lim CH. Glomerular lesions in asymptomatic microscopic hematuria discovered on routine medical examination. Clin Nephrol 1976; 5: 216-28.
- 4 Michael J, Jones NF, Davies DR, Tighe JR. Recurrent haematuria: role of renal biopsy and investigative morbidity. BMJ 1976; 1: 686-88.
- 5 Swee PH, Hong LC, Sinniah R, Chiang G. Clinical course of asymptomatic haematuria/ Proteinuria a three year study. J Med Assoc Thai 1978; 61: 22-27. (Suppl)
- 6 Pardo V, Berian MG, Levi DF, Strauss J. Benign primary hematuria. Clinicopathologic study of 65 patients. Am J Med 1979; 67: 817-22.
- 7 Copley JB, Hasbargen JA. 'Idiopathic' hematuria. A prospective evaluation. Arch Intern Med 1987; 147: 434-37.
- 8 Bonucchi D, Ballestri M. Urinary erythrocytes; morphology in haematuria of nephrological and urological origin. Nephrol Dial Transplant 1994; Letters 737-38.
- 9 Fairly KF, Birch DF. Hematuria: A simple method for identifying glomerular bleeding. Kidney Int 1982; 21. 105-08.
- 10 Birch DF, Fairly KF, Whitworth JA, Forbes IK, Fairly JK, Cheshire GR. Urinary erythrocyte morphology in the diagnosis of glomerular hematuria. Clin Nephrol 1983; 20: 78-84.
- 11 Köhler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia - A characteristic marker for glomerular bleeding. Kidney Int 1991; 40: 115-20.
- 12 Laville M, Roy P, Pellet H, Fabry J, Zech P. Morphology of urinary erythrocytes found on screening of industry workers. Clin Nephrol 1992; 37: 52-53.

- 13 Raman GV, Pead L, Lee HA, Maskell R. A blind controlled trial of phase-contrast microscopy by two observers for evaluating the source of haematuria. *Nephron* 1986; 44: 304-8.
- 14 Pillsworth TJ, Haver VM, Abrass CK, Delaney CJ. Differentiation of renal from non-renal hematuria by microscopic examination of erythrocytes in urine. *Clin Chem* 1987; 33: 1791-95.
- 15 de Caestecker MP, Hall CL, Basterfield PT, Smith JG. Localisation of haematuria by red cell analysers and phase contrast microscopy. *Nephron* 1989; 52: 170-73.
- 16 Goldwasser P, Antignani A, Mittman N, Rao Y, Mushnick RA, Norbergs A. Urinary red cell size: Diagnostic value and determinants. *Am J Nephrol* 1990; 10: 148-56.
- 17 de Metz M, Schiphorst PP, Go RIH. The analysis of erythrocyte morphologic characteristics in urine using a hematologic flow cytometer and microscopic methods. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 257-61.
- 18 Roth S, Renner E, Rathert P. Microscopic hematuria: Advances in identification of glomerular dysmorphic erythrocytes. *J Urol* 1991; 146: 680-84.
- 19 Mohammad KS, Bdesha AS, Snell ME, Witherow RON, Coleman DV. Phase contrast microscopic examination of urinary erythrocytes to localise source of bleeding: an overlooked technique? *J Clin Pathol* 1993; 46: 642-45.
- 20 Ahmad G, Segasothy M, Morad Z. Urinary erythrocyte morphology as a diagnostic aid in haematuria. *Singapore Med J* 1993; 34: 486-88.
- 21 Küster S, Ritz E. Fragmentocytes in the diagnosis of renal hematuria - observations in the 19th century. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 569-70.
- 22 Georgopoulos M, Schuster FX, Porpaczy P, Schramek P. Evaluation of asymptomatic microscopic haematuria - influence and clinical relevance of osmolality and pH on urinary erythrocyte morphology. *Br J Urol* 1996; 78: 192-96.
- 23 Shichiri M, Nishio Y, Suenaga M, Tomura S, Hosoda K, Ogura M et al. Red-cell-volume distribution curves in diagnosis of glomerular and non-glomerular haematuria. *Lancet* 1988; i: 908-11.
- 24 Docci D, Delvecchio C, Turci A, Turci F, Baldrati L, Martinelli A. Detection of glomerular bleeding by urinary-red-cell-size

