



## CAT Critically Appraised Topic

### Fecal occult blood testing: money well spent?

Auteur: Deborah Steensels

Supervisors: Apr. Patricia Vandecandelaere, Dr. Hans De Beenhouwer,  
Apr. An Boel, Dr. Kristien Van Vaerenbergh

Datum: 20-03-2012

#### CLINICAL BOTTOM LINE

---

De sensitiviteit en specificiteit van ALLE fecaal occult bloedtesten (FOBT) -zowel guaiac-gebaseerde als immunochemische- voor de detectie van colorectale kanker is gelimiteerd. De verschillende testen op de markt hebben elk andere performantie-karakteristieken, zelfs binnen éénzelfde groep van testen gebaseerd op hetzelfde reactieprincipe.

Er zijn talrijke studies die guaiac-based testen met immunochemische vergelijken in screeningsetting naar colorectale maligniteiten van een algemene populatie. Hier stijgt de evidentie in het voordeel van de immunochemische testen. Ondanks de hogere kostprijs worden hier de immunochemische testen verkozen boven de "high-sensitivity" guaiac testen aangezien ze een hogere specificiteit hebben (enkel humaan Hb), dieetrestricties overbodig zijn, en hoge GI bloedingen geen "vals positieve" resultaten geven. De verhoogde specificiteit van immunochemische testen is zéér belangrijk in screening van de algemene populatie, om overbodige colonoscopie zoveel mogelijk te vermijden, vermits dit een enorme impact op de totale kostprijs heeft. De noodzaak tot dieetrestricties bij "high-sensitivity" guaiac testen zou een negatieve invloed kunnen hebben op de compliance van de "gezonde" populatie, waardoor de participatiegraad zou dalen. Deze argumenten zijn minder belangrijk of zijn zelfs nadelen in de ziekenhuissetting!

In een ziekenhuissetting waar colonoscopie vlot beschikbaar is, en "gericht" (of toch in theorie gericht) wordt aangevraagd is een hogere specificiteit minder belangrijk. Ook de negatieve invloed van dieetrestricties op de compliance van patiënten is in een ziekenhuissetting veel minder of zelfs helemaal niet belangrijk. De indicatiestelling in het ziekenhuis is niet beperkt tot het opsporen van colorectale tumoren, hier is ook het vermoeden van hoge GI bloedingen een indicatie van FOBT. Aangezien occult bloed afkomstig van de hogere GI tractus niet gedetecteerd wordt door de immunochemische testen, zullen guaiac-gebaseerde testen met een hoge sensitiviteit de voorkeur genieten. Er moet worden benadrukt dat FOBT belangrijke beperkingen hebben, en dat de meerwaarde ervan eerder beperkt is in ziekenhuissetting.

#### CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

---

De detectie van occult bloed in feces is vooral gefocust op de screening naar colorectale kanker, de derde meest voorkomende maligne neoplasie in de wereld. FOBT zijn gebaseerd op het gegeven dat colorectale kanker en grotere poliepen bloeden, MAAR hierbij moet opgemerkt worden dat de bloeding intermitterend verloopt, het bloed niet gelijkmatig verdeeld is in het fecesstaal, en de hoeveelheid bloed afhankelijk is van de grootte van de poliep/tumor. Deze beperkingen zorgen voor een suboptimale sensitiviteit van eender welke test die bloed in feces opspoort ter detectie van colorectale tumoren. Ook de specificiteit van de testen is niet optimaal aangezien vele andere

oorzaken de aanwezigheid van bloed in feces kunnen teweeg brengen. De test geeft ook geen informatie over lokalisatie van bloeding. Deze beperkingen zijn uiteraard zeer belangrijk bij het interpreteren van het resultaat.

Ondanks deze beperkingen is er overtuigend bewijs dat screenen naar colorectale kanker door middel van FOBT de incidentie en ziekte-specifieke mortaliteit vermindert bij mannen en vrouwen boven de 50 jaar. Er is eveneens bewijs dat de detectie en verwijdering van adenomateuze poliepen de incidentie van colorectale kanker vermindert. De meeste richtlijnen en ook de Europese Commissie bevelen screening voor colorectale kanker aan vanaf een leeftijd van ongeveer 50 jaar. Toch zijn internationaal de beleidsmakers tot nu toe erg terughoudend geweest om nationale screeningsprogramma's in te voeren, vooral omwille van de lage sensitiviteit van FOBT en een mogelijk lage participatiegraad.

De FOBT kunnen ingedeeld worden in 2 grote groepen: de guaiac-gebaseerde en de immunochemische testen. De daling in mortaliteit door colorectale kanker is enkel aangetoond voor guaiac-gebaseerde FOBT, in screeningstudies van de algemene populatie. Toch gaat men ervan uit dat de daling van deze ziekte-specifieke mortaliteit even goed of zelfs beter is voor de immunochemische testen, aangezien de sensitiviteit vergelijkbaar/beter is en de specificiteit beter is. De richtlijnen voor screening naar colorectale kanker schrijven een guaiac-gebaseerde test met hoge sensitiviteit of een immunochemische test voor, maar de uiteindelijke keuze wordt gemaakt door de beleidsmakers.

Een belangrijk onderscheid moet weliswaar gemaakt worden 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). Deze resultaten kunnen niet noodzakelijk doorgetrokken worden naar de ziekenhuissetting, aangezien de prevalentie van colorectale kanker hier hoger ligt (symptomatische patiënten, verhoogd risico).

Het is dus onduidelijk of men voor de gehospitaliseerde patiënt dezelfde aanbevelingen kan volgen als voor de screening van de "gezonde" populatie.

