

De bepaling van occult bloed in faeces

Author	Jan Emmerechts
Supervisor	Dr D. Bernard
Date	15/07/06

Clinical bottom line

Verscheidene internationale en nationale organisaties raden het gebruik van fecaal occult bloedtesten (FOBT) aan om te screenen naar colorectale tumoren.

Er bestaan 2 grote groepen van FOBT: guaiac-gebaseerde en immunochemische testen. Daarnaast is ook een geautomatiseerde fluorimetrische methode beschikbaar.

De immunochemische FOBT combineren een hoge specificiteit met een hoge sensitiviteit voor colorectale tumoren. Bovendien kunnen dieetrestricties, in tegenstelling tot de guaiac-gebaseerde testen, achterwege gelaten worden. De kostprijs van de immunochemische FOBT bedraagt ongeveer het 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.

De geautomatiseerde fluorimetrische HemoQuant is de meest gevoelige test voor hogere gastro-intestinale (GI) bloedingen, de guaiac-gebaseerde FOBT zijn matig gevoelig en de immunochemische FOBT quasi ongevoelig.

Een screening met een gevoelige guaiac-gebaseerde FOBT, in geval van een positief resultaat gevolgd door de confirmatie met een specifieke immunochemische FOBT, kan de positieve eigenschappen van beide testen combineren. Deze combinatie is echter omslachtiger en voor een correcte interpretatie van de resultaten is de nodige kennis over de gevoeligheid en specificiteit van de afzonderlijke testen, zowel voor hogere als voor lagere GI bloedingen, vereist.

De keuze tussen een guaiac-gebaseerde test en een immunochemische test moet gemaakt worden op basis van de mogelijkheid tot dieetrestricties, de indicatie voor de test (enkel opsporen colorectale tumoren of tevens opsporen van hogere GI bloedingen) en de kostprijs, en moet daarom gebeuren in overleg met de aanvragende clinici.

Clinical/ Diagnostic scenario

De detectie van occult bloeden van de gastro-intestinale (GI) tractus wordt vermoed op basis van een positieve test voor bloed in faeces of op basis van ferripriev anemie. In de ontwikkelde landen is de belangrijkste oorzaak van ferripriev anemie bloedverlies. Bij mannen betreft het hoofdzakelijk GI bloedverlies, bij vrouwen speelt ook menstrueel bloedverlies een rol.

De American Gastroenterological Association heeft een nomenclatuur voorgesteld om termen die chronisch GI bloedverlies beschrijven te standardiseren.

‘Occult bleeding’ wordt gedefiniëerd als de initiële presentatie van een positieve fecaal occult bloedtest (FOBT) en/of ferripriev anemie, zonder zichtbaar bloedverlies.

‘Obscure bleeding’ wordt gedefiniëerd als een recurrenente of persisterende bloeding van ongekende oorsprong (dit is recurrenente of persisterende FOBT, ferripriev anemie of visueel bloedverlies) na een negatieve initiële endoscopie (colonoscopie of gastro-enteroscopie). De obscure bloeding wordt verder ingedeeld in obscuur-occult of obscuur-overt afhankelijk van de al dan niet aanwezigheid van visueel bloed.

De detectie van occult bloed in faeces is vooral gefocust op de screening naar colorectale kanker, de derde meest frekwente kanker in de wereld, maar elk letsel in de GI tractus kan leiden tot fecaal occult bloedverlies.

Er is op dit moment overtuigend bewijs dat screenen naar colorectale kanker door middel van fecaal occult bloedtesten (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 colorectaal kanker vermindert. Zowel de US Preventive Services Task Force, de American Cancer Society, de American College of Physicians, een consortium van GI verenigingen, de Australian Health Technology Advisory Committee, de European Group for Colorectal Cancer Screening, de Ontario Expert Panel on Colorectal Cancer Screening als het WHO vaardigden guidelines uit voor screening naar colorectaal carcinoom. Alle groepen concludeerden dat colorectale screening van de bevolking aangeraden is (1-10).

Ook de Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie besliste dat een nationaal screeningsprogramma op basis van FOBT moet uitgevoerd worden (11).

Specifieke Belgische richtlijnen zijn niet voorhanden. In een reviewartikel in de Acta Gastro-Enterologica Belgica uit 2005 wordt wel gepleit voor de implementatie van een goed georganiseerd screeningsprogramma (12).

Door de beschikbaarheid van verschillende types van FOBT is er echter onduidelijkheid over welke FOBT moet gekozen worden voor deze screening.