- distribution. *Nephron* 1988; 50: 380-82.
- 25 Sayer J, McCarthy MP, Schmidt JD. Identification and significance of dysmorphic versus isomorphic hematuria. *J Urol* 1990; 143: 545-48.
- 26 Apeland T. Flow cytometry of urinary erythrocytes for evaluating the source of haematuria. *Scand J Urol Nephrol* 1995; 29: 33-37.118.
- 27 Fukuzaki A, Kaneto H, Ikeda S, Orikasa S. Determining the origin of hematuria by immunocytochemical staining of erythrocytes in urine for Tamm-Horsfall protein. *J Urol* 1996; 155: 248-51.
- 28 Larcom RC, Carter GH. Erythrocytes in urinary sediment: Identification and normal limits. *J Lab Clin Med* 1948; 33: 875-80.
- 29 Gadeholt H. Quantitative estimation of urinary sediment, with special regard to sources of error. *BMJ* 1964; 1: 1547-49.
- 30 Vaughan ED, Wyker AW. Effect of osmolality on the evaluation of microscopic hematuria. *J Urol* 1971; 105: 709-11.
- 31 Kesson AM, Talbott JM, Gyory AZ. Microscopic examination of urine. *Lancet* 1978; 809-12.
- 32 Fritz H, Jagenburg R, Tibbling G. Diagnostik av hematuri. *Läkartidningen* 1980; 77: 1402-06.
- 33 Erlanson P, Fritz H, Jagenburg R, Tibbling G. Principer för hematuriutredning. *Läkartidningen* 1980; 77: 1406-7.
- 34 Lam MH. False 'hematuria' due to bacteriuria. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 717-21.
- 35 Woolhandler S, Pels RJ, Bor DH, Himmelstein DU, Lawrence RS. Dipstick urinalysis screening of asymptomatic adults for urinary tract disorders. *JAMA* 1989; 262: 1215-19.
- 36 Askegren A. Askorbinsyra och kemisk diagnostik av hematuri. *Läkartidningen* 1977; 74: 2581-82.
- 37 Bee DE, James GP, Paul KL. Hemoglobinuria and hematuria: Accuracy and precision of laboratory diagnosis. *Clin Chem* 1979; 25: 1696-99.
- 38 Bergqvist D, Lindblad B, Sponland G, Ståhl A, Tengström B. Testremsa kontra sedimentundersökning för hematuridiagnostik. *Läkartidningen* 1981; 78: 1764-66.

- 39 Smalley DL, Bryan JA. Comparative evaluation of biochemical and microscopic urinalysis. *Am J Med Technol* 1983; 49: 237-39.
- 40 Loo SYT, Scottolini AG, Luangphinit S, Adam AL, Jacobs LD, Mariani AJ. Urine screening strategy employing dipstick analysis and selective culture: An evaluation. *Am J Clin Pathol* 1984; 81:634-42.
- 41 Arm JP, Peile EB, Rainford DJ, Strike PW, Tettmar RE. Significance of dipstick haematuria. 1. Correlation with microscopy of the urine. *Br J Urol* 1986; 58. 211-17.
- 42 Grinstead GF, Scott RE, Stevens BS, Ward VL, Wilson DM. The Ames Clinitek 200/Multistix 9 urinalysis method compared with manual and microscopic methods. *Clin Chem* 1987; 33: 1660-62.
- 43 Moore GP, Robinson M. Do urine dipsticks reliably predict microhematuria? The bloody truth! *Ann Emerg Med.* 1988; 17: 257-60.
- 44 Wenz B, Lampasso JA. Eliminating unnecessary urine microscopy. Results and performance characteristics of an algorithm based on chemical reagent strip testing. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 78-81.
- 45 Gleeson MJ, Connolly J, Grainger R, McDermott TED, Butler MR. Comparison of reagent strip (dipstick) and microscopic haematuria in urological out-patients. *Br J Urol* 1993; 72: 594-96.
- 46 Bonnardeaux A, Somerville P, Kaye M. A study on the reliability of dipstick urinalysis. *Clin Nephrol* 1994; 41: 167-72.
- 47 Flyger HL, Bjerrum PJ, West-Nielsen E, Bødker AW, Meyhoff HH. Urinstix' anvendelighed til diagnostik af mikroskopisk haematuri. *Ugeskr Laeger* 1996; 158: 6759-62.
- 48 Mariani AJ, Luangphinit S, Loo S, Scottolini A, Hodges CV. Dipstick chemical urinalysis: An accurate cost-effective screening test. *J Urol* 1984; 132: 64-66.
- 49 Wright WT. Cell counts in urine. *Arch Intern Med.* 1959; 103: 76-78.
- 50 Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LJ. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. *JAMA* 1986; 256: 224-229.
- 51 Carel RS, Silverberg DS, Kaminsky R, Aviram A. Routine

