

Fecaal occult bloed testen: money well spent?

Deborah Steensels
20 maart 2012

Supervisie: Apr. P. Vandecandelaere
Dr. H. De Beenhouwer
Apr. An Boel
Dr. K. Van Vaerenbergh



Inhoud

- Inleiding
- Literatuur
 - FOBT gebaseerd op peroxidase activiteit van heem
 - immunochemische FOBT
 - vergelijkende studies
 - effect van hoge GI letsels
- Vergelijking BILULU ziekenhuizen
- Conclusie

© Original Artist

Reproduction rights obtainable from
www.CartoonStock.com



“Signing it does not increase its value.”

INLEIDING

Inleiding

- Normaal dagelijks bloedverlies in volwassenen: 2ml/100 gram feces
- Occult (= verborgen) bloedverlies
- Voornaamste indicatie FOBT: colorectaal kanker MAAR fecaal occult bloedverlies ≠ specifiek!
- Positief resultaat: follow-up met colonoscopie!

Inleiding

- Uitgangspunt: colorectale tumoren en grote poliepen bloeden

MAAR de sensitiviteit en specificiteit van **ALLE** fecaal occult bloedtesten is gelimiteerd o.w.v.:

- *intermittente* bloeding
- bloed is *niet gelijkmatig* verdeeld in fecesstaal
- hoeveelheid bloed is *afhankelijk van de grootte* van de poliep/tumor
- niet-maligne laesies kunnen ook bloeden
- andere oorzaken van bloed in feces
- hogere gevoeligheid voor lage GI bloedingen dan voor hoge

=> sensitiviteit verhogen: 2 fecesstalen op 3 consecutieve dagen
Verder zal besproken worden of deze richtlijn wordt opgevolgd in de verschillende BILULU centra

Inleiding

- Ondanks deze beperkingen:
 - overtuigend bewijs dat screenen naar colorectale kanker d.m.v. FOBT de incidentie en ziekte-specifieke mortaliteit vermindert bij mannen en vrouwen boven de 50 jaar.

- De meeste richtlijnen en ook de Europese Commissie:
 - screening voor colorectale kanker vanaf een leeftijd van ongeveer 50 jaar.
 - FOBT versus colonoscopie!

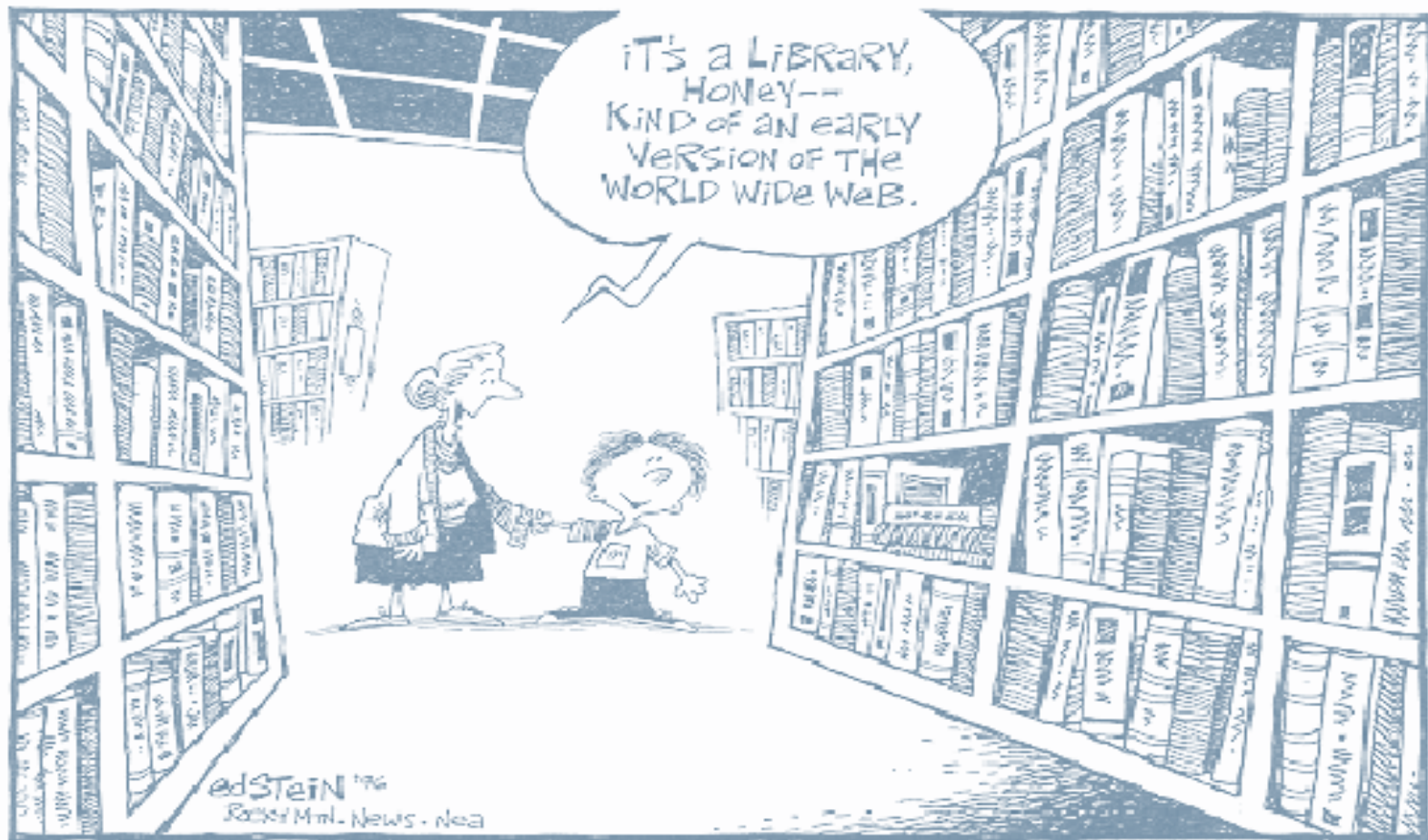
- ⇒ België:
 - Wallonië: sinds 2009 automatische screening 50+ m.b.v. Hemoccult®
 - Vlaanderen: pilootprojecten in verschillende steden vanaf 2013 veralgemeende screening 50+