De FOBT kunnen ingedeeld worden in 2 grote groepen: de guaiac-gebaseerde en de immunochemische.

Guaiac-gebaseerde FOBT:

Guaiac is een hars dat negen fenolen bevat. Onder de invloed van de peroxidaseactiviteit van het bloedheem en in aanwezigheid van waterstofperoxide produceert het alfa-guaiaconisch zuur het guaiacum blauw dat verantwoordelijk is voor de kleurreactie van de test.

Voor de guaiac-gebaseerde FOBT wordt stoelgang met behulp van een spatel op testkaarten uitgestreken. Voorbeelden zijn Hemoccult[®], Hemoccult II[®] (detectielimiet $\approx 750 \mu\text{g}$ HB/g faeces), de meer gevoelige versie Hemoccult Sensa[®] (detectielimiet $\approx 300 \mu\text{g}$ HB/g faeces) en de in Sint-Jan tot voor kort gebruikte Fecatwin[®].

Omdat de degradatieproducten van hemoglobine geen peroxidaseactiviteit hebben zijn guaiac-gebaseerde FOBT specifiek voor lage GI bloeding dan voor hoge GI bloeding (zie verder).

Niet-humaan Hb van vlees en de pseudoperoxidaseactiviteit van bepaalde voedingsmiddelen zoals groenten kan leiden tot vals positieve resultaten, terwijl vitamine C tot vals negatieve resultaten kan leiden.

In een meta-analyse omtrent dieetrestricties, gepubliceerd in 2001, besluiten de auteurs nochtans dat dieetrestricties geen invloed hebben op het aantal positieve testen, en dat ze bij gevolg niet moeten opgelegd worden aan patiënten (15). De voor de meta-analyse gebruikte studies zijn echter allen gebaseerd op de minder gevoelige Hemoccult (II)[®].

De gevoeliger Hemoccult Sensa[®], 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 (13).

Immunochemische FOBT:

Immunochemische FOBT maken gebruik van antilichamen gericht tegen het globine van humaan Hb. De in de literatuur meest besproken immunochemische test is HemeSelect® (andere naam: Immudia HemSp®) die gebaseerd is op hemagglutinatie en eventueel kan geautomatiseerd worden. Andere testen zoals FlexSure® OBT®, Insure® en Hemostick® maken gebruik van immunochromatografische sneltesten. Deze testen detecteren intact humaan Hb.

Aangezien immunochemische testen specifiek humaan Hb opsporen, zijn dieetrestricties overbodig. Naast deze testen bestaan er nog immunologische testen die gericht zijn tegen andere antigenen zoals albumine, haptoglobine of tegen specifieke tumormerkers zoals pyruvaat kinase M2.

Andere:

HemoQuant® is een geautomatiseerde fluorometrische assay die heem en van heem afgeleide porfyrienes kwantitatief opspoorde in faeces. Dieetrestricties zijn vereist maar zijn beperkt tot rood vlees, aangezien de pseudoperoxidaseactiviteit van bepaalde groenten niet tot vals positieve resultaten leidt bij deze test.

Bij het gebruik van FOBT voor de screening naar colorectale tumoren moet opgemerkt worden dat niet alle tumoren bloeden, en dat bloedingen vaak slechts intermitterend optreden.

Om deze reden moeten meerdere staalafnames (2 à 3) over verschillende dagen gebeuren.

Questions

- 1) Welk type FOBT moet verkozen worden voor colorectale kankerscreening?
- 2) Wat is het effect van hoge GI letsels op de FOBT?
- 3) Hoe is de situatie in het AZ Sint-Jan te Brugge?

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 01/06/06.

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

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

-UpToDate, online version 14.2

Relevant Article(s)/ References

Handboeken:

Tietz textbook of clinical chemistry, 3rd ed. 1999 Burtis, Ashwood.

Guidelines:

- 1) 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
- 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) 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
- 4) American gastroenterological association
American gastroenterological association medical position statement: evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. Gastroenterology 2000;118:197-200
- 5) American gastroenterological association
Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. Gastroenterology 2003;124:544-560
- 6) US Preventive Services Task Force
Screening for colorectal cancer: recommendations and rationale. American family physician 2002;66(12)
- 7) Ontario Expert panel on colorectal cancer screening
Colorectal cancer in Ontario 1971-1996. Toronto: Cancer Care, 1999
- 8) Australian health technology advisory committee
Colorectal cancer screening. Cat. No. 9801293. Australian government printing service, 1997
- 9) Consortium van GI verenigingen
Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. Gastroenterology 1997;112:594-642
- 10) American college of physicians
Clinical guideline part I: Suggested technique for fecal occult blood testing and interpretation in colorectal screening. Clinical guideline part II: Screening for colorectal cancer with the fecal occult blood test: a background paper. Annals of internal medicine 1997;126(10):808-822
- 11) Report on the dutch consensus development meeting for implementation and further development of population screening for colorectal cancer based on FOBT. De Visser, Van Ballegooijen, Bloemers et al. Cell Oncol 2005;27(1):17-29

