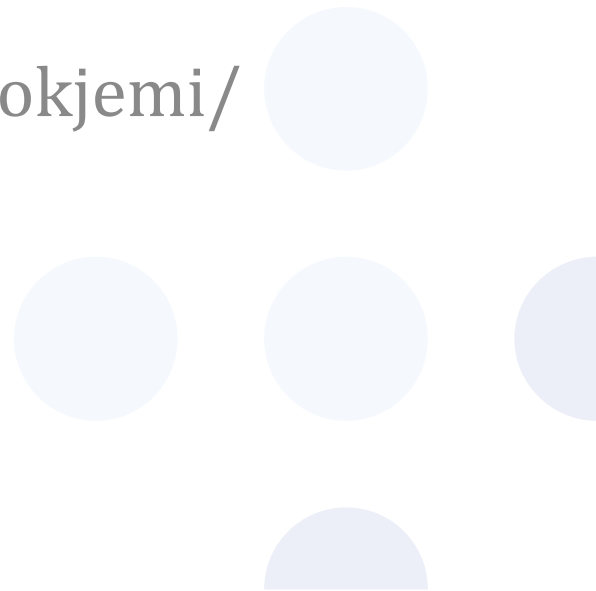


Test for okkult blod i avføring (FOB)

Bess Frøyshov
Avdelingsoverlege medisinsk biokjemi/
Noklus-spesialist VVHF
september 2021



Agenda

- Indikasjon for FOB test
- CRC
- Pakkeforløp
- Testene
- Prøvematerialet
- Om screeningprogrammet
- Anbefaling
- VVHF

Indikasjon for test for okkult blod i avføring

- Tykk- og endetarmskreft
- Mistanke om kreft uten kjent opprinnelse
 - >ingen andre indikasjoner beskrevet i faglige retningslinjer
- Tarmscreeningprogrammet
- ->Benyttes likevel ved andre indikasjoner for å avdekke blødning

Særnorsk fenomen!

Tarmkreft (ColoRectalCancer, CRC) i Norge

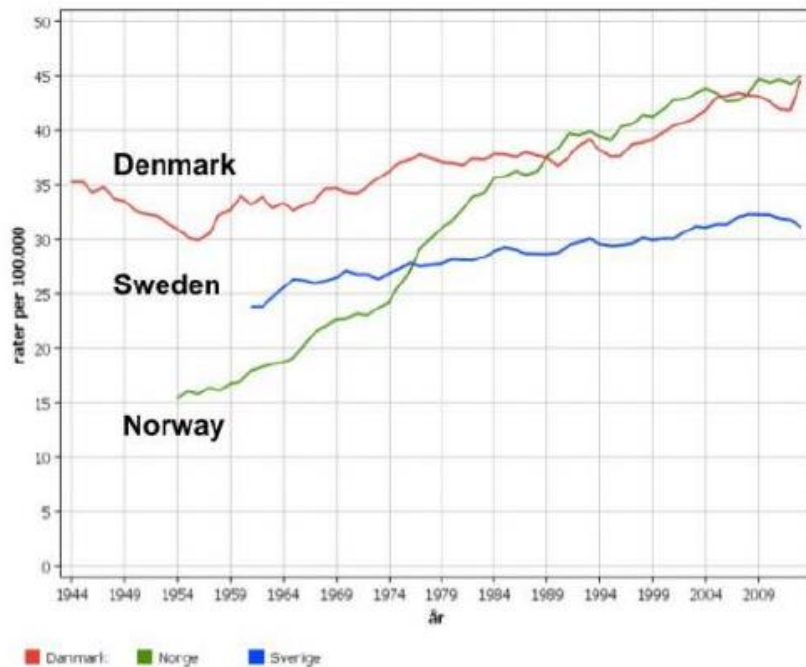
- Nest vanligste kreftform i Norge
- Ca 4300 nye tilfeller i året, økende
- Risiko øker med alder
- Norske kvinner har den høyeste andelen CRC per innbygger på verdensbasis
- 5- års overlevelse; ca 70%
 - (2015-2019)
- CRC står for 14% av alle kreftdødsfall i Norge per år (lungekreft nr 1)