Inleiding

- Belangrijk onderscheid tussen de FOBT gebruikt in screeningsetting (van de algemene populatie) en de ziekenhuissetting!

- ⇒ De performantie-karakteristieken van FOBT beschreven in de literatuur hebben betrekking op de algemene populatie (t.t.z. asymptomatisch, laag-matig risico).
 - ↔ ziekenhuissetting, hogere prevalentie van colorectale kanker (symptomatische patiënten, verhoogd risico).

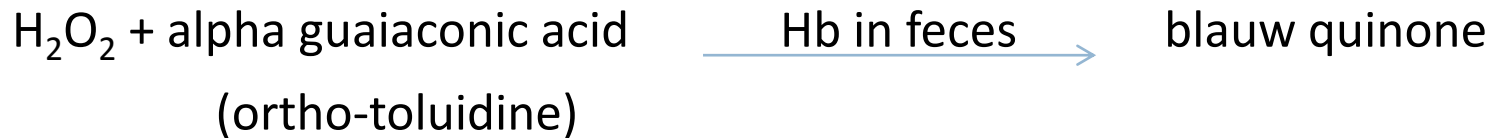
- ⇒ VRAAGSTELLING: kan men voor de gehospitaliseerde patiënt dezelfde aanbevelingen volgen als voor de screening van de “gezonde” populatie?



LITERATUUR

FOBT o.b.v. peroxidaseactiviteit van heem

- Reactieprincipe:



- eerste FOBT (vb. Occultest[®], Hemastix[®], Hematest[®]):
o.b.v. ortho-toluidine = zéér gevoelig reagens
lage specificiteit
- Nu: guaiac als substraat (vbn. Hemoccult[®], Hemoccult II[®], de meer gevoelige versie Hemoccult Sensa[®], Hemdetect[®] etc.)
hogere specificiteit in ruil voor een lagere sensitiviteit.

FOBT o.b.v. peroxidaseactiviteit van heem

- Dieetrestricties:
 - ▣ niet-humaan Hb van vlees
 - ▣ pseudoperoxidaseactiviteit van bepaalde groenten (broccoli, radijs, bloemkool, meloen, mierikswortel etc.)
 - ▣ vitamine C (= antioxidans): vals negatieve resultaten

FOBT o.b.v. peroxidaseactiviteit van heem

□ Dieetrestricties:

- ▣ niet-humaan Hb van vlees;
- ▣ pseudoperoxidaseactiviteit van bepaalde groenten (broccoli, radijs, bloemkool, meloen, mierikswortel etc.);
- ▣ vitamine C (= antioxidans): vals negatieve resultaten.