- urinanalysis (dipstick) findings in mass screening of healthy adults. *Clin Chem* 1987; 33/11: 2106-08.
- 52 Alwall N, Lohi A. A population study on renal and urinary tract diseases. *Acta Med Scand* 1973; 194: 529-35.
- 53 Clausen P, Jensen J S, Borch-Jensen K, Jensen G, Feldt-Rasmussen B. 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.
- 54 Sanders C. Clinical urine examination and the incidence of microscopic haematuria in apparently normal males. *Practitioner*. 1963;191: 192-97.
- 55 Ritchie CD, Bevan EA, Collier STJ. Importance of occult haematuria found at screening. *BMJ* 1986; 292: 681-83.
- 56 Hiatt RA, Ordonez JD. Dipstick urinalysis screening, asymptomatic microhematuria and subsequent urological cancers in a population-based sample. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 439-43.
- 57 Britton JP, Dowell AC, Whelan P, Harris CM. A community study of bladder cancer screening by the detection of occult urinary bleeding. *J Urol* 1992; 148: 788-790.
- 58 Pompeius R, Fex G, Mattiasson I, Malmkvist I, Trell E, Laurell P. Hematuriscreening i yngre åldrar ger dåligt utbyte i förhållande till kostnaden. *Läkartidningen* 1984; 81: 545-547.
- 59 Freni SC, Heederik GJ, Hol C. Centrifugation techniques and reagent strips in the assessment of microhaematuria. *J Clin Pathol* 1977; 30: 336-340.
- 60 Yamagata K, Yamagata Y, Kobayashi M, Koyama A. A long-term follow-up study of asymptomatic hematuria and/or proteinuria in adults. *Clin Nephrol* 1996; 45: 281-88.
- 61 Giudicelli CP, Larroque P, Nedelec G, Talarmin F, Castanet F. Étude critique des hématuries microscopiques découvertes par examens de dépistage. *Ann Med Interne* 1984; 135: 557-560.
- 62 Kapoor A, Porter KA, Mowbray JF, Peart WS. Significance of haematuria in hypertensive patients. *Lancet* 1980; 2: 231-232.
- 63 Ezz el Din K, Koch WFRM, de Wildt MJAM, Debruyne FMJ, de la Rosette JJMCH. The predictive value of microscopic haematuria in patients with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1996; 30: 409-413.

- 64 van Savage JG, Fried FA. Anticoagulant associated hematuria: A prospective study. *J Urol* 1995; 153: 1594-1596.
- 65 Schuster GA, Lewis GA. Clinical significance of hematuria in patients on anticoagulant therapy. *J Urol* 1987; 137: 923-925.
- 66 Blacklock NJ. Bladder trauma in the long-distance runner: "10,000 metres haematuria". *Br J Urol*; 1977; 49: 129-132.
- 67 Reid RI, Hosking DH, Ramsey EW. Haematuria following a marathon run: source and significance. *Br J Urol* 1987; 59: 133-136.
- 68 Fassett R. Exercise haematuria. *Aust Fam Physician* 1984; 13: 518-519.
- 69 Main JM. Emergency pyelography in renal colic. *Brit J Clin Pract* 1967; 21: 495.
- 70 Rhea JT, Salvatore AD, Toombs BD. Evaluation of a sequence of diagnostic tests using the workup of the ureteral stone as a model. *Med Care* 1982;20: 843.
- 71 Stewart DP, Kowalski R, Wong P, Krome R. Microscopic hematuria and calculus-related ureteral obstruction. *J Emerg Med* 1990; 8: 693-695.
- 72 Press SM, Smith AD. Incidence of negative hematuria in patients with acute urinary lithiasis presenting to the emergency room with flank pain. *Urology* 1995; 45: 753.
- 73 Bove P, Kaplan D, Dalrymple N, et al. Reexamining the value of hematuria testing in patients with acute flank pain. *J Urol* 1999; 162: 685-687.
- 74 Mo O, Bergman A, Magnusson A, Norlén BJ. Utvärdering av mikrohematuritestning vid akut flanksmärta. *Svenska Läkaresällskapets Riksstämman* 2000;26: 353.
- 75 Korpela M, Mustonen J, Heikkinen A, Helin H, Pasternack A. Isolated microscopic hematuria in patients with rheumatoid arthritis compared with age and sex matched controls. A population based study. *J Rheumatol* 1995; 22: 427-31.
- 76 Hordon LD, Sellars L, Morley AR, Wilkinson R, Thompson M, Griffiths ID. Haematuria in rheumatoid arthritis: an association with mesangial glomerulonephritis. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 440-43.
- 77 Kraus SE, Siroky MB, Babayan RK, Krane RJ. Hematuria and the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Urol* 1984;