Kolon	Menn	68,1 %
	Kvinner	71,1 %
Rektum	Menn	71,1 %
	Kvinner	71,5 %

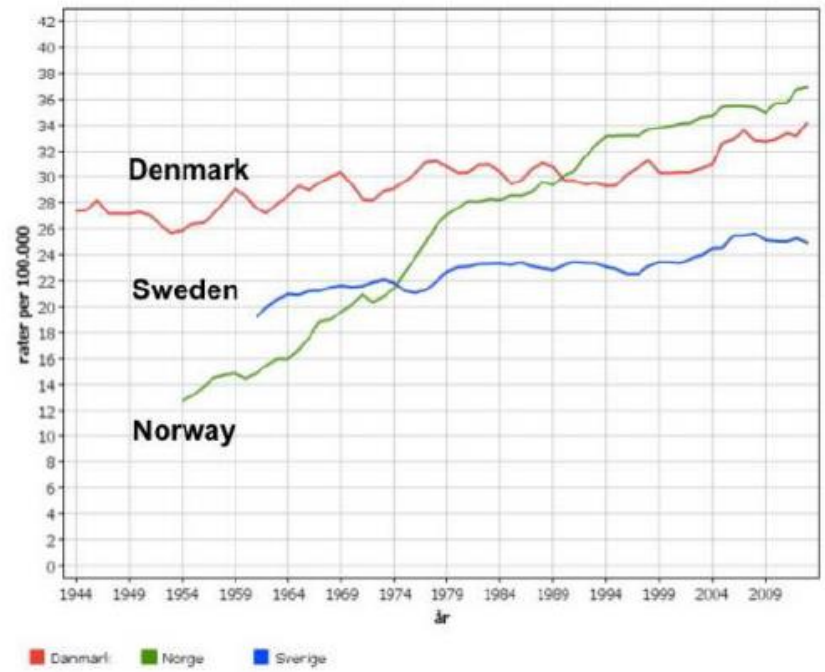
CRC - demografi:

- Siste 50 år har nesten 3-dobling i antall tilfeller av tarmkreft i Norge, en utvikling som er annerledes enn i våre naboland, uten at man kjenner årsaken

Tykk- og endetarm
Insidens: ASR (W), Menn alder 0-85+



Tykk- og endetarm
Insidens: ASR (W), Kvinner alder 0-85+



Ref.: Aldersstandardiserte insidensrater for tykk- og endetarmskreft for menn og kvinner i Norge, Sverige og Danmark.
Kilde: NORDCAN database. (Kilde: Kreftregisteret)

Symptomer på kolorektalkreft - ofte uspesifikke

- Endret avføringsmønster
 - Form, farge, konsistens, forstoppelse, gass, smerter
- Blødning fra endetarm;
 - Synlig blod i avføring
 - Sort avføring
- Jernmangelanemi
- Slapphet, vekttap

Symptomer kommer ofte sent i forløpet

Nasjonale retningslinjer

- Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm (IS2849, Helsedirektoratet, sept. 2019)
- Tykk- og endetarmskreft, pakkeforløp
- Diagnostisk pakkeforløp for pasienter med uspesifikke symptomer på alvorlig sykdom som kan være kreft

Diagnoseveileder- pakkeforløp tykk- og endetarmskreft

3. Henvisning til pakkeforløp.

Ved begrunnet mistanke henvises pasienten til Pakkeforløp for tykk- og endetarmekreft.

Henvisningen skal inneholde opplysninger om:

- Eventuell økt risiko for tarmkreft
- Detaljerte symptomer og funn fra abdominal palpasjon, rektaleksplorasjon, e
- Hemoglobinverdi
- Undersøkelse på okkult blod i avføringen
- Opplysning om pasientens allmenntilstand, andre sykdommer og medisiner

Det tas mange FOB tester årlig..

- 7% av befolkningen >50 år fikk utført en slik test i 2019
- Ca 80% utføres i primærhelsetjenesten
- Ca 20% ved sykehus/private laboratorier
- 90% Hemo-Fec (kjemisk test)
- 10% immunologiske tester
- Det utbetales nesten 7 mill nok i takster/år

Hvem bruker testene?

- Fastleger!
- Legevakt
- Sykehjem
- Sykehusleger

Men brukes testene riktig??