Review

- 12) Faecal occult blood test as a screening test for colorectal cancer. Janssens. Acta Gastro-Enterologica Belgica 2005;68:244-246
- 13) faecal occult blood testing for colorectal cancer. Allison. Aliment Pharmacol Ther 1998 ;12 :1-10
- 14) Technology Evaluation Center BlueCross BlueShield Association
Immunochemical versus guaiac fecal occult blood tests. Assessment program 2004; 19 (5)

Original

- 15) Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. Pignone, Campbell, Phillips. Eff Clin Pract 2001;4:150-156
- 16) Fecal occult blood testing in a general medical clinic: comparison between guaiac-based and immunochemical-based tests. Ko, Dominitz, Nguyen. Am J Med 2003 ;115 :111-114
- 17) Evaluation of an immunochemical fecal occult blood test with automated reading in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. Launoy, Bertrand, Berchi et al. Int J Cancer 2005 ;115(3) :493-496
- 18) 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 (epub ahead of pub)

- 19) A new immunological test strip device for the rapid, quantitative detection of faecal occult blood. Trojan, Povse, Schroder, Stein. Z gastroenterol. 2002;40(11):921-924
- 20) Prevalence of concurrent disease in patients with iron deficiency anemia. Till, SH, Grundmann, MJ. BMJ 1997; 314:206
- 21) Is upper gastrointestinal endoscopy indicated in asymptomatic patients with a positive fecal occult blood test and negative colonoscopy? Bini, Rajapaksa, Valdes, Weinshel. Am J Med 1999; 106:613
- 22) Prospective evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. Kepczyk, Kadakia. Dig Dis Sci 1995; 40:1283
- 23) Relative frequency of upper gastrointestinal and colonic lesions in patients with positive fecal occult-blood tests. Rockey, Koch, Cello et al. N Engl J Med 1998;339(3):153-159
- 24) Detection of upper gastrointestinal blood with fecal occult blood tests. Rockey, Auslander, Greenberg. Am J Gastroenterol 1999;94(2):344-350
- 25) Detection of occult upper gastrointestinal tract bleeding: performance differences in fecal occult blood tests. Harewood, McConnell, Harrington et al. Mayo Clin Proc. 2002;77:23-28

Appraisal

1) Welk type FOBT moet verkozen worden voor colorectale kankerscreening?

-WHO and OMED (World Organisation for Digestive Endoscopy) 2002 (1)

Guidelines. Review. Studies geselecteerd volgens bepaalde criteria, gepubliceerd tussen 1990 en september 2001.

Cancer yield						
Guaiaac		Immuno		Combinatie Hemoccult Sensa [®] +HemeSelect [®]	n	ref
Hemoccult [®]	Hemoccult Sensa [®]	HemeSelect [®]	FlexSure [®]			
2/2	8/10	3/5			2099-7046	(17),(29)
13/35	27/34	22/32			8065	(32)
3/5	4/6, 3/7	4/5			403-1391	(21),(23),(28)
16/23	19/23				8293	(26)
13/20	16/20	17/20			8933	(30)

Sensitiviteit (kanker)						
Guaiaac		Immuno		Combinatie Hemoccult Sensa [®] +HemeSelect [®]	n	ref
Hemoccult [®]	Hemoccult Sensa [®]	HemeSelect [®]	FlexSure [®]			
37,1%	79,4%	68,8%		65,6%	8065	(32)
85,7%	78,6%	83,3%	87,5%	58,3%	>500	(34)
80,8%					>500	(1)
37,1%					8933	(30)
65,2%					>500	(2)
46,6%					>500	(3)
	79,4%				8293	(26)

Specificiteit (neoplasië)						
Guaiaac		Immuno		Combinatie		
Hemoccult®	Hemoccult Sensa®	HemeSelect®	FlexSure®	Hemoccult Sensa® +HemeSelect®	n	ref
98,1%	87,5%	95,2%		97,9%	8065	(32)
93,9%	92,3%	90,1%	88,0%	96,7%	>500	(34)
97,7%					>500	(1)
98,1%					8933	(30)
96,8%					>500	(2)
99,3%					>500	(3)
	87,5%				8293	(26)

De nummers van de referenties verwijzen naar de referenties uit het artikel van de WHO.