⇒ systematic review 2010:

- ▣ evidentie voor het toepassen van dieetrestricties voorbijgestreefd en van suboptimale kwaliteit is;
- ▣ Het verlaten van de dieetrestricties, opgelegd door de fabrikanten, doet de participatiegraad toenemen zonder een belangrijk verlies in specificiteit.

FOBT o.b.v. peroxidaseactiviteit van heem

- De verschillende testen op de markt hebben elk andere performantie-karakteristieken
- Algemeen: hoe hoger de sensitiviteit hoe lager de specificiteit

Immunochemische FOBT

- Reactieprincipe: polyclonale anti-human Hb-antibodies + globineketen van intact Hb
- Hoge sensitiviteit én specificiteit (\leftrightarrow guaiac: SN versus SP)
- Duurder: \pm 2 à 3x de kostprijs van guaiac-gebaseerde FOBT
- ⇒ prijsverschil moet in het licht gezien worden van een verminderd aantal endoscopische onderzoeken door de hogere specificiteit van de test
- Dieetrestricties overbodig

Immunochemische FOBT

- Occult bloed afkomstig van de hogere GI tractus wordt niet gedetecteerd door de immunochemische testen

⇒ verklaring:

Bloedingen in de hogere GI tractus en in de proximale colon leiden tot omzetting van hemoglobine tot heem en porfyrynes, terwijl bloedingen in het rectosigmoid slechts een minimale afbraak van het hemoglobinemolecule tot gevolg hebben.

- Grote variatie in performantie-karakteristieken tussen de verschillende testen < gebruik van andere antilichamen.

⇒ Omwille van hun onderlinge verschillen is het onduidelijk of immunochemische testen als 1 coherente klasse van testen mogen beschouwd worden

Combinatie van FOBT

- Gevoelige guaiac-gebaseerde test (vb. Hemoccult Sensa[®]) met een immunochemische test (enkel uitgevoerd indien positief resultaat met guaiac-gebaseerde test):
 - ▣ licht verminderde sensitiviteit dan Hemoccult Sensa[®] alleen, maar eveneens een aanzienlijk kleiner aantal vals positieven;
 - ▣ dieetrestricties overbodig;
 - ▣ vermijdt tegelijk de hoge kosten van een screening met enkel de immunochemische test.

Combinatie van FOBT

- Gevoelige guaiac-gebaseerde test (vb. Hemoccult Sensa®) met een immunochemische test => 2 mogelijkheden:
 - ▣ Een resultaat wordt als positief gerapporteerd wanneer **beide testen positief** zijn:
=> hogere specificiteit maar lagere gevoeligheid
 - ▣ Beide resultaten worden **afzonderlijk op het protocol** gerapporteerd:
=> hoge gevoeligheid (< gevoelige guaiac-gebaseerde test) en een hoge specificiteit (< specifieke immunochemische test)
=> richtinggevend naar de locatie van de GI bloeding toe:
+ guaiac-gebaseerde FOBT en een - immunochemische FOBT:
hoge GI bloeding, of voeding gerelateerd vals positief resultaat voor de guaiac-gebaseerde FOBT.

Guaiac-based versus immunochemische FOBT

1. **Screeningsetting** van de algemene populatie: talrijke studies evidentie stijgt in het voordeel van de immunochemische testen

Kritische bespreking:

- ▣ elke studie includeerde andere testen, zowel in de groep van de guaiac-based als in de groep van de immunochemische testen:
 - ⇒ performantie-karakteristieken van testen binnen één groep verschillen reeds zo sterk: resultaten van deze studies kunnen niet veralgemeend worden
- ▣ gouden standaard verschilt van studie tot studie
- ▣ meeste studies vergeleken immunochemische test(en) met de vroege-generatie guaiac testen, en niet met de high-sensitivity guaiac testen
- ▣ uiteenlopende aanbevelingen van richtlijnen in de literatuur

Guaiac-based versus immunochemische FOBT

2. **Ziekenhuissetting:** zéér weinig studies

=> vergelijking tussen guaiac-gebaseerde test (Hemoccult Sensa[®]) en immunochemische test (FlexSure[®]) voor screening naar colorectaal poliep, adenoom of kanker.