Noklus (Norsk kvalitetsforbedring av laboratorieundersøkelser)

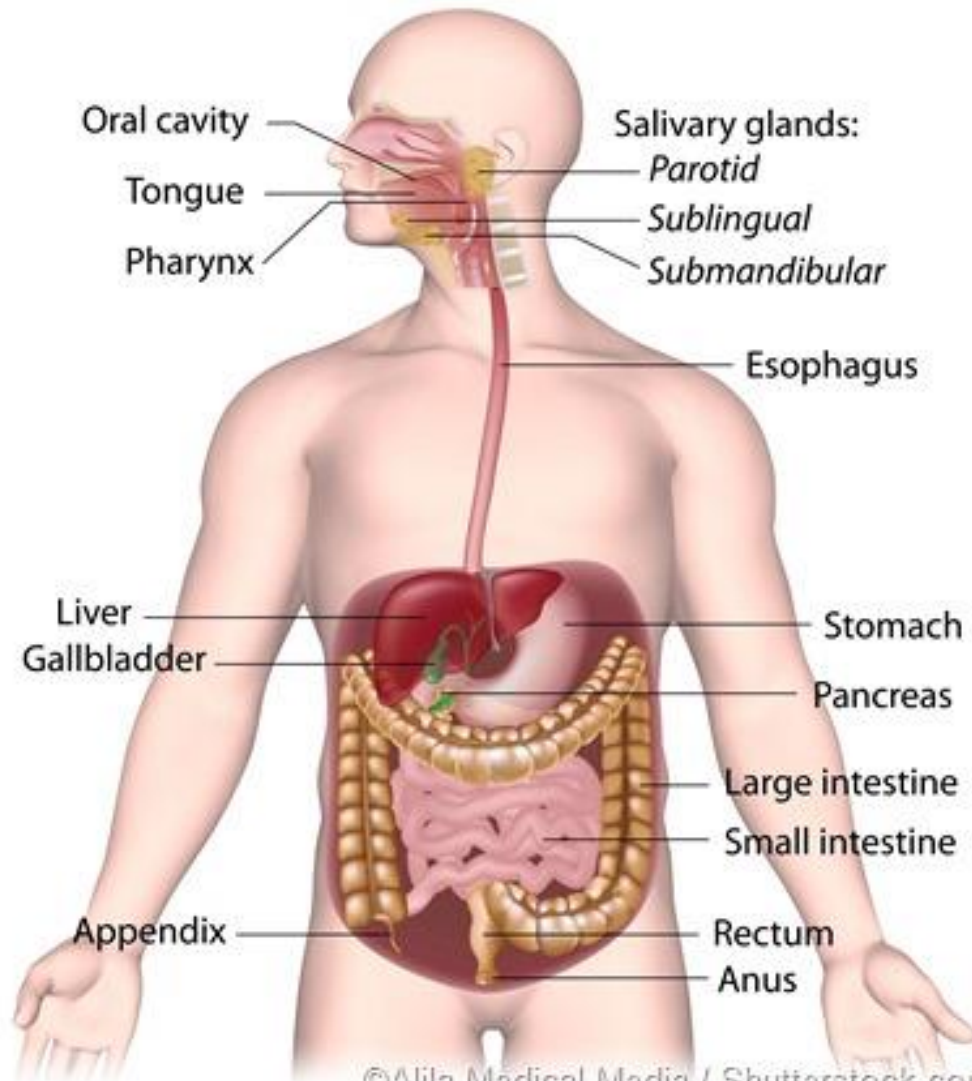
Årets tema: Blod i avføring

- Mandat:
 - Bidra til kunnskap om korrekt diagnostikk, behandling og oppfølging av tarmkreft i henhold til de nasjonale faglige retningslinjene, med fokus på hvordan laboratorietestene til dette skal brukes.
- Arbeidsgruppa;
 - **Gunnhild Kravdal**, Overlege Ahus, ansvarlig for analysering av prøver fra screeningprogrammet
 - **Janne Toft Engerud**, konsulent VVHF (Bærum)
 - **Bente Omenaas**, konsulent Helse Fonna (Haugesund). Deltok i tilsvarende arbeid i 2008.
 - **Helga Wennevold Rønningen**, konsulent OUS (Oslo). Skriver spesialistoppgave. Utsendt kasuistikk til landets fastleger.
 - **Kristine Flesche**, Noklus hovedkontor (EQA)
 - **Bess Frøyshov**, spesialist VVHF og leder for gruppa