#### **TE ONTHOUDEN:**

- De sensitiviteit en specificiteit van **ALLE** fecaal occult bloedtesten (zowel guaiac-gebaseerde als immunochemische) voor de detectie van colorectale kanker is gelimiteerd o.v.v. volgende redenen:
  - o *intermittente* bloeding
  - o bloed is *niet gelijkmatig* verdeeld in fecesstaal
  - o hoeveelheid bloed is *afhankelijk van de grootte* van de poliep/tumor
  - o niet-maligne laesies kunnen ook bloeden
  - o andere oorzaken van bloed in feces
  - o hogere gevoeligheid voor lage GI bloedingen t.o.v. hoge GI bloedingen

Om de sensitiviteit te verhogen wordt voorgeschreven 2 fecesstalen op 3 consecutieve dagen af te nemen. Verder zal besproken worden of deze richtlijn wordt opgevolgd in de verschillende centra.

- De keuze tussen guaiac-gebaseerde en immunochemische FOBT en de keuze binnen I groep moet gemaakt worden in functie van de setting waarin de testen worden aangevraagd, de beschikbaarheid van colonoscopie voor de diagnostische uitwerking van patiënten met positieve fecesstalen, de kostprijs en de hands-on time van de test

## QUESTION(S)

---

- 1) In welke setting worden FOBT aangevraagd in het ziekenhuis? Welke eenheden vragen de test aan? Hoe wordt het resultaat geïnterpreteerd?
- 2) Weegt de verhoogde specificiteit van de immunologische testen op tegen het prijskaartje dat eraan vast hangt?

## SEARCH TERMS

---

- Pubmed MesH Database: "Occult Blood"[MeSH], "Feces"[MeSH], "Colorectal Neoplasms"[MeSH], "Colonoscopy" [MeSH], "Mass screening" [MeSH], "Diagnosis" [MeSH], "Laboratory Techniques and Procedures" [MeSH]. Limieten: gepubliceerd tussen 01/01/95 en 01/01/2012.

- Sumsearch (<http://sumsearch.uthsca.edu/>)

- The Cochrane Library (<http://www.update-software.com/cochrane>)

- UpToDate, online version 19.3

## RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

---

### Guidelines and Recommendations

1. KCE rapport 2006 "Health Technology Assessment Colorectale Kankerscreening: wetenschappelijke stand van zaken en budgetimpact voor België"
2. American cancer society's colorectal advisory group  
Emerging Technologies in Screening for Colorectal Cancer: CT Colonography, Immunochemical Fecal Occult Blood Tests, and Stool Screening Using Molecular Markers. Levin, Brooks, Smith, Stone. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 44-55.
3. WHO and OMED (World Organisation for Digestive Endoscopy)  
Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies. *The American journal of gastroenterology* 2002; 97 (10): 2499-2507.
4. The European group for colorectal cancer screening  
Recommendation to include colorectal cancer screening in public health policy. The European group for colorectal cancer screening. *J. Med. Screen* 1999; 6: 80-81.
5. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. Levin B et al. *Gastroenterology* 2008; 134: 1570-95.
6. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2008. Rex et al. *Am J Gastroenterol* 2009;104:739-50. [Erratum, *Am J Gastroenterol* 2009;104:1613.]

### Systematic Reviews and Meta-analyses

7. Dietary interventions for fecal occult blood test screening: Systematic review of the literature. G. Conrad. *Can Fam Physician* 2010; 56: 229-238.
8. Faecal occult blood testing for colorectal cancer. Allison. *Aliment Pharmacol Ther* 1998 ;12 :1-10
9. Colon Cancer Screening: Which Non-Invasive Filter Tests? Pox C. *Dig Dis* 2011; 29: 56-59.

### Original Articles

10. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. Hundt S et al. *Ann Intern Med* 2009; 150: 162-169.
11. Prevalence of concurrent disease in patients with iron deficiency anemia. Till, SH, Grundmann, MJ. *BMJ* 1997; 314: 206.
12. Is upper gastrointestinal endoscopy indicated in asymptomatic patients with a positive fecal occult blood test and negative colonoscopy? Bini et al. *Am J Med* 1999; 106: 613.
13. Prospective evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. Kepczyk et al. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1283.
14. Relative frequency of upper gastrointestinal and colonic lesions in patients with positive fecal occult-blood tests. Rockey et al. *N Engl J Med* 1998; 339(3): 153-159.
15. Detection of upper gastrointestinal blood with fecal occult blood tests. Rockey et al. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(2): 344-350.
16. Detection of occult upper gastrointestinal tract bleeding: performance differences in fecal occult blood tests. Harewood et al. *Mayo Clin Proc.* 2002; 77: 23-28.
17. New immunochemical fecal occult blood test with two-consecutive stool sample testing is a cost-effective approach for colon cancer screening : results of a prospective multicenter study in chinese patients. Li, Wang, Hu et al. *Int J Cancer* 2006; 118(12): 3078-83.
18. Fecal occult blood testing in a general medical clinic: comparison between guaiac-based and immunochemical-based tests. C. Ko et al. *Am. J. Medicine* 2003; 115: 111-113.
19. Cumulative evaluation of a quantitative immunochemical fecal occult blood test to determine its optimal clinical use. Rozen P et al. *Cancer* 2010; 116: 2215-25.
20. A new approach to fecal occult blood testing based on the detection of haptoglobin. Pei X et al. *Cancer* 1996; 78: 48-56.
21. Fecal occult blood testing has great potential as a screening tool for colorectal cancer. Dreyfuss JH et al. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 410.
22. Low-dose aspirin use and performance of immunochemical fecal occult blood tests. Brenner H et al. *JAMA* 2010; 304: 2513-2520.
23. Relationship between fecal sampling times and sensitivity and specificity of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer. Nakama H et al. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 781-784.
24. Performance improvements of stool-based screening tests. van Dam et al. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2010; 24: 479–492.