- ▣ Gouden standaard: dubbel contrast barium enema en/of coloscopie;
- ▣ Beide tests hadden vergelijkbare positiviteits ratio's en PPV. *De vergelijkbare performantiekarakteristieken en grotere kostprijs van de immunochemische test stelt hun nut in vraag.*

Guaiac-based versus immunochemische FOBT

2. **Ziekenhuissetting:** zéér weinig studies

=> vergelijking tussen guaiac-gebaseerde test (Hemoccult Sensa[®]) en immunochemische test (FlexSure[®]) voor screening naar colorectaal poliep, adenoom of kanker.

Kritische bespreking:

- ❑ resultaten van de studies van de algemene populatie kunnen niet doorgetrokken worden naar de ziekenhuissetting!
- ❑ Keuze is afhankelijk van:
 - de setting van testaanvraag : opsporen van colorectale kanker is slechts één van de vele indicaties van FOBT in het ziekenhuis => vereisten waaraan de test moet voldoen zijn niet dezelfde als voor de algemene populatie.
 - beschikbaarheid van colonoscopie voor de diagnostische uitwerking van patiënten met positieve fecesstalen;
 - kostprijs en de hands-on time van de test.

Effect van hoge gastro-intestinale letsels

- Studies: uitvoeren van endoscopie van het bovenste GI stelsel in geval van een positieve FOBT (enkel m.b.v. een guaiac-gebaseerde test)
- ⇒ Uit deze studies blijkt duidelijk dat letsels in de hoge GI tractus verantwoordelijk zijn voor een groot deel van de positieve FOBT

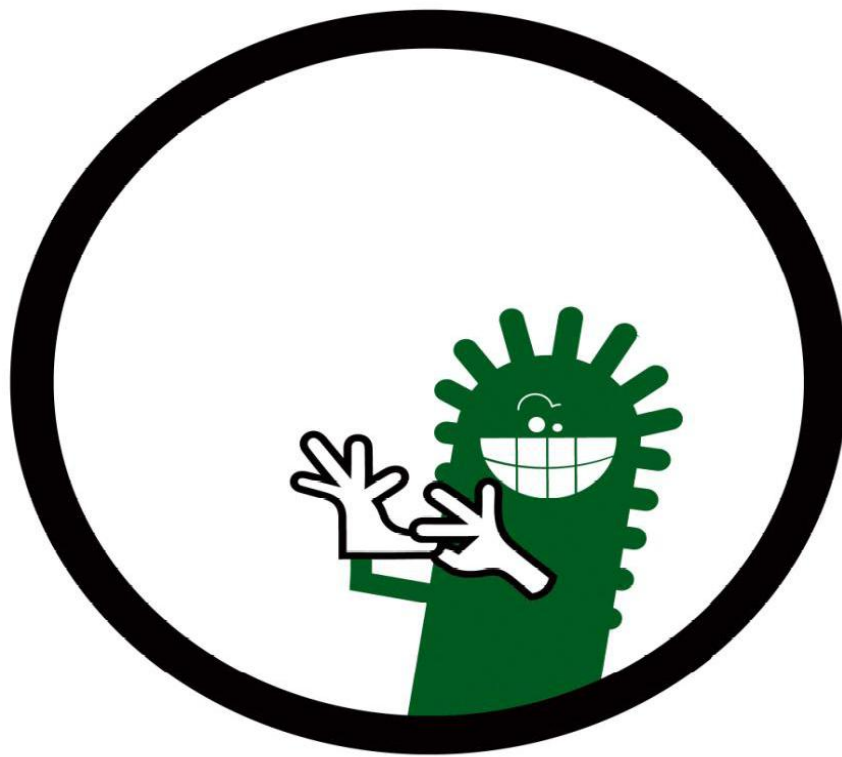
Effect van hoge gastro-intestinale letsels

- Studies: uitvoeren van endoscopie van het bovenste GI stelsel in geval van een positieve FOBT (enkel m.b.v. een guaiac-gebaseerde test)

Kritische bespreking:

Occult bloed < hogere GI tractus: niet gedetecteerd door de immunochemische testen.

- ▣ **Voordeel** wanneer de indicatie het opsporen van colorectale tumoren is.
 - ⇒ positief resultaat voor occult bloed, afkomstig van de hogere GI tractus = vals positief resultaat = verminderde specificiteit voor colorectale neoplasieën
- ▣ **Nadeel** wanneer de indicatie het opsporen van bloedverlies in de **gehele GI tractus**
 - ⇒ Bv. voor de investigatie van (ferripriev) anemie: immunochemische testen geven vals negatieve resultaten bij bloedingen in de hogere GI tractus.
 - ⇒ OPM.: ook guaiac-gebaseerde testen minder gevoelig zijn voor hogere GI bloedingen dan voor lagere GI bloedingen, omdat de degradatieproducten van heem geen peroxidaseactiviteit bezitten.