De oudere Hemoculttesten hebben de hoogste specificiteit, maar zijn weinig gevoelig. Rehydratie van de stalen voor het gebruik in deze kits verhoogt de gevoeligheid maar eveneens het aantal vals positieve resultaten.

Van alle FOBT heeft Hemocult Sensa® de hoogste sensitiviteit voor colorectale kanker en adenomen (in de tabel wordt de sensitiviteit enkel voor carcinomen weergegeven). Dit gaat echter gepaard met een lage specificiteit door een hoog aantal vals positieven.

De immunochemische testen combineren een hoge sensitiviteit en specificiteit, maar zijn duurder.

De combinatie van een gevoelige guaiac-gebaseerde test (Hemocult Sensa®) met een immunochemische test (HemeSelect®, enkel uitgevoerd indien positief resultaat met Hemocult Sensa®) heeft een licht verminderde sensitiviteit dan Hemocult 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.

De meer recente gevoeliger guaiac testen moeten verkozen worden indien de dieetcompliance goed is en er adequate voorzieningen zijn inzake coloscopie voor de diagnostische uitwerking van mensen met positieve faecesstalen.

Immunochemische testen nemen de problemen rond dieet- en medicatierestricties weg en lenen zich beter tot standardisatie en kwaliteitscontrole.

Coloscopie voorzieningen	Dieet compliance	Aangeraden
beperkt	goed	specifieke guaiac
beperkt	beperkt of ?	combinatie of immuno
goed	goed	gevoelige guaiac
goed	beperkt of ?	immuno

Conclusie FWO

-Technology Evaluation Center BlueCross BlueShield Association 2004 (14)

Review. 7 studies, geselecteerd volgens bepaalde criteria, gepubliceerd tussen 1985 en juni 2004.

De meeste vergelijkende gegevens over immunochemische testen zijn afgeleid uit studies met FlexSure® OBt (n=2,946) en HemeSelect® (n=1,853). Geen van beide is nog beschikbaar in de VS. Wanneer enkel die studies in acht worden genomen rond immunochemische testen die voldoen aan de inclusiecriteria van deze review, door de FDA zijn goedgekeurd en die wel beschikbaar zijn in de VS,

wordt slechts 1 artikel omtrent InSure[®] (n=443) en 1 omtrent MonoHaem[®] (n=81) weerhouden. Omwille van hun onderlinge verschillen in testprincipes is het bovendien onduidelijk of immunochemische testen als 1 coherente klasse van testen mogen beschouwd worden.

Daarom is de evidentie van klinische performantie van in de VS beschikbaar zijnde immunochemische testen in vergelijking met guaiac-gebaseerde testen ontoereikend om conclusies te trekken.

Op basis van deze gegevens besliste het TEC dat immunochemische FOBT niet voldeden aan de criteria van de Blue Cross Blue Shield Association.

-American cancer society's colorectal advisory group 2003 (2)

Guidelines.

De Advisory Group beoordeelde specifiek de literatuurgegevens over een nieuwe immunochemische test, Insure[®].

Hoewel de Advisory Group erkent dat de literatuurgegevens over Insure beperkt zijn, is ze toch van mening dat immunochemische testen voordelen hebben boven guaiac-gebaseerde testen. Volgens de Advisory Group leveren de recente studies omtrent Insure, gecombineerd met vorige rapporten over immunochemische testen, voldoende argumenten dat deze testen een betere specificiteit hebben dan guaiac-gebaseerde testen voor colorectale kankerscreening. De aanbevelingen van de American Cancer Society omtrent screening en surveillance voor de vroege detectie van adenomateuse poliepen en colorectale kanker bevat voortaan volgende statement: "in comparison with guaiac-based tests for the detection of occult blood, immunochemical tests are more patient-friendly, and are likely to be equal or better in sensitivity and specificity".

Volgens de Advisory Group zijn immunochemische testen patiënt-vriendelijker omdat dieetrestricties overbodig zijn. Bovendien kan de staalafname voor Insure rechtstreeks van uit het toilet gebeuren, en moet de stoelgang niet eerst in een recipiënt gecollecteerd worden.

-Faecal occult blood testing for colorectal cancer. 1998 (13)

Review.

Evaluatie van guaiac-gebaseerde testen (Hemoccult II[®], Hemoccult Sensa[®]) en immunochemische testen (HemoQuant[®], HemeSelect[®], FlexSure[®]).