### DEEL I. Literatuur

#### **FOBT gebaseerd op peroxidaseactiviteit van heem:**

Reactieprincipe:  $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{alpha guaiaconic acid} \xrightarrow{\text{Hb in feces}}$  blauw quinone  
(ortho-toluidine)

Onder de invloed van de peroxidaseactiviteit van hemoglobine (Hb) in bloed en in aanwezigheid van waterstofperoxide wordt het reagens geoxideerd, wat de kleurreactie van de test veroorzaakt.

De eerste FOBT (vb. Occultest®, Hemastix®, Hematest®) maakten gebruik van ortho-toluidine, een zéér gevoelig reagens voor peroxidase-activiteit. De specificiteit van ortho-toluidine is echter laag, waardoor men is overgeschakeld naar het gebruik van guaiac als substraat, met een hogere specificiteit in ruil voor een lagere sensitiviteit. Voorbeelden zijn Hemocult®, Hemocult II®, de meer gevoelige versie Hemocult Sensa®, Hemdetect® etc.

Omdat de degradatieproducten van heem geen peroxidaseactiviteit hebben zijn deze FOBT gevoeliger voor lage GI bloeding dan voor hoge GI bloeding.

Niet-humaan Hb van vlees en de pseudoperoxidaseactiviteit van bepaalde voedingsmiddelen zoals groenten (broccoli, radijs, bloemkool, meloen, mierikswortel etc.) kan leiden tot vals positieve resultaten, terwijl vitamine C (= antioxidans) tot vals negatieve resultaten kan leiden.

In een systematische review betreffende dieetrestricties [7], gepubliceerd in 2010, besluiten de auteurs nochtans dat de evidentie voor het toepassen van dieetrestricties voorbijgestreefd en van suboptimale kwaliteit is. Men stelt dat het verlaten van de dieetrestricties, opgelegd door de fabrikanten, de participatiegraad zal doen toenemen zonder een belangrijk verlies in specificiteit.

De Hemocult Sensa® met een hogere gevoeligheid, die gebruik maakt van een enhancer om de gevoeligheid van de test te verhogen, wordt echter wel beïnvloed door het dieet. Door de analyse 72 u uit te stellen na applicatie van het staal kunnen de vals positieve stalen door de pseudoperoxidase activiteit van groenten wel vermeden worden, maar niet deze door de consumptie van rood vlees. Om deze redenen moeten dieet- en medicijnrestricties opgelegd worden in de dagen die vooraf gaan aan de staalafname.

De verschillende testen op de markt hebben elk andere performantie-karakteristieken, maar algemeen geldt hoe hoger de sensitiviteit hoe lager de specificiteit. Bijgevolg zal de keuze afhankelijk zijn van de setting waarin men de test aanvraagt. In het geval van screening van de algemene 50+ populatie, zal men voorkeur geven aan een test met een hoge specificiteit (ten nadelen van de sensitiviteit), aangezien een kleine daling in specificiteit een enorme toename aan overbodige diagnostische follow-up onderzoeken (vb. colonoscopie) kan betekenen, met de bijhorende kosten en mogelijke complicaties. Echter, in het geval van een test in ziekenhuissetting zal men voorkeur geven aan een hoge sensitiviteit (ten nadelen van de specificiteit), aangezien de testaanvraag (in theorie) gericht(er) wordt aangevraagd (bv. symptomatische patiënt, ferriprive anemie etc.).

## **Immunochemische FOBT:**

Reactieprincipe: polyclonale anti-human Hb-antibodies + globineketen van intact Hb
--

Immunochemische FOBT maken gebruik van antilichamen gericht tegen het globine van humaan Hb. Deze testen detecteren intact humaan Hb. De immunochemische testen combineren een hoge sensitiviteit en specificiteit, maar zijn duurder. De kostprijs van de immunochemische FOBT bedraagt ongeveer het twee- tot drievoudige van de kostprijs van guaiac-gebaseerde FOBT, maar dit prijsverschil moet in het licht gezien worden van een, althans in theorie, verminderd aantal endoscopische onderzoeken door de hogere specificiteit van de test. Aangezien immunochemische testen specifiek humaan Hb opsporen, zijn dieetrestricties overbodig.

Belangrijk op te merken is ook hier de grote variatie in performantie-karakteristieken tussen de verschillende testen, door het gebruik van andere antilichamen. Omwille van hun onderlinge verschillen is het bovendien onduidelijk of immunochemische testen als 1 coherente klasse van testen mogen beschouwd worden [10]. Daarom is de evidentie van klinische performantie van immunochemische testen in vergelijking met guaiac-gebaseerde testen ontoereikend om conclusies te trekken.