- 132: 288-290.
- 78 Froom P, Ribak J, Benbassat J. Significance of microhaematuria in young adults. *BMJ* 1984; 288: 20-22.
- 79 Froom P, Gross M, Ribak J, Barzilay J, Benbassat J. The effect of age on the prevalence of asymptomatic microscopic hematuria. *Am J Clin Pathol* 1986; 86: 656-57.
- 80 Howard RS, Golin AL. Long-term followup of asymptomatic microhematuria. *J Urol* 1991; 145: 335-36.
- 81 Messing EM, Young TB, Hunt VB, Emoto SE, Wehbie JM. The significance of asymptomatic microhematuria in men 50 or more years old: Findings of a home screening study using urinary dipsticks. *J Urol* 1987; 137: 919-22.
- 82 Messing EM, Young TB, Hunt VB, Wehbie JM, Rust P. Urinary tract cancers found by homescreening with hematuria dipsticks in healthy men over 50 years of age. *Cancer* 1989; 64: 2361-67.
- 83 Messing EM, Young TB, Hunt VB, Roecker EB, Vaillancourt AM, Hisgen WJ et al. Home screening for hematuria: Results of a multiclinic study. *J Urol* 1992; 148: 289-92.
- 84 Messing EM, Young TB, Hunt VB, Newton MA, Bram LL, Vaillancourt AM et al. Hematuria home screening: Repeat testing results. *J Urol* 1995; 154: 57-61.
- 85 Britton JP, Dowell AC, Whelan P. Dipstick haematuria and bladder cancer in men over 60: results of a community study. *BMJ* 1989; 299: 1010-1012.
- 86 Addis T. The number of formed elements in the urinary sediment of normal individuals. *J Clin Invest* 1926; II: 409-15.
- 87 Haug K, Bakke A, Daae LN, Göthlin J, Willassen Y. Screening for hematuria, glucosuria and proteinuria in people aged 55-64. *Scand J Prim Health Care* 1985; 3: 31-34.
- 88 Krecke HJ, Schütterle G. Quantitative Untersuchungen zur Frage der Ausscheidung von Erythrocyten und Leukocyten im normalen Urin. In: *Deutsches Archiv für klinische Medizin*. Heidelberg, 1961; 207: 118-39.
- 89 Rofe P. The cells of normal human urine. A quantitative and qualitative study using a new method of preparation. *J Clin Pathol* 1955; 8: 25-31.
- 90 Klosterhalfen H, Giebel O, Plessow D. Über den Harnsedimentbefund gesunder Männer. *Dtsch Med Wochenschr* 1972; 97: 1234-38.

- 91 Freni SC, Dalderup LM, Oudegeest JJ, Wensveen N. Erythrocyturia, smoking and occupation. *J Clin Pathol* 1977; 30: 341-44.
- 92 Freni SC, Freni-Titulaer LWJ. Microhematuria found by mass screening of apparently healthy males. *Acta Cytol* 1977; 21: 421-23.
- 93 Choi BCK, Farmilo JA. Microscopic haematuria as a predictor of urological diseases among steel workers. *J Soc Occup Med* 1990; 40: 47-52.
- 94 Holmquist B, Jacobsson K, Nilsson J, Olsson O, Thysell H, Wiinberg A. Oriktad hematuriscreening bör undvikas i den öppna vården. *Läkartidningen* 1984; 81: 549-50.
- 95 Thompson IM. The evaluation of microscopic hematuria: A population-based study. *J Urol* 1987; 138: 1189-90.
- 96 Mohr DN, Offord KP, Melton LJ. Isolated asymptomatic microhematuria: A cross-sectional analysis of test-positive and test-negative patients. *J Gen Int Med* 1987; 2: 318-24.
- 97 Carson III CC, Segura JW, Greene LF. Clinical importance of microhematuria. *JAMA* 1979; 241: 149-50.
- 98 Golin AL, Howard RS. Asymptomatic microscopic hematuria. *J Urol* 1980; 124: 389-91.
- 99 Barkin M, Lopatin W, Herschorn S, Comisarow R. Unexplained hematuria. *Can J Surg* 1983; 26: 501-503.
- 100 Arm JP, Peile EB, Rainford DJ. Significance of dipstick haematuria. 2. Correlation with pathology. *Br J Urol* 1986; 58: 218-23.
- 101 Davides KC, King LM, Jacobs D. Urology. Management of microscopic hematuria: twenty-year experience with 150 cases in a community hospital. *Urology* 1986; 28: 453-55.
- 102 Bard RH. The significance of asymptomatic microhematuria in women and its economic implications. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2629-32.
- 103 Jones DJ, Langstaff RJ, Holt SD, Morgans BT. The value of cystourethroscopy in the investigation of microscopic haematuria in adult males under 40 years. A prospective study of 100 patients. *Br J Urol* 1988; 62: 541-45.
- 104 Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, Stams UK, Hariharan A, Moriera A. The significance of adult hematuria: 1,000