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 ≥ 1 cm.

- Fecal occult blood testing in a general medical clinic: comparison between guaiac-based and immunochemical-based tests. Am J Med 2003 (16)

Original

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.

- Evaluation of an immunochemical fecal occult blood test with automated reading in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. Int J Cancer 2005 (17)

Original

Evaluatie van een immunochemische test (Magstream[®] =geautomatiseerde Immudia Hem-SP[®]).

Gouden standaard: coloscopie.

De auteurs besluiten dat de gebruikte immunochemische test een valabel alternatief kan zijn voor guaiac-gebaseerde testen voor massa-screenings.

-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. Int J Cancer 2006 (18).

Original

Vergelijking tussen een guaiac-gebaseerde test (?), een immunochemische test (HemoSure[®]) en een hypothetische combinatie van beide.

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.

-A new immunological test strip device for the rapid, quantitative detection of faecal occult blood. Z gastroenterol. 2002 (19).

Original

Vergelijking van een guaiac-gebaseerde test (Hemocare[®]) en een immunochemische teststrip (Prevent ID CC[®])

Gouden standaard: ELISA voor humaan Hb.

De nieuwe immunologische teststrip is gevoeliger dan de guaiac-gebaseerde test (76% vs 30%) met een vergelijkbare specificiteit (92% vs 90%). Deze teststrip moet wel nog klinisch gevalideerd worden.

2) Wat is het effect van hoge GI letsels op de FOBT?

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

- Prevalence of concurrent disease in patients with iron deficiency anemia. BMJ 1997(20)

Original

In deze studie werden 89 patiënten bestudeerd met ferripriev 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? Am J Med 1999(21)

Original

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. Dig Dis Sci 1995(22)

Original

In deze studie werd bij 70 patiënten met ferripriev 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. N Engl J Med 1998 (23)

Original

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.

Immunochemische testen zijn veel minder gevoelig voor bloedingen in de bovenste GI tractus omdat het intacte hemoglobine dat ze detecteren wordt afgebroken tijdens de passage door het verteringskanaal.

De mogelijkheid van verschillende FOBT om een bloeding in de bovenste GI tractus te detecteren werd geëvalueerd in de volgende 2 studies:

-Detection of upper gastrointestinal blood with fecal occult blood tests. Am J Gastroenterol 1999 (24).

Original

In deze studie werd aan 4 groepen van 10 gezonde vrijwilligers zonder voorgeschiedenis van GI pathologie gevraagd 5, 10 of 20 mL van hun eigen bloed te drinken gedurende 3 tot 5 dagen. Iedere stoelgang werd gescreend op occult bloed met zowel Hemocult II[®] (guaiac), Hemocult II Sensa[®] (guaiac), HemeSelect[®] (immuno), FlexSure OBT[®] (immuno) als HemoQuant[®] (fluorometrische Hb-porfyrine test).

	Geen	5mL/5d	10mL/3d	10mL/5d	20mL/3d
HemocultII [®]	0%	1%	1%	0%	16%
H. Sensa [®]	3%	8%	19%	26%	64%
HemeSelect [®]	0%	0%	0%	2%	4%
FlexSure OBT [®]	0%	2%	0%	2%	2%
HemoQuant [®]	3%	29%	58%	60%	67%
n=	68	66	43	55	45

Percentage positieve FOBT

HemoQuant[®] bleek de gevoeligste van alle vergeleken kits te zijn. Hemocult II Sensa[®] was gevoeliger dan Hemocult II[®] in elke groep. De immunochemische testen waren negatief voor quasi alle stalen.

-Detection of occult upper gastrointestinal tract bleeding: performance differences in fecal occult blood tests. Mayo Clin Proc. 2002(25).

Original

Hemoccult II[®] (guaiac), HemeSelect[®] (immuno) en HemoQuant[®] (fluorometrische Hb-porfyrine test) werden samen gebruikt in de screening voor occult bloed, enerzijds bij 42 patiënten met ferriprivee anemie en een bewezen hemorragische aandoening in de bovenste GI tractus, en anderzijds bij 10 gezonde vrijwilligers die op 3 opeenvolgende dagen eerst 5, en later 15 mL van hun eigen bloed dronken.