Immunochemische testen zijn minder gevoelig voor hoge GI bloedingen dan guaiac-gebaseerde FOBT. De verschillen in gevoeligheid voor bloedingen in de hogere GI tractus kunnen verklaard worden door het afbraakproces van hemoglobine tijdens de passage door de GI tractus. Hemoglobine wordt hierbij eerst afgebroken tot heem, dat niet geabsorbeerd wordt. In het colon wordt het heem door bacteriële enzymen omgezet in porfyrynes. Bloedingen in de hogere GI tractus en in het proximale colon leiden op deze manier tot omzetting van hemoglobine tot heem en porfyrynes, terwijl bloedingen in het rectosigmoid slechts een minimale afbraak van het hemoglobinemolecule tot gevolg hebben. In een aantal studies wordt het uitvoeren van endoscopie van het bovenste GI stelsel in geval van een positieve FOBT geëvalueerd (zie verder). [11-15]

De combinatie van een gevoelige guaiac-gebaseerde test (Hemoccult Sensa®) met een immunochemische test (enkel uitgevoerd indien positief resultaat met Hemoccult Sensa®) heeft een licht verminderde sensitiviteit dan Hemoccult Sensa® alleen, maar eveneens een aanzienlijk kleiner aantal vals positieven. Deze combinatie maakt dieetrestricties overbodig en vermijdt tegelijk de hoge kosten van een screening met enkel de immunochemische test. Voor de combinatie-test waarbij een immunochemische FOBT enkel wordt uitgevoerd wanneer een voorafgaande gevoelige guaiac-gebaseerde FOBT positief is, kan onderscheid gemaakt worden tussen 2 mogelijkheden:

- Een resultaat wordt als positief gerapporteerd wanneer beide testen positief zijn.  
Een dergelijk protocol gaat gepaard met een hogere specificiteit maar een lagere gevoeligheid dan de afzonderlijke testen.
- Beide resultaten worden afzonderlijk op het protocol gerapporteerd.  
Een dergelijk protocol gaat gepaard met een hoge gevoeligheid (wanneer rekening wordt gehouden met de gevoelige guaiac-gebaseerde test) en een hoge specificiteit (wanneer rekening wordt gehouden met de specifieke immunochemische test) en kan tevens richtinggevend zijn naar de locatie van de GI bloeding toe. Een positief resultaat voor de guaiac-gebaseerde FOBT en een negatief resultaat voor de immunochemische FOBT kan immers wijzen op een hoge GI bloeding, of op een voeding gerelateerd vals positief resultaat voor de guaiac-gebaseerde FOBT.

Een dergelijke opzet en interpretatie van testen gaat echter uit van een theoretische beredenering en is niet gevalideerd in een klinische studie. Bovendien vereist dit een degelijke kennis van de verschillen tussen de 2 soorten FOBT door de aanvragende arts die de resultaten moet interpreteren.

### **Vergelijkende studies guaiac-based versus immunochemische testen**

A. Er zijn talrijke studies die guaiac-based met immunochemische testen vergelijken in screeningsetting van de algemene populatie. Hieronder een aantal voorbeelden:

- Review: evaluatie van guaiac-gebaseerde testen (Hemoccult II®, Hemoccult Sensa®) en immunochemische testen (HemoQuant®, HemeSelect®, FlexSure®). [8]  
*Immunochemische testen of een combinatie van gevoelige guaiac testen (Hemoccult Sensa®) en immunochemische testen zijn de meest gevoelige en specifieke testen voor screening naar colorectale kanker en poliepen  $\geq 1$  cm.*
- Review: vergelijking van guaiac-gebaseerde test (Hemoccult II) met immunochemische test (OC-Sensor met een cut-off van 100 ng hemoglobine/ml). [9]  
*“Recent evidence showing the superiority of certain iFOBT and recommendations from the European guidelines makes it likely that iFOBT will replace gFOBT for CRC screening in the future.”*
- Vergelijking tussen een guaiac-gebaseerde test (kit wordt niet vermeld in de studie!), een immunochemische test (HemoSure®) en een hypothetische combinatie van beide. [17]  
Gouden standaard: coloscopie.  
De immunochemische FOBT, getest op 2 stoelgangsstalen heeft een hogere sensitiviteit dan de gecombineerde methode op 2 stoelgangsstalen en hogere specificiteit voor colorectale kanker dan een guaiac-gebaseerde test op 3 stoelgangsstalen. *De immunochemische test op 2 stoelgangsstalen blijkt de meest kost-effectieve methode te zijn voor colorectale kankerscreening.*

#### ⇒ **Kritische bespreking:**

Elke studie includeerde andere testen, zowel in de groep van de guaiac-based als in de groep van de immunochemische testen. Aangezien de performantie-karakteristieken van testen binnen één groep reeds zo sterk verschillen, kunnen de resultaten van deze studies niet veralgemeend worden. Daarbij komt nog dat de gouden standaard verschilt van studie tot studie.

Er is een overmaat aan evidentie in het voordeel van de immunochemische testen, maar in de meeste studies worden dezen vergeleken met de vroege-generatie guaiac testen, en niet met de high-sensitivity guaiac testen.

De onduidelijkheid over welke FOBT moet verkozen worden wordt bevestigd door de uiteenlopende aanbevelingen van richtlijnen in de literatuur. Twee nieuwe guidelines voor colorectale kankerscreening in de Verenigde Staten (U.S. Preventive Services Task Force [USPSTF] and joint guidelines from the American Cancer Society, the U.S. Multisociety Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology) werden gepubliceerd in 2008 [5]. Beide richtlijnen geven structureel onderzoek van het colon aan als verkozen screeningstechniek, en een sensitieve guaiac test of een immunochemische test indien een FOBT nodig is. Richtlijnen van het American College of Gastroenterology verkiezen ook colonoscopie als screeningstest. [6] In Europa en Canada worden fecaal occult bloed testen aangeraden, maar ook hier is geen consensus over de keuze tussen een sensitieve guaiac of een immunochemische test.