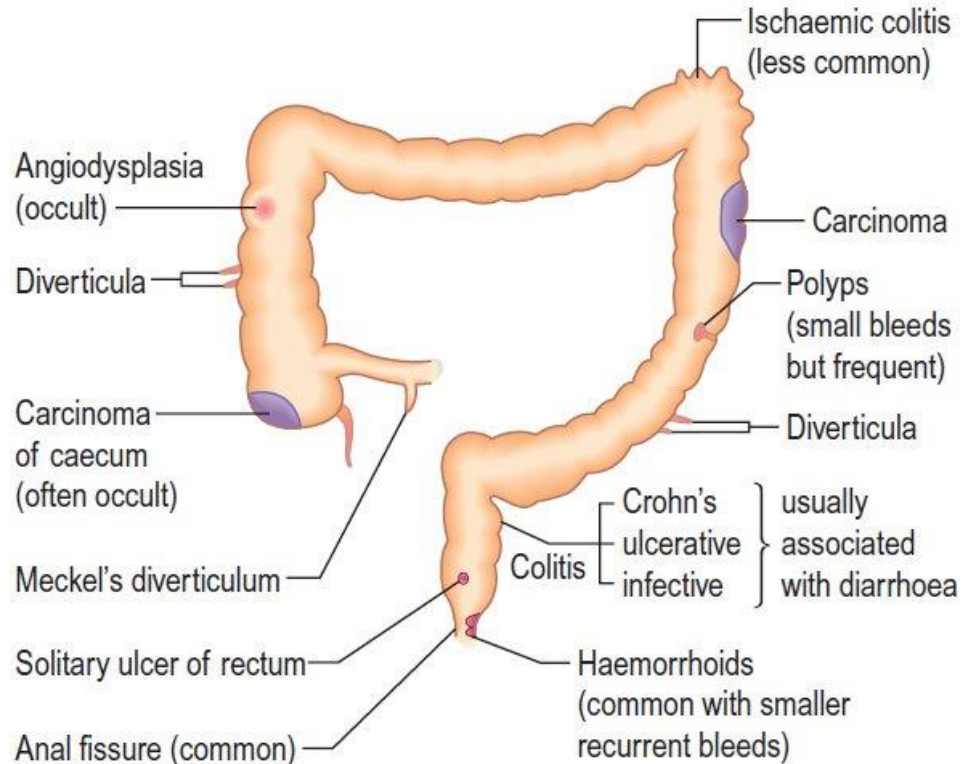
Hvor kan blodet komme fra?



The Digestive System



Blødning i nedre del av tarmen



Kreft og forstadier (polypper) årsak til ca. 10 % av blødningene hos pas >50 år
Ref: UpToDate

Problemer med tester for okkult blod i avføring..

- Ingen referanse- metode
- Ingen standardisering av materiale
- Ingen offisiell standardisering av hemoglobinmengde i feces
 - (enhet Hb per L buffer eller g feces)
- Varierende cut-off i de forskjellige testene

Det finnes få tester som har god leverandør-Uavhengig dokumentasjon på klinisk nytteverdi

- *Sensitivitet, spesifisitet, PPV, NPV*

Aktuelle tester for blod i avføring



Immunologiske tester

(Humant hemoglobin)



Immunologiske kombitester

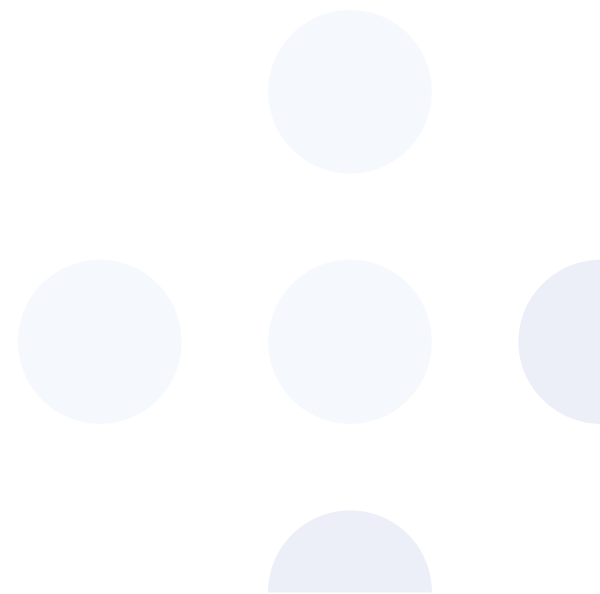
(Globin + Transferrin eller haptoglobin)



Kjemiske tester, Hemo-Fec

Hemets peroxydase-aktivitet/guaiac (gFOBT)

Hva måler vi?



La oss begynne med den vanligste





Kjemiske tester; HemoFec vanligst

- Billig
- Raskt svar
- Kjent i fagmiljøet
- Lang erfaring i bruk og tolking
- Basert på heme har peroksidase aktivitet



MEN...