De resultaten worden weergegeven in onderstaande tabel:

	Patiënt	5 mL/3d	15 mL/3d
Hemoccult II [®]	26%	0%	60%
HemeSelect [®]	2%	0%	0%
HemoQuant [®]	88%	60%	100%

Percentage positieve FOBT

Uit deze studies blijkt dat immunochemische FOBT onbruikbaar zijn in de detectie van hoge GI bloedingen. Hoewel guaiac-gebaseerde FOBT gevoeliger zijn voor bloedingen in de hoge GI tractus, werd in de laatst geciteerde studie toch ongeveer drie vierden van de hoge GI bloedingen gemist. In deze studie werd wel de minder gevoelige Hemoccult II[®], en niet de Hemoccult Sensa[®] gebruikt.

Enkel HemoQuant[®] lijkt op accurate wijze hoge GI bloedingen op te sporen. Het betreft hier echter een geautomatiseerde fluorometrische methode die de nodige apparatuur vereist en enkel in grote referentiecentra beschikbaar is.

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 de 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.

Guaiac-gebaseerde FOBT detecteren de peroxidase-activiteit van heem, immunochemische FOBT detecteren intact hemoglobine en HemoQuant[®] detecteert zowel heem als van heem afgeleide porfyrynes.

3) Hoe is de situatie in het AZ Sint-Jan te Brugge?

De rechtstreekse aanleiding tot dit werk was het recent van de markt halen van Fecatwin Sensitive[®] van de firma Vitaltech iberica, een guaiac-gebaseerde FOBT die in het AZ Sint-Jan gebruikt werd, waardoor moest uitgekeken worden naar een alternatief.

Uit punt 1) en 2) kan geconcludeerd worden dat de immunochemische teststrips qua gevoeligheid voor lagere GI bloedingen vergelijkbaar zijn met de nieuwere meer gevoelige guaiac-gebaseerde testen (Hemoccult Sensa[®]) en gevoeliger zijn dan de oudere guaiac-gebaseerde testen (Hemoccult[®] en Hemoccult II[®]). Bovendien leiden de immunochemische testen tot minder vals positieve resultaten in vergelijking met de nieuwere en gevoeliger guaiac-gebaseerde testen, zodat de specificiteit vergelijkbaar is met deze van de oudere guaiac-gebaseerde testen.

In de bovenvermelde studies was de specificiteit van de gevoelige Hemoccult Sensa[®] nog vrij hoog.

We kunnen er echter van uitgaan dat de strenge dieetrestricties die in de meerderheid van deze studies werden nageleefd in een ziekenhuissetting niet steeds haalbaar zijn, zodat de eigenlijke specificiteit van deze test in de praktijk wellicht lager zal liggen dan de gerapporteerde specificiteit.

Bijkomende voordelen van de immunochemische testen zijn dat deze dieetrestricties niet langer nodig zijn en het resultaat van de testen, in tegenstelling tot de guaiac-gebaseerde testen, direct afgelezen kan worden.

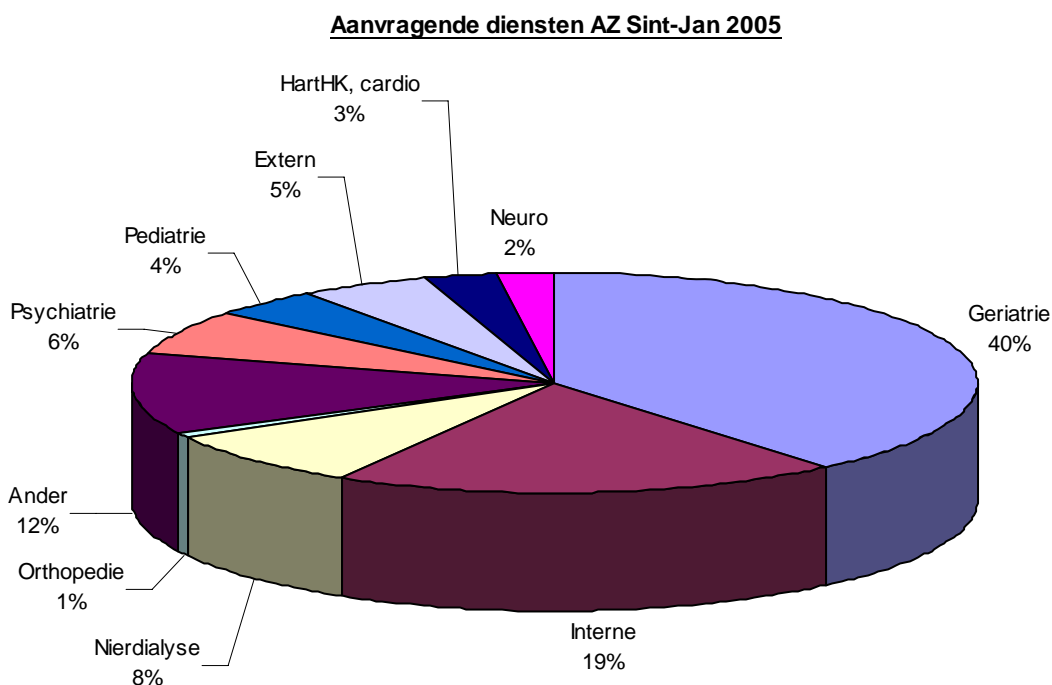
Nadeel is de duidelijk hogere kostprijs van de immunochemische testen.