## B. Enige studie in ziekenhuissetting:

- vergelijking tussen guaiac-gebaseerde test (Hemocult Sensa®) en immunochemische test (FlexSure®) voor screening naar colorectaal poliep, adenoom of kanker. [18]  
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.*

### ⇒ **Kritische bespreking:**

Deze studie toont aan dat de resultaten van de studies van de algemene populatie niet doorgetrokken kunnen worden naar de ziekenhuissetting. Er moet dus een belangrijk onderscheid gemaakt worden tussen de FOBT gebruikt in screeningsetting (van de algemene populatie) en de ziekenhuissetting!

Niet alleen de setting van testaanvraag is bepalend in de keuze, maar ook de beschikbaarheid van colonoscopie voor de diagnostische uitwerking van patiënten met positieve fecesstalen, de kostprijs en de hands-on time van de test. Daarenboven is het opsporen van colorectale kanker slechts één van de vele indicaties van FOBT in het ziekenhuis, waardoor de vereisten waaraan de test moet voldoen niet dezelfde zijn als voor de algemene populatie.

## Effect van hoge gastro-intestinale letsels op FOBT

In een aantal studies wordt het uitvoeren van endoscopie van het bovenste GI stelsel in geval van een positieve FOBT geëvalueerd. In elk van deze studies werd het opsporen van occult bloed in feces uitgevoerd met behulp van een guaiac-gebaseerde FOBT:

- Prevalence of concurrent disease in patients with iron deficiency anemia. [11]  
In deze studie werden 89 patiënten bestudeerd met ferriprievie anemie en positieve FOBT. 34 hadden oesofagitis, gastritis of maagerosie, 13 hadden colonkanker en bij 14 patiënten (16%) werd geen diagnose gesteld. Bovendien bleken 8 patiënten zowel een aandoening te hebben van de bovenste GI als colonkanker.
- Is upper gastrointestinal endoscopy indicated in asymptomatic patients with a positive fecal occult blood test and negative colonoscopy? [12]  
In deze studie werd bij 13% van 498 asymptomatische patiënten met een positieve FOBT en negatieve coloscopie een oorzaak voor de bloeding gevonden in de bovenste GI tractus.
- Prospective evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. [13]  
In deze studie werd bij 70 patiënten met ferriprievie anemie een endoscopie van de bovenste GI tractus uitgevoerd. In de groep patiënten met een mogelijke bron van bloeding in de bovenste GI tractus was het aantal patiënten met een positieve FOBT (75%) vergelijkbaar met het aantal patiënten met negatieve FOBT (63%).  
6 van de 9 patiënten met een maligniteit hadden een positieve FOBT.  
12 patiënten (17%) had zowel letsels in de bovenste als in de onderste GI tractus.
- Relative frequency of upper gastrointestinal and colonic lesions in patients with positive fecal occult-blood tests. [14]  
In deze studie werd bij 248 patiënten met een positieve FOBT en zonder gekende ferriprievie anemie of actieve GI bloeding een coloscopie en oesofagogastroduodenoscopie uitgevoerd. Bij 71% werd een bron van bloeding gevonden in de bovenste GI tractus, en bij 54% in de onderste.



Uit deze studies blijkt duidelijk dat letsels in de hoge GI tractus verantwoordelijk zijn voor een groot deel van de positieve FOBT. Zoals eerder vermeld werd in deze studies steeds een guaiac-gebaseerde FOBT gebruikt. In tegenstelling tot de guaiac-gebaseerde testen wordt occult bloed afkomstig van de hogere GI tractus niet gedetecteerd door de immunochemische testen. Dit kan als een voordeel beschouwd worden wanneer de indicatie voor de test het opsporen van colorectale tumoren is. Volgens deze indicatie zou een positief resultaat voor occult bloed, afkomstig van de hogere GI tractus, een vals positief resultaat zijn en de specificiteit van de test voor colorectale neoplasieën verminderen.

Wanneer de indicatie voor de test echter het opsporen van bloedverlies in de gehele GI tractus betreft, bij voorbeeld voor de investigatie van (ferripriev) anemie, kunnen de immunochemische testen tot vals negatieve resultaten leiden bij bloedingen in de hogere GI tractus. Hier moet wel bij genoteerd worden dat ook guaiac-gebaseerde testen minder gevoelig zijn voor hogere GI bloedingen dan voor lagere GI bloedingen, omdat de degradatieproducten van heem geen peroxidaseactiviteit bezitten. Veel hangt dus af van de indicatiestelling van de aanvragende arts. De indicatiestelling bij de screening van de “gezonde” populatie is beperkt tot het opsporen van colorectale tumoren, terwijl dit in het ziekenhuis (in theorie) breder is.

#### **TE ONTHOUDEN:**

- De verschillende testen op de markt hebben elk andere performantie-karakteristieken, zelfs binnen éézelfde groep van testen gebaseerd op hetzelfde testprincipe.
- Er zijn talrijke studies die guaiac-based testen vergelijken met immunochemische testen in de screeningsetting van de algemene populatie: voorkeur gaat uit naar immunochemische testen.
- Er zijn zéér weinig vergelijkende studies in ziekenhuissetting.
- De resultaten van de studies van de algemene populatie kunnen niet doorgetrokken worden naar de ziekenhuissetting.
- Letsels in de hoge GI tractus zijn verantwoordelijk voor een aanzienlijk deel van de positieve (guaiac-gebaseerde) FOBT. De indicatiestelling van de aanvragende arts (screening colorectale tumoren versus opsporen van bloeding in de gehele GI tractus) kan een belangrijke factor zijn in de keuze tussen een immunochemische en een guaiac-gebaseerde test.