- hematuria evaluations including a risk-benefit and cost effectiveness analysis.
J Urol 1989; 141: 350-55.
- 105 Murakami S, Igarashi T, Hara S, Shimazaki J. Strategies for asymptomatic microscopic hematuria. A prospective study of 1,034 patients. J Urol 1990; 144: 99-101.
- 106 Lynch TH, Waymont B, Dunn JA, Hughes MA, Wallace DMA. Repeat testing for haematuria and underlying urological pathology. Br J Urol 1994; 74: 730-32.
- 107 Sparwasser C, Cimniak HU, Treiber U, Pust RA. Significance of the evaluation of asymptomatic microscopic haematuria in young men. Br J Urol 1994; 74: 723-29.
- 108 Topham PS, Harper SJ, Furness PN, Harris KPG, Walls J, Feehally J. Glomerular disease as a cause of isolated microscopic haematuria. QJM 1994; 87: 329-35.
- 109 Yasumasu T, Koikawa Y, Uozumi J, Ueda T, Kumazawa J. Clinical study of asymptomatic microscopic haematuria. Int Urol Nephrol 1994; 26: 1-6.
- 110 Yamamoto M, Hibi H, Miyake K. Etiology of asymptomatic microscopic hematuria in adults. Acta Urol Jpn 1993; 39: 413-17.
- 111 Fracchia JA, Motta J, LS, Miller, Armenakas NA, Schumann GB, Greenberg RA. Evaluation of asymptomatic microhematuria. Urology 1995; 46: 484-89.
- 112 Sultana SR, Goodman CM, Byrne DJ, Baxby K. Microscopic haematuria: urological investigation using a standard protocol. Br J Urol 1996; 78: 691-98.
- 113 Khadra Mh, Pickard RS, Charlton M, Powell PH, Neal DE. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. J Urol 2000; 163: 524-527.
- 114 Suzuki Y, Sasagawa I, Abe Y, et al. Indication of cystoscopy in patients with asymptomatic microscopic haematuria. Scand J Urol Nephrol 1998; 34: 51-54.
- 115 Boman H, Hedelin H, Holmäng S. Remisser till urologklinik med hematuri: hur ofta diagnosticerar maligniteter? Svenska Läkaresällskapets riksstämma 2000;27: 353.
- 116 Malmström PU, Larsson A, Johansson S. Urinary fibronectin in diagnosis and follow-up of patients with urinary bladder cancer. Br J Urol 1993; 72: 307-10.

- 117 Emamian SA, Nielsen MB, Pedersen JF. Can dipstick screening for hematuria identify individuals with structural renal abnormalities? A sonographic evaluation. *Scand J Urol Nephrol* 1995; 30: 25-27.
- 118 Kaye KW, Lange PH. Mode of presentation of invasive bladder cancer: Reassessment of the problem. *J Urol* 1982; 128: 31-33.
- 119 Mommsen S, Aagaard J, Sell A. Presenting symptoms, treatment delay and survival in bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1983; 17: 163-67.
- 120 Månsson Å, 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: 363-69.
- 121 Holmäng S, 2000: pers meddelande
- 122 Tosaka A, Ohya K, Yamada K, et al. Incidence and properties of renal masses and asymptomatic renal cell carcinoma detected by abdominal ultrasonography. *J Urol* 1990; 144: 1097-1099.
- 123 Köhler C, Varenhorst E. Mikrohematuri - definition och utredningsrutin - resultat av en enkätundersökning hos urologer i Sverige. *Sv. Läkare-sällskapets Riksstämma* 1997; 32:381.
- 124 Köhler C, Varenhorst E. Mikroskopisk hematuri hos vuxna – ett diagnostiskt dilemma. *Läkartidning* 1999; 96:4911-4916.
- 125 Svensson M, Varenhorst E. Urological evaluation of patients with hematuria, a prospective study during one year. Abstract. 6th Czechoslovakian-Swedish-Finnish Urological Symposium Espoo. 1985.

Övrig litteratur, ej refererade i dokumentet:

- 1 Sutton JM. Evaluation of hematuria in adults. *JAMA* 1990; 263: 2475-80.
- 2 Abuelo JG. The diagnosis of hematuria. *Arch Intern Med* 1983; 143: 967-70.
- 3 Vanrenterghem Y. The evaluation of asymptomatic microscopic haematuria. *Acta Clin Belg* 1986; 41: 354-56.
- 4 Moll F. Hämaturie. Diagnostik und Differentialdiagnose aktuell. *Z Ärztl Fortbild* 1994; 88: 37-42.