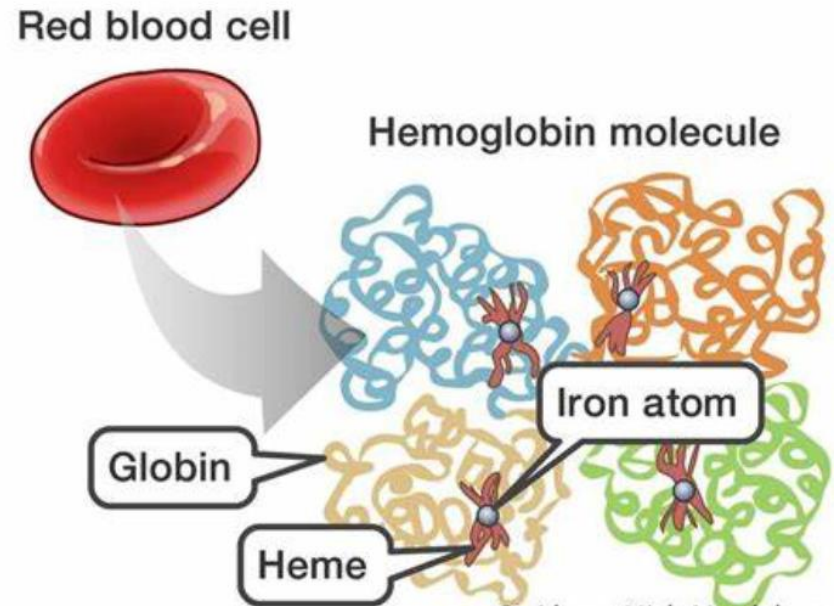
- Ikke spesifikk for humant hemoglobin
- Kostrestriksjoner i minst fire dager
 - Kan gi både falske pos og neg tester
- Oftest tre påfølgende tester
- Kan påvise blødning fra hele GI- traktus
- Kun kvalitativ test- subjektiv vurdering
- Betydelig lavere sensitivitet og spesifisitet enn immunologiske tester

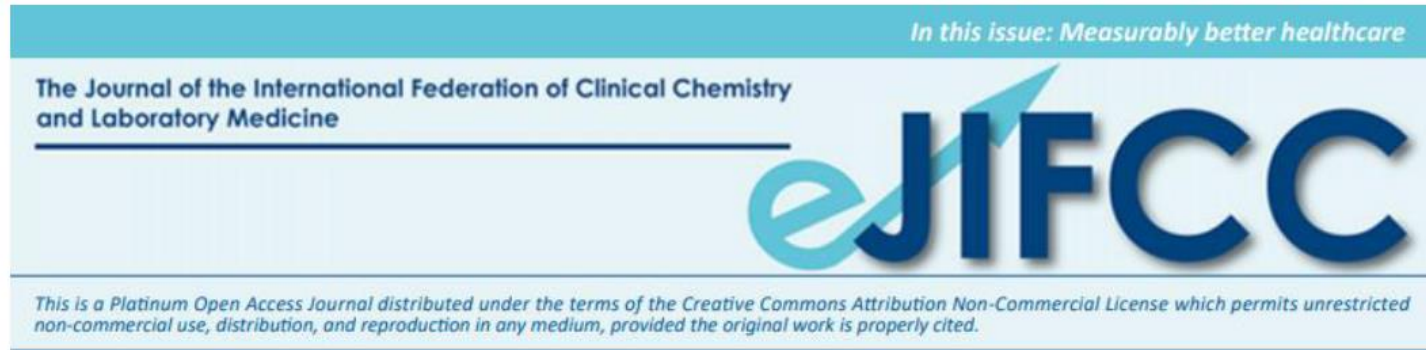




Immunokjemiske tester iFOBT/FIT

- Basert på antistoff mot globindelen av humant hemoglobin
- Kostrestriksjoner ikke nødvendig
- Påviser hovedsakelig blødning fra nedre del av tarmen
- Kvantitative og kvalitative
- En prøve er nok
 - >Har høyere sensitivitet og spesifisitet enn kjemiske tester





The use of faecal haemoglobin in deciding which patients presenting to primary care require further investigation (and how quickly) – the FIT approach

Judith A. Strachan¹, Craig Mowat²

¹ Department of Blood Sciences, Ninewells Hospital and Medical School, NHS Tayside, Dundee, Scotland, UK