## DEEL 2. Vergelijking FOBT in BILULU centra

### **Uitgangspunt:**

De verhoogde specificiteit van immunochemische testen is zéér belangrijk in screening van de algemene populatie, om overbodige colonoscopie zoveel mogelijk te vermijden, aangezien dit een enorme impact op de totale kostprijs heeft. In een ziekenhuissetting waar colonoscopie vlot beschikbaar is, en "gericht" (of toch in theorie gericht) wordt aangevraagd is dit minder belangrijk. Een bijkomend voordeel van de immunologische testen is dat er geen dieetmaatregelen worden opgelegd, en ook dit is zéér belangrijk in screening van de algemene populatie (m.b.t. compliance), maar minder in een ziekenhuissetting.

Daarenboven is het opsporen van colorectale kanker slechts één van de vele indicaties van FOBT in het ziekenhuis, waardoor de vereisten waaraan de test moet voldoen niet dezelfde zijn als voor de algemene populatie.

### **Doelstellingen:**

We willen nagaan welke FOBT ("high-sensitive guaiac versus immunochemische test) het best geschikt is voor gebruik in het ziekenhuis.

- 1) Het gebruik van de 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
  
- 2) Het medisch dossier van 15 patiënten met een positieve FOBT nakijken in elk centrum:
  - 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 geïncludeerd)
  - 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?

De indicatiestelling (gericht vs. screening) is belangrijk om het belang van sensitiviteit vs. specificiteit in te schatten.

De follow-up van een positief resultaat is belangrijk om na te gaan of er effectief rekening wordt gehouden met het resultaat, en zo de eventuele meerwaarde van de immunochemische testen te kunnen inschatten. De conclusie zal misschien niet hetzelfde zijn voor alle centra, en dus ook de optimale test en/of combinatie van testen kan verschillen.

### **Resultaten:**

- 1) Vergelijking van het gebruik FOBT in de BILULU centra (zie attachment 1):

Belangrijkste bevindingen:

- in het jaar 2010 werden in alle centra samen 5132 FOBT aangevraagd.
- 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.
- belangrijk is dat in geen enkel ziekenhuis het voorgeschreven aantal testen wordt gerespecteerd: voor gemiddeld 77% van de patiënten wordt de test slechts 1 keer aangevraagd. Dit zal de sensitiviteit van eender welke FOBT ten nadelen beïnvloeden. Hier is dus zeker nog ruimte voor sensibilisering!

- Wat betreft de aanvragende diensten zijn ambulante en geriatrische diensten in de meeste ziekenhuizen de grootste aanvragers. Figuur 1 geeft het aandeel van de hoeveelheid aanvragen van de verschillende diensten in de verschillende BILULU centra weer voor het jaar 2010. De FOBT die hiervoor gebruikt werden is voor elk centrum weergegeven in attachment 1.

## 2) medisch dossier van patiënten met een positieve FOBT:

Hieronder de meest voorkomende indicaties van FOBT (OLVZ Aalst, HH Lier, St-Lucas Gent, ZOL Genk, JYZ Ieper, Imelda Bonheiden):

- (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. Men zou kunnen stellen dat een FOBT overbodig is wanneer bloed macroscopisch zichtbaar is in de stoelgang van de patiënt, maar m.b.v. een FOBT kan de arts dit objectiveren.

Daartegenover staan indicaties zoals gastro-enteritis en (vermoeden van) maagulcera.

- In het geval van een gastro-enteritis zal een positief resultaat voor fecaal occult bloedverlies weinig bijdragen tot de diagnose, maar kan de ernst van de aandoening geschat worden.
- Aangezien FOBT minder/niet gevoelig zijn voor hogere GI bloedingen is deze test niet ideaal voor het opsporen van een hoge GI bloeding (o.a. maagulcera, oesofagitis, etc.). Toch kan de aanvragende arts het nuttig vinden een FOBT aan te vragen wanneer bloedverlies wordt vermoed, om de oorsprong ervan te achterhalen (bv. gastro-intestinaal versus genitaal bloedverlies). Wanneer de FOBT positief is, zal de aanvragende arts aan de hand van de anamnese en klinisch onderzoek de locatie van de gastro-intestinale bloeding (bv. maagulcera versus colontumor) verder onderzoeken. Uit de literatuur blijkt duidelijk dat letsels in de hoge GI tractus verantwoordelijk zijn voor een groot deel van de positieve FOBT (zie hoger).

Het feit dat immunochemische testen bloed vanuit hoge GI letsels niet opsporen wordt als een voordeel beschouwd in de screening naar colorectale tumoren bij de “gezonde” populatie, maar gezien hoge GI bloedingen één van de indicaties van FOBT vormt in ziekenhuissetting, zullen hier guaiac-gebaseerde testen de voorkeur genieten.

Een twee-stapsmethode waarbij een positief resultaat met een gevoelige guaiac-gebaseerde test wordt gecontroleerd met een immunochemische test is ook niet nuttig, aangezien een positieve guaiac test gevolgd door een negatieve immunochemische test kan wijzen op zowel vals positiviteit als een hoge GI bloeding die de immunochemische test niet oppikt.

De follow-up van een positief resultaat bestond uit (OLVZ Aalst, HH Lier, St-Lucas Genk, ZOL Genk, JYZ Ieper, Imelda Bonheiden):

- colonoscopie: 37/100 patiënten
- gastro-duodenale endoscopie + gastroscopie: 32/100 patiënten
- geen beeldvorming: 31/100 patiënten

In iets meer dan 1 op 3 gevallen wordt een positief resultaat voor fecaal occult bloed opgevolgd door een colonoscopie. Dit lage aantal weerspiegelt ook de uiteenlopende indicatiestelling van FOBT in het ziekenhuis, waarbij het uitsluiten/bevestigen van een colorectale neoplasie slechts een deel van de gevallen vormt.