- 5 Bloom KJ. An algorithm for hematuria. *Clin Lab Med* 1988; 8: 577-84.
- 6 Corwin HL, Silverstein MD. Microscopic hematuria. *Clin Lab Med* 1988; 8: 601-10.
- 7 Paul AB, Collie DA, Wild SR, Chisholm GD. An integrated haematuria clinic. *Brit J Clin Pract* 1993; 47: 128-30.
- 8 Mokulis JA, Arndt WF, Downey JR, Caballero RL, Thompson IM. Should renal ultrasound be performed in the patient with microscopic hematuria and a normal excretory urogram? *J Urol* 1995; 154: 1300-01.
- 9 Zeitlin SI, Levitin A, Hakimian O, Becker JA, Macchia RJ. Is intravenous urography indicated in a young adult with hematuria? *Urology* 1996; 48: 365-68.
- 10 Läkemedelsverket, Information 3/97; Uppsala.
- 11 Emmett JL. Significance of hematuria. *Med Clin North Am.* May 1937; 787-795. Mayo Clinic Number.
- 12 Gartman E. The significance of hematuria in young men. *J Urol* 1956; 75: 135-142.
- 13 Greene LF, O'Shaughnessy EJ, Hendricks ED. Study of five hundred patients with asymptomatic microhematuria. *JAMA* 1956;161:610-13.
- 14 Örsten PÅ. Hematuri. *Läkartidningen* 1971; 68: 1623-32.
- 15 Kudish HG. Determining the cause of hematuria. *Postgrad Med* 1975; 58: 118-36.
- 16 De Fehr S. Symptomless recurrent hematuria. *J Okla State Med Assoc* 1977; 70: 125-35.
- 17 Boyd PJR. Diseases of the urinary system. *BMJ* 1977; 2: 445-46.
- 18 Pollak VE, Ooi BS. Asymptomatic hematuria, diagnostic approach. *Postgrad Med* 1977; 62: 115-20.
- 19 Colomès G. Conduite à tenir devant une hématurie. *Rev Infirm* 1977; 9: 777-81.
- 20 Fraser CG, Smith BC, Peake MJ. Effectiveness of an outpatient urine screening program. *Clin Chem* 1977; 23: 2216-18.
- 21 Ott R. Hématurie. *Rev Med Suisse Romande* 1978; 98: 605-9.

- 22 Amarasuriya KL. Haematuria presenting in outpatients attending a department of genitourinary medicine. *Br J Vener Dis* 1979; 55: 214-17.
- 23 Jungers P, Dana A, Michel JR. Problèmes diagnostiques posés par la découverte d'une hématurie microscopique chez l'adulte. *Sem Hop* 1980; 56: 1604-07.
- 24 Otnes B, Rimstad K. Utredning og kontroll ved hematuri uten sikker årsak. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1980; 100: 1762-65.
- 25 Lutzeyer W, Hannappel J. Hämaturie. *Dtsch Med Wochenschr* 1981; 106: 1186-88.
- 26 Lutzeyer W, Hannappel J. Hämaturie. *Dtsch Med Wochenschr* 1981; 106: 1148-49.
- 27 Woodhouse CRJ. Symptomless abnormalities Microscopic haematuria. *Br J Hosp Med* 1982; 27: 163-8.
- 28 Datta PK. The diagnosis of haematuria. *Practitioner* 1982; 226: 1863-70.
- 29 Ng RCK, Seto DSJ. Hematuria - A suggested workup strategy. *Postgrad Med* 1984; 75: 139-44.
- 30 Mathiesen FR. Monosymptomatisk haematuri. *Ugeskr Laeger*. 1984; 146: 2295-97.
- 31 Murphy WM. Current status of urinary cytology in the evaluation of bladder neoplasms. *Hum Pathol* 1990; 21: 886-9.
- 32 Hattori R, Kinukawa T, Matsuura O, Takeuchi N, Hasegawa S, Ohshima S. Clinical features of asymptomatic microhematuria (summary). *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1987; 78: 1045-50.
- 33 Gillatt DA, O'Reilly PH. Haematuria analysed - a prospective study. *J R Soc Med* 1987; 80: 559-60.
- 34 Graber P. L'hématurie microscopique d'origine post rénale. *Schweiz Med Wochenschr* 1987; 117: 1987-92.
- 36 Rasmussen OÖ, Andersen J, Olesen E, Dimo B. Recurrent unexplained haematuria and risk of urological cancer. A follow-up study. *Scand J Urol Nephrol* 1988; 22: 335-37.
- 37 Restrepo NC, Carey PO. Evaluating hematuria in adults. In: Gillen-water JY, ed. *Adult and pediatric urology*. Chicago: Year Book Medical. 1987; 68: p 149-56.