² Department of Gastroenterology, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, Scotland, UK

eJIFCC2021Vol32No1pp052-060

- If the FIT is negative and clinical assessment and full blood count normal then the risk of underlying significant bowel disease (SBD) is extremely small
- Patients with F-Hb $\geq 400 \mu\text{g Hb} / \text{g faeces}$ have $> 50\%$ risk of SBD and should be investigated urgently

Kvantitative immunokjemiske tester

Sykehusmetoder



- Automatisert analysering
- Standardisert prosess
- Dokumentert omslagspunkt (cutoff)
- Kvantitativ svar
- Prioriteringshjelp

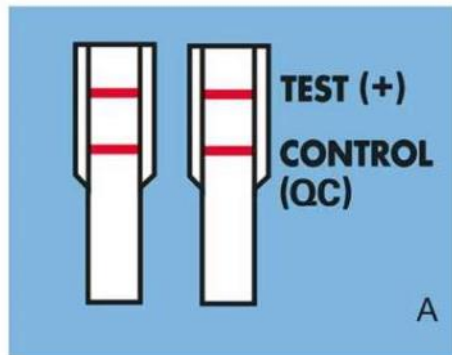
Pasientnært



-
- Krever analyseinstrument
 - Opplæring mer omfattende
 - Preamanalyse fortsatt avgjørende for korrekt resultat
 - Behov for PNA?

Kvalitative immunokjemiske tester

Diverse hurtigtester



- Enkle å utføre pasientnært
 - Svar innen få minutter
 - Krever liten lagerkapasitet
 - Ingen kalibrering og integrert kontrollstrek
-
- Uklart omslagspunkt (cutoff)
 - Lot til lot variasjoner?
 - Tolking av svake linjer?
 - Feil avlesningstid kan gi feil resultat

Immunokjemiske kombitester

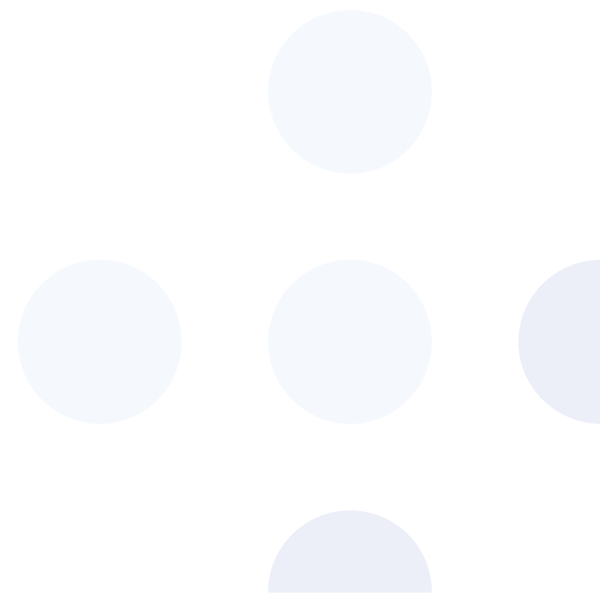


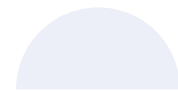
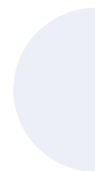
- Kvalitative hurtigtester
- Tester på humant hemoglobin/transferrin eller humant hemoglobin/haptoglobin-kompleks



- Positiv test - gir denne mer enn en test kun på Hb?
- Hvordan skal testen tolkes hvis den kun er positiv for transferrin/haptoglobin?

Og prøvematerialet er....

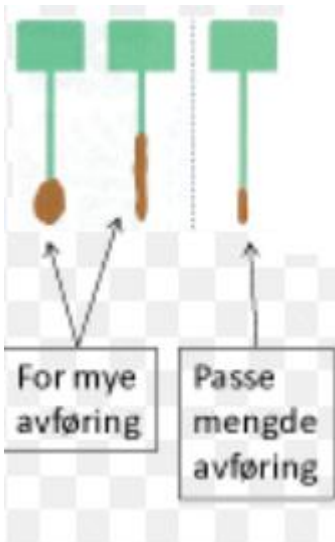
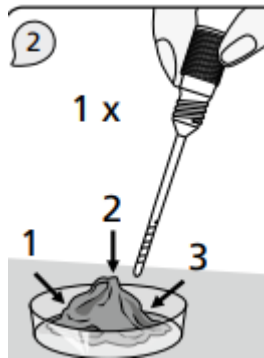
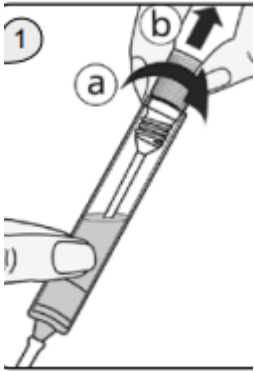




Standardisere det man kan!