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 ferriprive 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 hemoglobine geen peroxidaseactiviteit bezitten.

Veel hangt dus af van de indicatiestelling van de aanvragende arts.

Onderstaande grafiek geeft het aandeel van de hoeveelheid aanvragen van de verschillende diensten in het AZ Sint-Jan weer voor het jaar 2005. De FOBT die hiervoor gebruikt werd is de Fecatwin Sensitive[®] van de firma Vitaltech iberica.



In deze tabel bestaat 'interne' uit de diensten cardiologie, gastro-enterologie, pneumologie, nefrologie en endocrinologie. Wanneer geriatrie en nierdialyse wordt meegerekend komt het totaal voor de internistische diensten uit op ongeveer 70%.

Het grootste aantal aanvragen komt van de dienst geriatrie. Arbitrair kunnen we stellen dat de indicatie voor de test in de meerderheid van deze gevallen het screenen naar colorectale neoplasie was.

60% Van de aanvragen was echter niet afkomstig van de dienst geriatrie. Naar alle waarschijnlijkheid gaat het ook hier in de meerderheid van de gevallen om een screening naar colorectale neoplasie of andere colorectale pathologie die met bloeding kan gepaard gaan. Een deel van de aanvragen was echter vermoedelijk ook gericht op het opsporen van bloedingen in het hogere GI stelsel.

Onderstaande tabel geeft het aantal positieve en negatieve resultaten weer per aanvragende dienst:

Naam	NE G	PO S	TOTA AL	POS/T OT
Geriatric	13 9	50	189	26%
Interne	69	20	89	22%
Ander	43	24	67	36%
Nierdialyse	30	5	35	14%
Psychiatric	22	1	23	4%
Pediatric	15	7	22	32%
Extern	18	2	20	10%
HartHK, cardio	10	8	18	44%
Orthopedie	3	10	13	77%
Neuro	8	3	11	27%
TOTAAL	35 7	13 0	487	27%

Aantal aanvragen met positief en negatief resultaat per dienst in AZ Sint-Jan

In 2005 waren er dus 487 aanvragen voor de opsporing van occult bloed in faeces, waarvan er 130 positief waren.

Aan de hand van deze getallen kunnen we een hypothetische berekening maken van de totale reagenskosten per jaar voor de verschillende testkits.

De berekening werd gemaakt aan de hand van de listprijs van de verschillende kits, inclusief BTW.

De kostprijs van de Fecatwin Sensitive[®] werd hier niet gemaakt omdat deze kit onlangs van de markt werd gehaald.

De berekening werd gemaakt voor volgende testkits:

-Hemoccult Sensa[®] (Laméris): zeer gevoelige guaiac-gebaseerde test en uitvoerig getest in de literatuur.

-Hemofec[®] (Roche): guaiac-gebaseerde test die momenteel gebruikt wordt in het AZ Sint-Jan ter vervanging van de Fecatwin Sensitive[®].

-Hemostick[®] (Gamma): Immunochemische test die nu reeds in gebruik is in het AZ Sint-Jan voor analyses op vraag van een verzekeringsfirma. In de literatuur worden hierover echter geen

gegevens gevonden.

-De combinatie van de 2 testprincipes, waarbij de immunochemische test enkel werd uitgevoerd indien een initiële screening met de guaiac-gebaseerde test positief is.

Voor de berekening van de gecombineerde test gaat het hier om een hypothetische berekening aangezien het aantal positieve stalen vanzelfsprekend zal verschillen tussen de testen, afhankelijk van de respectievelijke gevoeligheid. Voor deze berekening werd een verhouding van 130 positieve op een totaal van 487 aanvragen genomen, zoals die berekend was voor het jaar 2005.

Bovendien werd enkel de kostprijs van de consumables in rekening gebracht. De arbeidskosten voor de verschillende testen zijn echter vergelijkbaar voor de verschillende testen (maar vanzelfsprekend quasi het dubbele voor de gecombineerde test).