- 38 Hollins G, Kirk D. Investigation of haematuria. *Practitioner* 1993; 237: 70-71.
- 39 Fogazzi GB, Ponticelli C. Microscopic hematuria diagnosis and management. *Nephron* 1996; 72: 125-34.
- 40 Baboolal K, Bowsher WG. Urological and nephrological implications of haematuria. *Eur Urol* 1997; 6: 49-53.
- 41 Murphy LJT. Uroscopy. In: Desnos E, ed. *The history of urology*. Springfield: Charles C Thomas, 1972; 124-26.
- 42 Koehler PR, Kyaw MM. Hematuria. *Med Clin North Am.* 1975; 59: 201-32.
- 43 Rous SN. Evaluation of gross and microscopic hematuria. *Prim Care* 1985; 12: 647-59.
- 44 Schumann GB, Schumann JL. Microscopic examination of the urinary sediment to differentiate high from low renal bleeding. In: Andreucci VE, Fine LG, eds. *International Yearbook of Nephrology*. London: Springer Verlag, 1991: 337-52.
- 45 Corwin HL, Silverstein MD. The diagnosis of neoplasia in patients with asymptomatic microscopic hematuria: A decision analysis. *J Urol* 1988; 139: 1002-06.
- 46 Benson GS, Brewer ED. Hematuria: Algorithms for diagnosis. II. Hematuria in the adult and hematuria secondary to trauma. *JAMA* 1981; 246: 993-95.
- 47 Chester AC, Diamond LH, Argy WP, Schreiner GE. Unilateral primary hematuria. *JAMA* 1978; 240: 2759.
- 48 Gordon JO, Elliott JP, Evans JW, Platt LO. renal cell carcinoma in repeat diagnostic study for persistent hematuria. *J Urol* 1977; 117: 13-14.
- 49 Michael J, Jones NF, Davies DR, Tighe JR. Diagnosis in cases of haematuria. *BMJ* 1976; 1: 456-7.
- 50 Firfer R. Clinical importance of microhematuria. *JAMA* 1979; 241: 165-66.
- 51 Nyström K, Wahlin A. Hematuria of tubular origin. *Arch Intern Med* 1980; 140: 134-5.
- 52 Batlle DC. IgA glomerulonephritis, asymptomatic hematuria, and systemic disease. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1264-65.
- 53 Kincaid-Smith P. Haematuria and exercise-related haematuria.

- BMJ 1982; 285: 1595-97.
- 54 Bullock N. Asymptomatic microscopical haematuria. *BMJ* 1986; 292: 645.
- 55 Morgan AG. Is routine urine testing in outpatient clinics useful? *B M J* 1988; 297: 1173.
- 56 Köhler H, Wandel E. Acanthocyturia detects glomerular bleeding. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 879.
- 57 Gulliford M, Petruckevitch A, Burney PGJ. Haematuria clinics, treatment delays and survival with bladder cancer. *Br J Urol* 1994; 74: 263-64.
- 58 Schröder FH. Microscopic haematuria. Requires investigation. *BMJ* 1994; 309: 70-72.
- 59 Houghton BJ, Pears MA. Cell excretion in normal urine. *BMJ* 1957; 622-25.
- 60 Backman KA. Erythrocyte limits in haematuria. *Scand J Urol Nephrol* 1983; 17: 67.
- 61 Lee GSL. Use of urinary red cell morphology in determining the source of haematuria. *Singapore Med J* 1993; 34: 483-84.
- 62 Burkholder GV, Dotin LN, Thomason WB, Beach PD. Unexplained hematuria. *JAMA* 1969; 210: 1729-33.
- 63 Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 1971; 28: 1165-77.
- 64 Goodman TM. Hematuria. Hematuria is a sign of grave disease unless proved otherwise. *R I Med J* 1975; 58: 156-70.
- 65 Jonsson K, Owman T. Roentgenologic aspects of haematuria. *Scand J Urol Nephrol* 1976; 10: 229-34.
- 66 Turner AG, Hendry WF, Williams GB, Wallace DM. A haematuria diagnostic service. *BMJ* 1977; 2: 29-31.
- 67 van Zee BE, Hoy WE, Talley TE, Jaenike JR. Renal injury associated with intravenous pyelography in nondiabetic and diabetic patients. *Ann Int Med* 1978; 89: 51-54.
- 68 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: 801-5.