B I L U L U

VERGELIJKING

Vergelijking BILULU centra

Doelstellingen:

Nagaan welke FOBT (“high-sensitive guaiac versus immunochemische test) het best geschikt is voor gebruik in het ziekenhuis:

1. Het gebruik van FOBT in kaart brengen voor de verschillende BILULU centra:

- testprincipe + kit
- aantal testen/jaar
- aanvragende eenheden
- aantal aanvragen per patiënt binnen voorgeschreven periode van 1 week

Vergelijking BILULU centra

2. Medisch dossier van 15 patiënten/centrum met een positieve FOBT:

- in welk kader werd de test aangevraagd? (anemie, klachten, algemene screening van 50+, ...)
 - op welke eenheid werd de test aangevraagd? (patiënten van de grootste aanvragende diensten worden geïnccludeerd)
 - werd een colonoscopie gevraagd/uitgevoerd na het positief resultaat? Of is er een reden terug te vinden in het dossier waarom dit niet is gebeurd?
- ⇒ Indicatiestelling (gericht vs. screening): belang van sensitiviteit vs. specificiteit inschatten;
- ⇒ De follow-up van een positief resultaat: nagaan of er effectief rekening wordt gehouden met het resultaat, en zo de eventuele meerwaarde van de immunochemische testen te kunnen inschatten.

Vergelijking BILULU centra

Resultaten:

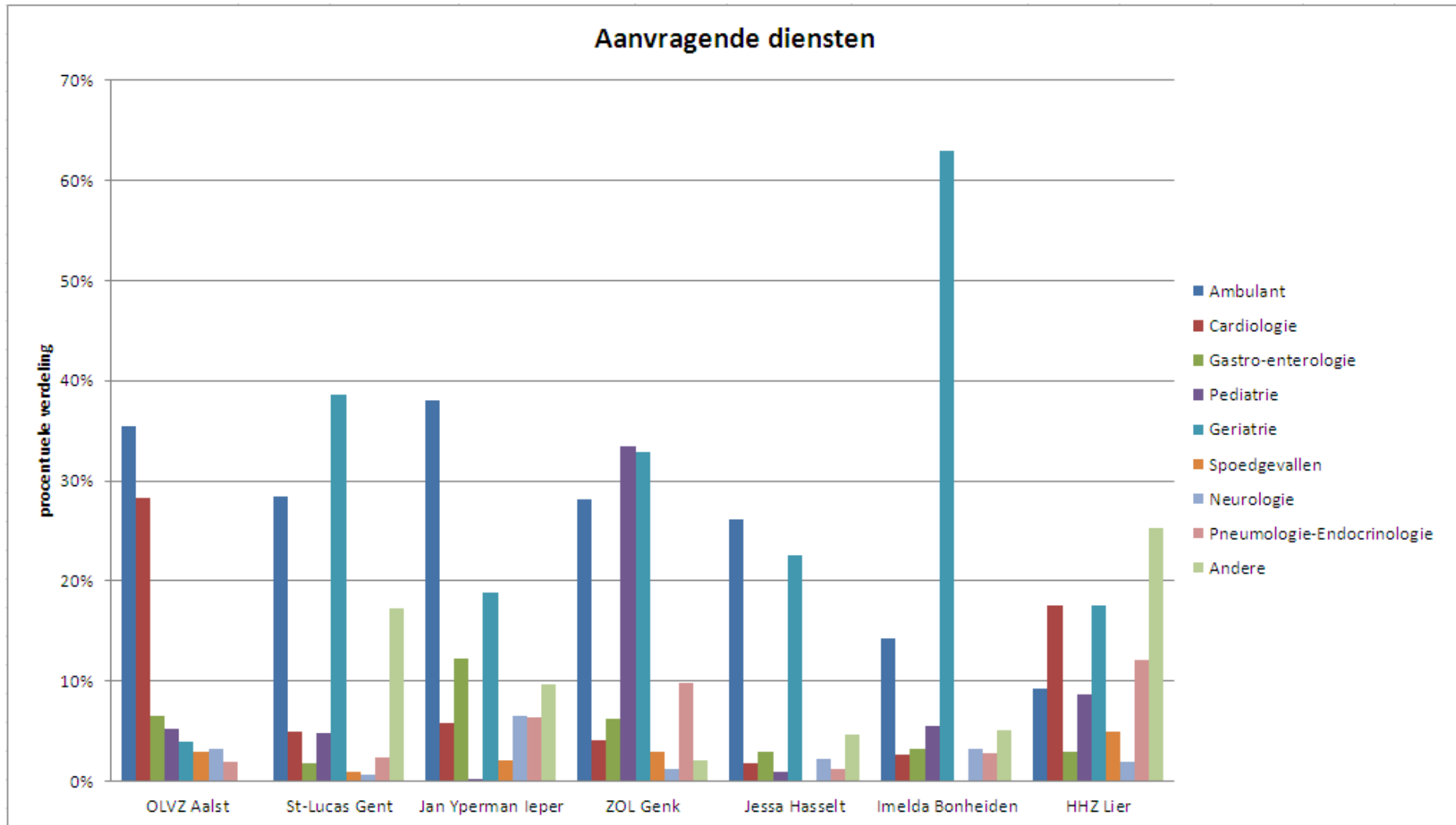
- ▣ 2010: in alle centra samen 5132 FOBT