Men voert wel vaak eerst een gastroscopie en/of een gastro-duodenale endoscopie uit. Dit is minder belastend voor de patiënt, en aangezien hoge gastro-intestinale bloedingen frequenter en gevaarlijker zijn dan lage bloedingen worden deze onderzoeken vaak als eerste stap uitgevoerd. Als hierop dan pathologie te zien is, doet men geen colonoscopie meer. Toch belangrijk op te merken is dat de aanwezigheid van een hoge GI bloeding een lage GI bloeding niet uitsluit.

Een opvallende vaststelling is dat er in 1 op 3 gevallen zelfs helemaal geen follow-up gebeurt van een positief FOBT resultaat. De reden hiervoor is vaak niet duidelijk af te leiden uit het medisch dossier, soms wel een vermelding dat de algemene toestand van de patiënt geen verdere onderzoeken toeliet.

### **Conclusie:**

Ons uitgangspunt, zijnde dat de vereisten waaraan de FOBT moet voldoen in het ziekenhuis niet dezelfde zijn als voor de algemene populatie, wordt bevestigd. Het opsporen van colorectale kanker is slechts één van de vele indicaties van FOBT in het ziekenhuis.

Er zijn talrijke studies die guaiac-based met immunochemische testen vergelijken in screeningsetting van de algemene populatie. Hier stijgt de evidentie in het voordeel van de immunochemische testen. Ondanks de hogere kostprijs worden de immunochemische testen verkozen boven de "high-sensitivity" guaiac testen aangezien ze een hogere specificiteit hebben (enkel humaan Hb), dieetrestricties overbodig zijn, en hoge GI bloedingen geen "vals positieve" resultaten geven. De verhoogde specificiteit van immunochemische testen is zéér belangrijk in screening van de algemene populatie, om overbodige colonoscopie zoveel mogelijk te vermijden, omdat dit een enorme impact op de totale kostprijs heeft. De noodzaak tot dieetrestricties bij "high-sensitivity" guaiac testen zou een negatieve invloed kunnen hebben op de compliance van de "gezonde" populatie, waardoor de participatiegraad zou dalen.

Deze argumenten zijn minder belangrijk of zijn zelfs nadelen in de ziekenhuissetting!

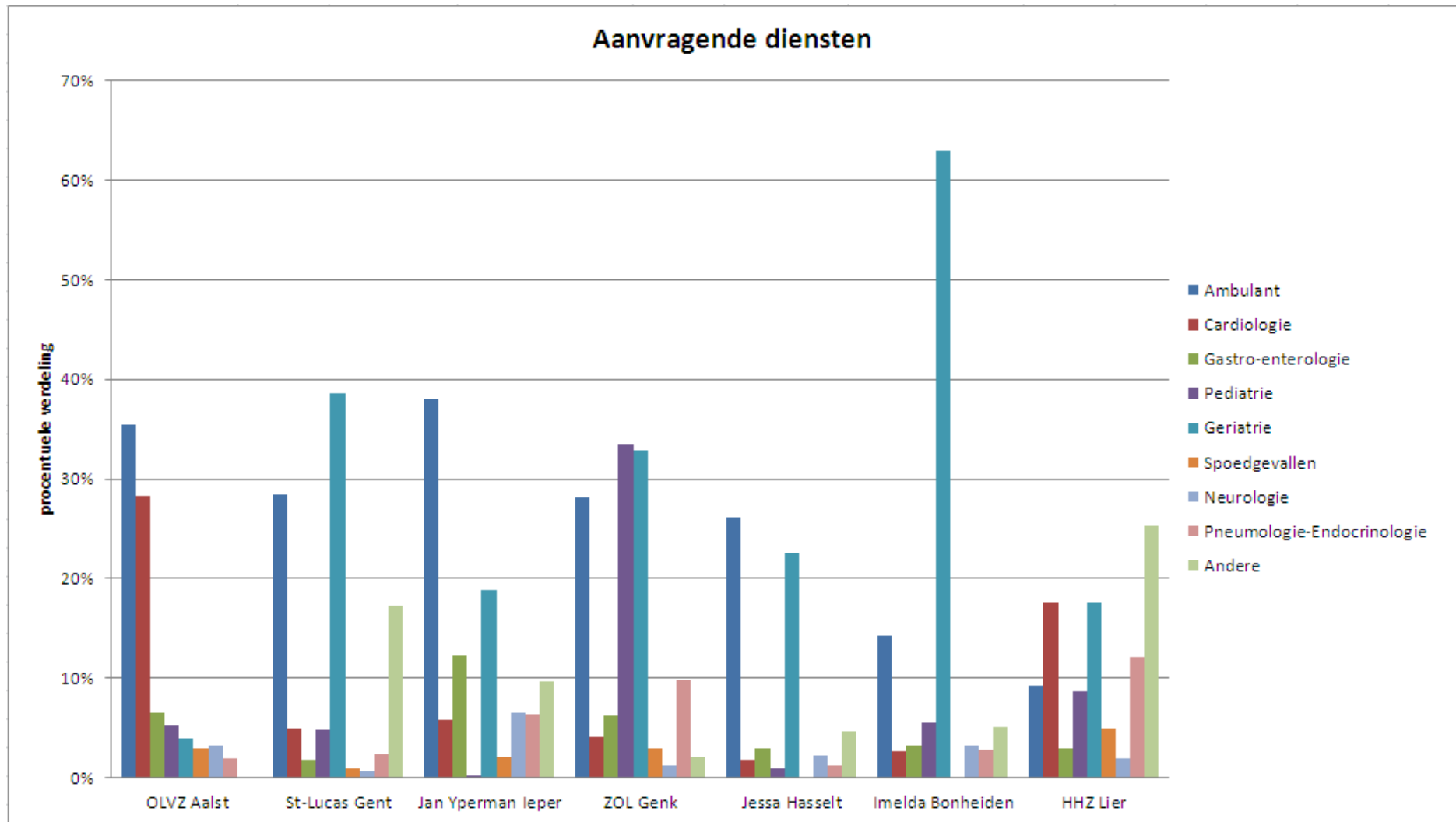
In een ziekenhuissetting waar colonoscopie vlot beschikbaar is, en "gericht" (of toch in theorie gericht) wordt aangevraagd is een hogere specificiteit minder belangrijk. Ook de negatieve invloed van dieetrestricties op de compliance van patiënten is in ziekenhuissetting veel minder of zelfs helemaal niet belangrijk. De retrospectieve studie van medische dossiers van 100 patiënten (uit 6 verschillende centra) met een positieve FOBT heeft duidelijk gemaakt dat het vermoeden van hoge GI bloedingen ook een indicatie vormt van FOBT in het ziekenhuis, waardoor guaiac-gebaseerde testen met een hoge sensitiviteit de voorkeur genieten.