- Prøvetakingskit- egne glass
 - God bruksanvisning/informasjon
- Enhet: **$\mu\text{g hb}$ / g feces**
 - Vi må måle det samme!
- Cut- off?
 - Hvilke nivå gir god klinisk informasjon
- Ekstern kvalitetskontroll
 - Så pasientlikt materiale som mulig
- Leverandøruavhengig dokumentasjon mht klinisk nytte
 - Dokumentasjon- dokumentasjon-dokumentasjon

God pasientinformasjon – Riktig prøvetaking



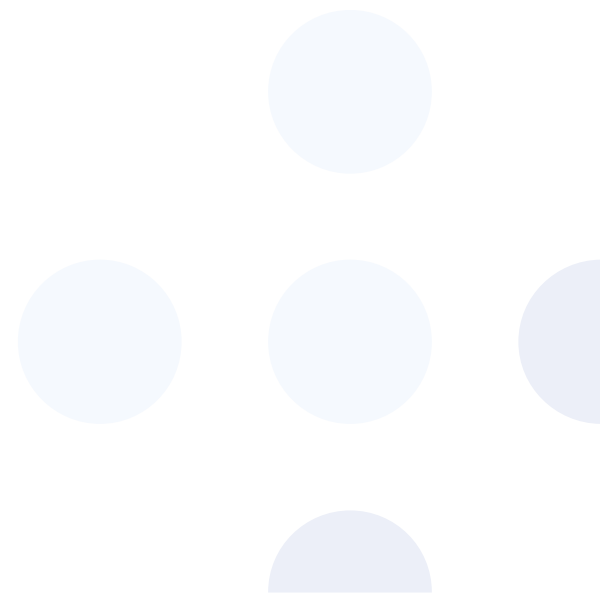
Eksempler på spørsmål fra pasienter:

- Hva og hvor er prøvetakingspinnen?
- Hvordan blir rillene i pinnen fylt?
- Er det nok?
- Noe væske rant ut i andre enden, er det ok?

Muntlig og skriftlig informasjon om prøvetakingen er obligatorisk. Følg leverandørens beskrivelse.

Pasientveiledninger finnes i Noklus laboratorieprosedyrer.

Utfordring...



Vanskelig å endre en kultur...

Bruk av Hemo-Fec i Norge – historikk:

DISCUSSION

In relation to the goals set for training, the results are both disappointing and unsatisfactory. In the training programme it is emphasized that rectal examination including FOBT is a routine-part of the clinical examination of all patients over the age of 40–50 years and of younger patients with gynaecological or gastrointestinal problems. In this way the students are pressed to do a complete examination and thus gain experience with a common screening procedure. A positive answer in the present study indicates both that the test was completed and that

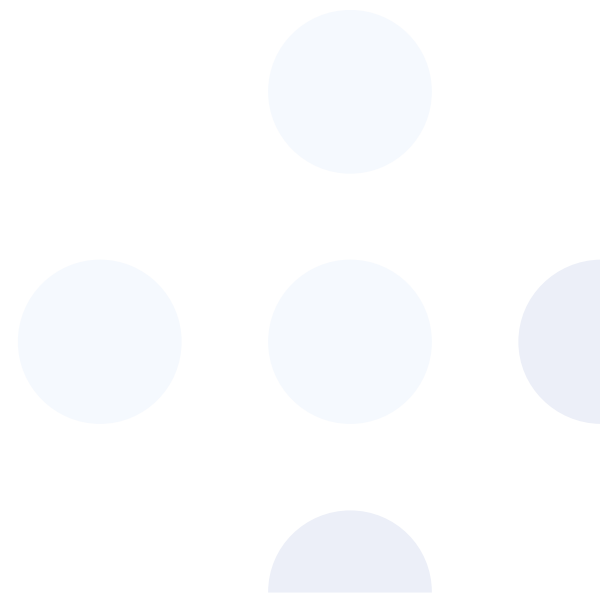
Noklus: Kasuistikk – blod i avføring

> sendt til alle fastleger i Norge(ca 5000)
fått 1111 svar

To formål

- Kartlegge dagens praksis i primærhelsetjenesten
- Gi oppdatert informasjon om FOB-tester
- 4 pasienthistorier
- Samle informasjon om vurderinger og valg
- Gi rådgiving- øke kunnskapsnivået!