- ▣ geen enkel ziekenhuis gebruikt een immunochemische test in routine, 1 ziekenhuis gebruikt een immunochemische test ter confirmatie van een positief resultaat van guaiac-based test.

- ▣ In geen enkel ziekenhuis wordt het voorgeschreven aantal testen gerespecteerd: voor gemiddeld **77% van de patiënten wordt de test slechts 1 keer aangevraagd.**
 - ⇒ sensitiviteit van eender welke FOBT ten nadelen beïnvloedt
 - ⇒ ruimte voor sensibilisering!
 - ⇒ OPM: bijkomende stalen zijn overbodig wanneer er na het 1^{ste} positief resultaat een endoscopie gebeurt

- ▣ Aanvragende diensten: ambulante en geriatrie in de meeste ziekenhuizen de grootste aanvragers. Figuur 1

Vergelijking BILULU centra



Vergelijking BILULU centra

- Meest voorkomende indicaties van FOBT:
 - ▣ (ferripriev) anemie
 - ▣ rood bloedverlies per anum (RBPA) / melena
 - ▣ diarree, braken, abdominale pijn, vermagering
 - ▣ gastro-enteritis
 - ▣ maagulcera
 - ▣ diverticulitis

- ⇒ Indicaties zoals (ferripriev) anemie en RBPA: kunnen kaderen in het uitsluiten/bevestigen van een colorectale neoplasie.

- ⇒ FOBT overbodig wanneer bloed macroscopisch zichtbaar in de stoelgang van de patiënt: objectivering.

Vergelijking BILULU centra

- ⇒ Gastro-enteritis: positief resultaat voor FOB zal weinig bijdragen tot de diagnose, maar ernst van de aandoening kan geschat worden.

- ⇒ Maagulcera, oesofagitis, etc.: test niet ideaal voor het opsporen van een hoge GI bloeding!
 - MAAR om de oorsprong van bloedverlies te achterhalen (bv. gastro-intestinaal versus genitaal bloedverlies)
 - FOBT positief: locatie van de gastro-intestinale bloeding (bv. maagulcera versus colontumor) verder onderzoeken
 - Vaak eerst gastroscopie en/of een gastro-duodenale endoscopie: minder belastend voor de patiënt, en hoge gastro-intestinale bloedingen frequenter en gevaarlijker
 - Als hierop pathologie te zien is, geen colonoscopie meer
 - OPM: aanwezigheid van een hoge GI bloeding sluit een lage GI bloeding niet uit!

Vergelijking BILULU centra

- Follow-up van een positief resultaat:
 - ▣ colonoscopie: 37/100 ptn.
⇒ slechts 1/3 gevallen!
 - ▣ gastro-duodenale endoscopie + gastroscopie: 32/100 ptn.
 - ▣ geen beeldvorming: 31/100 ptn.
⇒ reden vaak niet duidelijk, soms wel vermelding dat algemene toestand van patiënt geen verdere onderzoeken toeliet.