2005: 130 positieve resultaten op 487 aanvragen			
Kit	Prijs/bepaling	Berekening	Totaalprijs/jaar
Hemofec	0,64 €	487x0,64 €	= 377,13 €
Hemoccult Sensa	0,59 €	487x0,59 €	= 347,62 €
Hemostick	1,60 €	487x1,60 €	= 942,83 €
Hemoccult Sensa (als pos:+ Hemostick)	0,59 (+1,60) €	(487x0,59)+(130x1,60) €	= 495,33 €

Prijsberekening van de verschillende types FOBT (listprijs, incl BTW) op basis van het aantal aanvragen voor 2005 in AZ Sint-Jan

Het prijsverschil op jaarbasis tussen de guaiac-gebaseerde test Hemoccult Sensa[®] en de immunochemische Hemostick[®] bedraagt ongeveer 600 € in het voordeel van Hemoccult Sensa[®].

Wanneer we uitgaan van een hoger aantal vals positieven voor deze guaiac-gebaseerde test, zeker igv beperkte diëetcompliantie, is het in dit kader interessant om ook de kostprijs van een coloscopie en gastroscopie voor ogen te houden. Een hoger aantal (vals) positieve FOBT kan immers leiden tot een hoger aantal endoscopische onderzoeken.

In 2006 bedraagt de kostprijs van een totale coloscopie (A-forfait, prestatiekosten, bijkomende forfaits, medicatie) ongeveer 425 euro, waarvan ongeveer 400 tot 410 € door het RIZIV wordt gedragen (afhankelijk van de WIGW-status).

Voor een gastroduodenoscopie bedraagt de kostprijs (prestatiekosten, medicatie) ongeveer 100 € waarvan ongeveer 91 tot 100 € door het RIZIV wordt gedragen (afhankelijk van de WIGW-status). (Bron: Econodat, persoonlijke communicatie S. De Vleeschouwer, verantwoordelijke prijsramingen, patiënten administratie AZ Sint-Jan AV).

Een reductie van het aantal vals positieve FOBT kan dus (althans in theorie) leiden tot een algemene kostenbesparing.

Besluit

De voor- en nadelen van de verschillende soorten FOBT worden in onderstaande tabel samengevat. Voor de combinatie-test waarbij een immunochemische FOBT enkel wordt uitgevoerd wanneer een voorafgaande gevoelige guaiac-gebaseerde FOBT positief is, wordt hier onderscheid gemaakt 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, volgens onderstaande formules:

$$\text{Sens}_{\text{tot}} = \text{Sens}_A \cdot \text{Sens}_B$$

$$(1 - \text{Specif}_{\text{tot}}) = (1 - \text{Specif}_A) \cdot (1 - \text{Specif}_B)$$

-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 voedingsgerelateerd 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.

FOBT	VOORDELEN	NADELEN
Guaiac	Gevoelig (Hemoccult Sensa [®])	Niet specifiek
	Kostprijs (348€jaar)	Dieetrestricties
		Wachttijd vóór aflezen
	<i>Detectie hoge GI bloedingen</i>	
Immuno	Gevoelig	Kostprijs (943€jaar)
	Specifiek	
	Geen dieetrestricties	
	Geen wachttijd vóór aflezen	
<i>Geen detectie hoge GI bloedingen</i>		
Combinatie guaiac-immuno Immuno enkel indien guaiac+. Eén resultaat op protocol '+' indien beiden +	Specifiek	Omslachtiger
	Kostprijs (495€)	Minder gevoelig
	Geen dieetrestricties	(Wachttijd vóór aflezen)
	<i>Geen detectie hoge GI bloedingen</i>	
Combinatie guaiac-immuno Immuno enkel indien guaiac+. Beide resultaten op protocol	Gevoelig	Omslachtiger
	Specifiek	(Wachttijd vóór aflezen)
	Kostprijs (495€)	
	Geen dieetrestricties	
<i>Richtinggevend naar locatie bloeding? (niet gevalideerd door studie)</i>		

Vergelijkende tabel voor- en nadelen van de verschillende types FOBT

To do

- Overleg met de aanvragende clinici over de eigenlijke indicatie van de test en de haalbaarheid van dieetrestricties in een hospitaalsetting. Op basis hiervan kan beslist worden om al dan niet voor een FOBT te opteren die gevoelig is voor hogere GI bloedingen en voedingsgerelateerde factoren.
- Inlichtingen verschaffen aan de aanvragende clinici in verband met de gevoeligheid, specificiteit en al dan niet vereiste dieetrestricties van de uiteindelijk gekozen FOBT.