Er moet worden benadrukt dat FOBT belangrijke beperkingen hebben, en dat de meerwaarde ervan eerder beperkt is in een ziekenhuissetting.

### **3) TO DO/ACTIONS**

---

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



Figuur 1: aandeel van de hoeveelheid aanvragen van de verschillende diensten in de verschillende BILULU centra voor het jaar 2010

#### 4) ATTACHMENTS

Attachment I: vergelijking van het gebruik FOBT in de BILULU centra (jaar 2010)

	FOBT (principe + naam)	periode 01/01/2010 tem 31/12/2010		
		totaal aantal testen	% positief resultaat (zwak + sterk)	% negatief resultaat
OLVZ Aalst	peroxidase-activiteit heem m.b.v. <u>o-toluidine</u> substraat (Hematest®)	701	20,6	79,2 (0,2% onvoldoende staal)
St-Lucas Gent	peroxidase-activiteit van heem m.b.v. <u>guaiac</u> substraat (Hemdetect®)	875	18,6	81,1 (0,2% onvoldoende staal)
Jan Yperman Ieper	peroxidase-activiteit van heem m.b.v. <u>guaiac</u> substraat (Hemoccult Sensa®) + immunochemische test ter confirmatie van positief resultaat (Clearview®)	721	18,7	81,3
ZOL Genk	peroxidase-activiteit van heem m.b.v. <u>guaiac</u> substraat (Hemoccult Sensa®)	1071	33,8	66,2
Jessa Hasselt	peroxidase-activiteit van heem m.b.v. <u>guaiac</u> substraat (Hemoccult Sensa®, Beckman-Coulter)	955	23,7	75,6 (0,7% onvoldoende staal)
Imelda Bonheiden	peroxidase-activiteit van heem m.b.v. <u>guaiac</u> substraat (Hemdetect®)	603	33,7 % (inclusief 21 gevallen waarin 'spoor')	66,3%
HHZ Lier	peroxidase-activiteit heem m.b.v. <u>o-toluidine</u> substraat (Hematest®)	206	18	82

periode 01/01/2010 tem 31/12/2010									
ranking aanvragende diensten (% of aantal)									
	ambulant	cardio	gastro-entero	pediatrie	geriatrie	spoed	neurologie	pneumo-endocrino	andere
OLVZ Aalst	35,5%	28,3%	6,5%	5,3%	3,9%	3,0%	3,2%	2,0%	< 2%
St-Lucas Gent	28,5%	4,9%	1,8%	4,8%	38,6%	1,0%	0,7%	2,4%	17,3%
Jan Yperman Ieper	38%	5,8%	12,2%	0,3%	18,9%	2,1%	6,5%	6,4%	9,7%
ZOL Genk	28,2%	4,1%	6,2%	33,5%	32,9%	3,0%	1,2%	9,9%	nefrologie: 2,14%
Jessa Hasselt	26,1	1,8%	2,9%	1%	22,6%	/	2,2	1,30%	nefrologie: 4,7%
Imelda Bonheiden	14,3%	2,7%	3,3%	5,5%	63%	/	3,3%	2,8%	nefro-endocr: 1,3% onco: 0,8% abdom heelk: 1% andere: 2,0%
HHZ Lier	9,2	17,5	2,9	8,7	17,5	4,9	1,9	12,1	nefrologie: 23,3% orthopedie: 1,5% chirurgie: 0,5%
periode 01/01/2010 tem 31/12/2010									
aantal aanvragen per patiënt									
	2 aanvragen binnen 7d		3 aanvragen binnen 7d		2/3 aanvragen buiten 7d		1 aanvraag		
OLVZ Aalst	7,2% (n=43)		1,8% (n=11)		3,7% (n=22)		87,4% (n=525)		
St-Lucas Gent	12,6% (n=79)		9,7% (n=61)		4,8% (n=30)		73,0% (n=459)		
Jan Yperman Ieper	12,5% (n=62)		10,1% (n=50)		3,8% (n=19)		73,7% (n=366)		
ZOL Genk	7,5% (n=52)		7,1% (n=49)		/		85,4% (n=590)		
Jessa Hasselt	/		/		/		/		
Imelda Bonheiden	23,8% (n=97)		7,4% (n=30)		2,9% (n=12)		65,8% (n=268)		
HHZ Lier	13,1		33,5		6,8		46,6		