- 69 Dana A, Michel JR, Sterin P, Affre J, Moreau JF. Le diagnostic étiologique des hématuries. Apport de la radiologie dans près de 2000 cas consécutifs. *J Radiol* 1980; 61: 585-90.
- 70 Utz DC, Farrow GM. Carcinoma in situ of the urinary tract. *Urol Clin North Am* 1984; 11: 735-40.
- 71 Talbot RW, Bannister JJ, Hills NH. A haematuria diagnostic service in a district general hospital. *Ann R Coll Surg Engl*. 1984; 66: 348-50.
- 72 Fransson SG, Varenhorst E. Tveksamt värde av renal angiografi vid makroskopisk hematuri utan urografifynd. *Läkartidningen* 1984; 81: 1720-21.
- 73 Demos TC, Schiffer M, Love L, Bedford Waters W, Moncada R. Normal excretory urography in patients with primary kidney neoplasms *Urol Radiol* 1985; 7: 75-79.
- 74 Appleton GVN, Lutchman GD, Charlton CAC. A 5-year follow-up of undiagnosed haematuria. *Br J Urol* 1986; 58: 526-27.
- 75 Curry NS, Schabel SI, Betsill WL. Small renal neoplasms: Diagnostic imaging, pathologic features and clinical course. *Radiology* 1986; 158: 113-17.
- 76 Akin BV, Hubbell FA, Frye EB, Rucker L, Friis R. Efficacy of the routine admission urinalysis. *Am J Med* 1987; 82: 719-22.
- 77 Flannigan GM, Gelister JSK, Noble JG, Milroy EJJ. Rigid versus flexible cystoscopy. A controlled trial of patient tolerance. *Br J Urol* 1988; 62: 537-40.
- 78 Björk L. Lågosmolära kontrastmedel - stort framsteg för diagnostisk radiologi. *Läkartidningen* 1988; 85: 2526-27.
- 79 Boijesen E. Lågosmolära kontrastmedel för intravaskulärt bruk i diagnostisk radiologi. *Personligt meddelande*
- 80 Thompson IM, Peek M. Improvement in survival of patients with renal cell carcinoma - the role of the serendipitously detected tumor. *J Urol* 1988; 140: 487-90.
- 81 Göthlin JH, Gadeholt G, Høiem L, Aslaksen A. The changing scene of radiology: Value of urography as initial examination in infectious and hypertensive disease, hematuria and malignant disease. *Eur J Radiol* 1988; 8: 135-39.
- 82 Warshauer DM, McCarthy SM, Street L, Bookbinder MJ, Glickman MG, Richter J et al. Detection of renal masses:

- Sensitivities and specificities of excretory urography / linear tomography, US and CT. *Radiology* 1988; 169: 363-65.
- 83 Aslaksen A, Gadeholt G, Göthlin JH. Ultrasonography versus intravenous urography in the evaluation of patients with microscopic haematuria. *Br J Urol* 1990; 66: 144-47.
- 84 Loosemore TM, Woodhouse CRJ, Shearer RJ. Role of ultrasound in the investigation of haematuria after normal intravenous urography and cystoscopy. *Eur Urol* 1991; 19: 6-7.
- 85 Hietala SO, Ryding M. Vilka patienter är i riskzonen för kontrast-medelsframkallad njurskada? *Läkartidningen* 1992; 89: 849-52.
- 86 Spångberg-Viklund B, Larsson R, Nyberg P, Spångberg A. Akut njurinsufficiens efter datortomografi med lågosmolär, icke-jonisk kontrast. *Läkartidningen* 1992; 89: 876.
- 87 van Es LA. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Kidney Int* 1992; 41: 1720-29.
- 88 Britton JP. Effectiveness of haematuria clinics. *Br J Urol* 1993; 71: 247-52.
- 89 Sinclair MI, McNeil JJ, Atkins RC, Turnidge JD, Wood CJ, Matthews BJ. Investigation of hematuria at a printing company. *J Occup Med* 1993; 35: 1055-61.
- 90 Lynch TH, Waymont B, Dunn JA, Hughes MA, Wallace DMA. Rapid diagnostic service for patients with haematuria. *Br J Urol* 1994; 73: 147-51.
- 91 Hasan ST, German K, Derry CD. Same day diagnostic service for new cases of haematuria - a District General Hospital experience. *Br J Urol* 1994; 73: 152-54.
- 92 Mikkonen R, Kontkanen T, Kivisaari L. Acute and late adverse reactions to low-osmolal contrast media. *Acta Radiol* 1995; 36: 72-76.
- 93 Rockall AG, Wetton CWN, Thomas KE, Kellett MJ. A three centre audit of IVU referrals in patients with asymptomatic microscopic haematuria. *Clin Radiol* 1996; 51: 282-84.
- 94 Pode G, Golijanin D, Sherman Y, Lebensart P, Shapiro A. Immunostaging of Lewis X in cells from voided urine, cytopathology and ultrasound for noninvasive detection of bladder tumors. *J Urol* 1998; 159: 389-93.