→
endoscopie



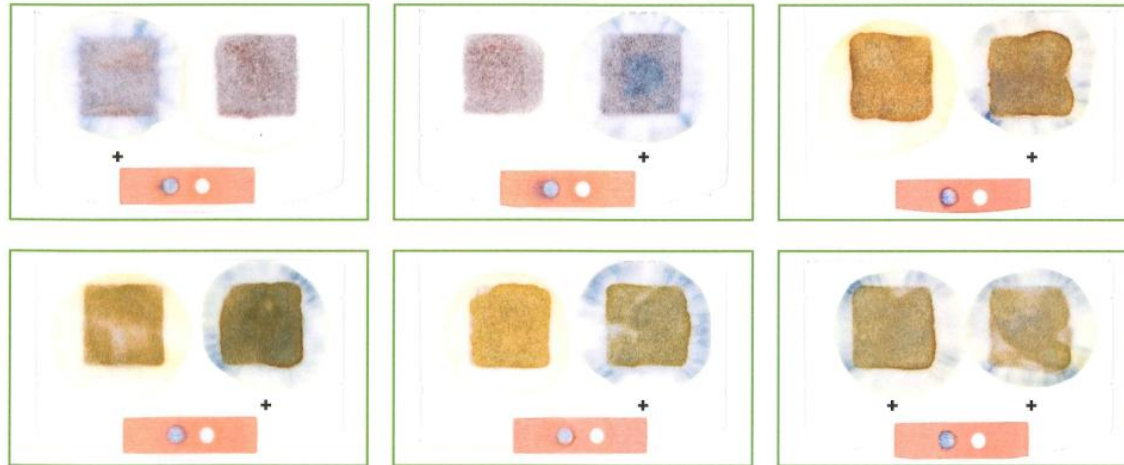
CONCLUSIES

Conclusies

- De verschillende testen op de markt hebben elk andere performantie-karakteristieken
 - => zelfs binnen éénzelfde groep van testen gebaseerd op hetzelfde testprincipe;
- **Screeningsetting** van de algemene populatie:
 - voorkeur** gaat uit naar **immunochemische** testen;
 - sommige richtlijnen verkiezen **colonoscopie boven FOBT!**
- **Ziekenhuissetting**
 - zéér weinig vergelijkende studies;
 - resultaten van de studies van de algemene populatie kunnen niet doorgetrokken worden naar de ziekenhuissetting

Conclusies

- ± 77% van de patiënten: test slechts 1 keer aangevraagd!
⇒ ruimte voor sensibilisering!
- Indicaties voor aanvragen in ZH: enkel (ferriprieve) anemie verdedigbaar
- Positieve FOBT: colonoscopie in slechts 1/3 gevallen!
- Meerwaarde FOBT in ziekenhuissetting eerder beperkt.



Development of tests

We recommend to analyse the test cards no sooner than 48 hours after sample application. This measure increases the specificity for haemoglobin. If faecal samples are stored more than 14 days, the sensitivity may decrease. Place a patient's 3 test cards side by side. Open the flap and start by applying only 1 drop of developer to the centre of each of the 6 test fields. Then repeat with a 2nd drop on each test field. For larger samples, a 3rd or 4th drop may be needed, in order for the front of the developer solution to move outside the sample area. The typical blue colour of a positive Hemocult[®] test is particularly easy to identify outside the sample, but within the wet, light area. Read the result 30-60 seconds after adding the developer.

Interpretation

As the Hemocult[®] test becomes positive, a typical blue colour appears. It often concentrates near to the corners of the test field square. This effect (angular focussing) is

particularly helpful with weak positive results, making them more easily identifiable as positive results. Even if only one of the six test fields shows blue colour, the test result is positive. The patient should undergo a complete examination of the colon.

Remark

Occasionally, as a result of exposure to daylight during storing the test cards, a faint bluish-greenish discoloration of the reagent paper may occur. This does not affect the interpretation of the test. Any prior discoloration is taken by the liquid front of developer and forms a ring at the edge of the wetted area. However, if haemoglobin is present in the sample, the typical blue colour appears on or at the edge of the sample about 10 seconds after applying the developer. From there it migrates outwards with the developer.

Beckman Coulter GmbH Europark Fichtenhain B 13 • D-47807 Krefeld
Primary Care Diagnostics Tel.: +49(2151)333 881 • Fax: +49(2151)333 875

54245 EU 001

TO DO'S

To Do's

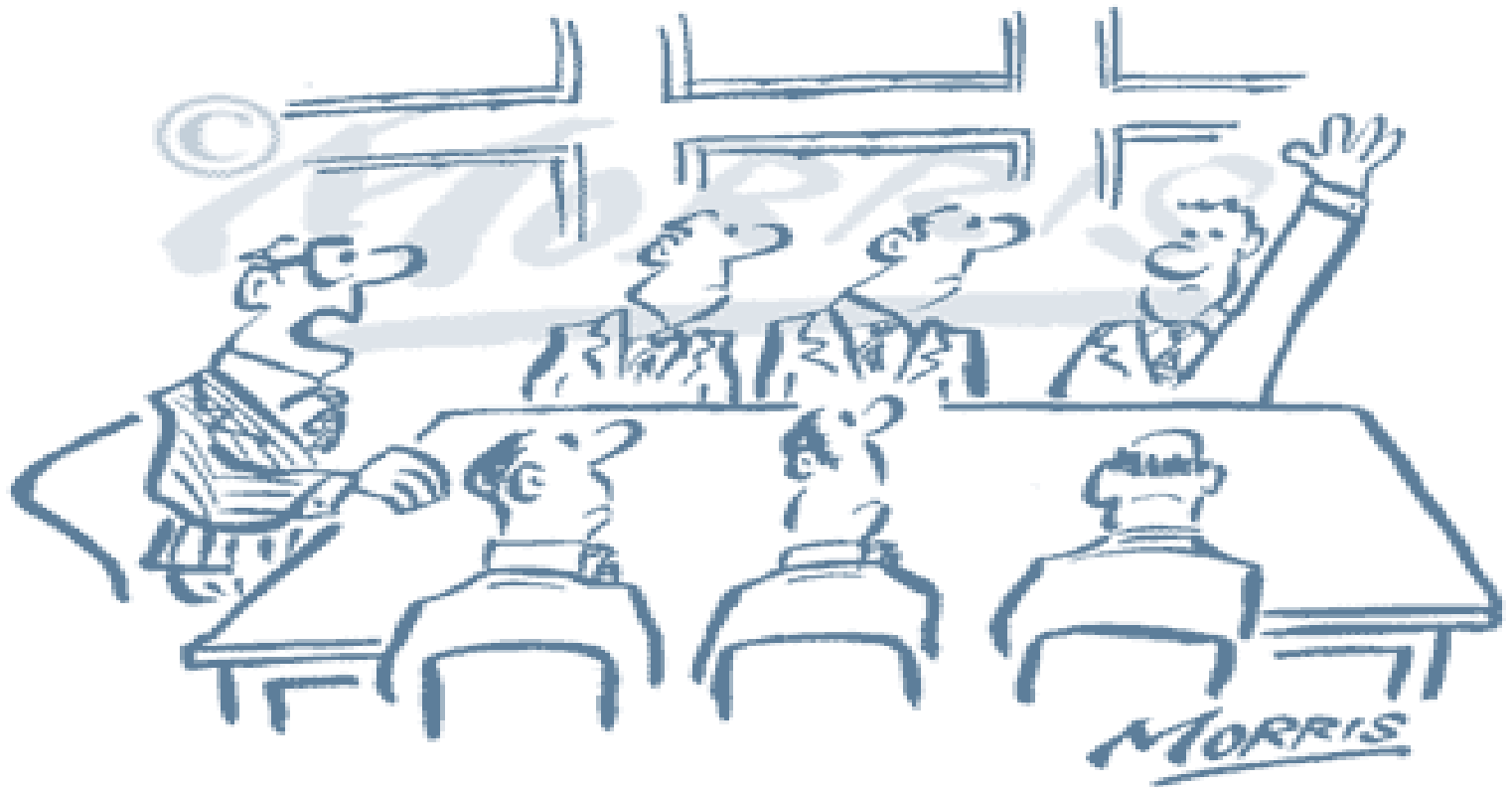
1. Overschakelen naar een guaiac-gebaseerde test met een hoge sensitiviteit (Hemoccult SENSEA[®]) in het OLVZ Aalst;

To Do's

1. Overschakelen naar een guaiac-gebaseerde test met een hoge sensitiviteit (Hemocult SENSA[®]) in het OLVZ Aalst;
2. Inlichtingen verschaffen aan de aanvragende clinici in verband met de gevoeligheid, specificiteit en al dan niet vereiste dieetrestricties;

To Do's

1. Overschakelen naar een guaiac-gebaseerde test met een hoge sensitiviteit (Hemocult SENSA®) in het OLVZ Aalst;
2. Inlichtingen verschaffen aan de aanvragende clinici in verband met de gevoeligheid, specificiteit en al dan niet vereiste dieetrestricties;
3. Sensibilisering van de aanvragende clinici rond staalafname: 2 fecesstalen op **3 consecutieve dagen**.



"Harris, when I said 'any questions' I was using only a figure of speech."

QUESTIONS?