Meget kort oppsummert...



- Forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling hos lege**

<i>Takst</i>	<i>Tekst</i>	<i>Hon./ref.</i>
704j	Blod i feces	35,-
705a	Blod i feces (prøve foretatt hjemme med utlevert impregnert materiell). Minst 3 prøver fra forskjellige dager.	45,-
706j	Immunologisk test for blod fra nedre del av tarmen.	28,-

Hva med sykehusene?



Ålesund har etablert sykehusmetode på sitt hovedinstrument Cobas 8000

Kvantitativ metode fra Sentinel diagnostics

- Måler humant Hb
- Feces som prøvemateriale på instrumentet i egne prøverør som settes rett på etter sentrifugering
- Preanalytiske feil? Informasjon/opplæring!
- Ingen kostrestriksjoner
- Cut-off satt til 10 μg Hb/g feces (NICE)

Quantitative faecal immunochemical tests to guide referral for colorectal cancer in primary care



Diagnostics guidance
Published: 26 July 2017
[nice.org.uk/guidance/dg30](https://www.nice.org.uk/guidance/dg30)

1 Recommendations

- 1.1 The OC Sensor, HM-JACKarc and FOB Gold quantitative faecal immunochemical tests are recommended for adoption in primary care to guide referral for suspected colorectal cancer in people without rectal bleeding who have unexplained symptoms but do not meet the criteria for a suspected cancer pathway referral outlined in NICE's guideline on [suspected cancer](#)
- 1.2 Results should be reported using a threshold of 10 micrograms of haemoglobin per gram of faeces. Companies should provide advice about the performance characteristics of the assays to laboratories, and ensure standardisation of results.

Erfaringer/foreløpige resultater fra Ålesund

- Tett og god dialog med klinikere på sykehuset (inkl forskningsprosjekt)
 - Prøver fra pasientene med symptomer
 - Metoden fungerer godt i praksis
 - **God negativ prediktiv verdi ved cut-off <10**
 - God sensitivitet ved positiv prøve, samt god korrelasjon mellom mengde Hb påvist og sykdommens alvorlighet
 - Stadig flere fastleger avvikler sine PNA og sender prøvene til laboratoriet i stedet
- > **Bedre prioritering av pasienter som skal til koloskopi**

Så litt om screeningprogrammet



Screeningprogrammet

Tarm- og endetarmskreft

Oppstart mai 2022

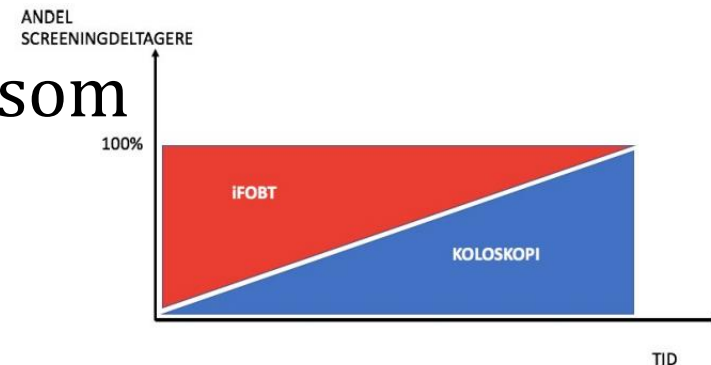
AHUS- nasjonal analyseoppgave

Hvorfor et screeningprogram?

- Kostnadseffektivt! For pasient og samfunn
 - Høy sykdomsinsidens (nye tilfeller per år/100 000)
 - Lang preklinisk fase på 5-15 år- utvikling fra forstadier, adenomatøse polypper som kan fjernes
 - Prognosen henger sammen med sykdomsstadium på diagnosetidspunkt
 - Høye kostnader knyttet til behandling av sykdom
- Tarmkreftscreening anbefalt av EU- Guidelines 2010
 - De fleste europeiske land har innført tarmkreftscreening
 - Ingen standardisert metode er anbefalt og derfor er det stor variasjon i hvordan disse programmene er bygget opp fra land til land

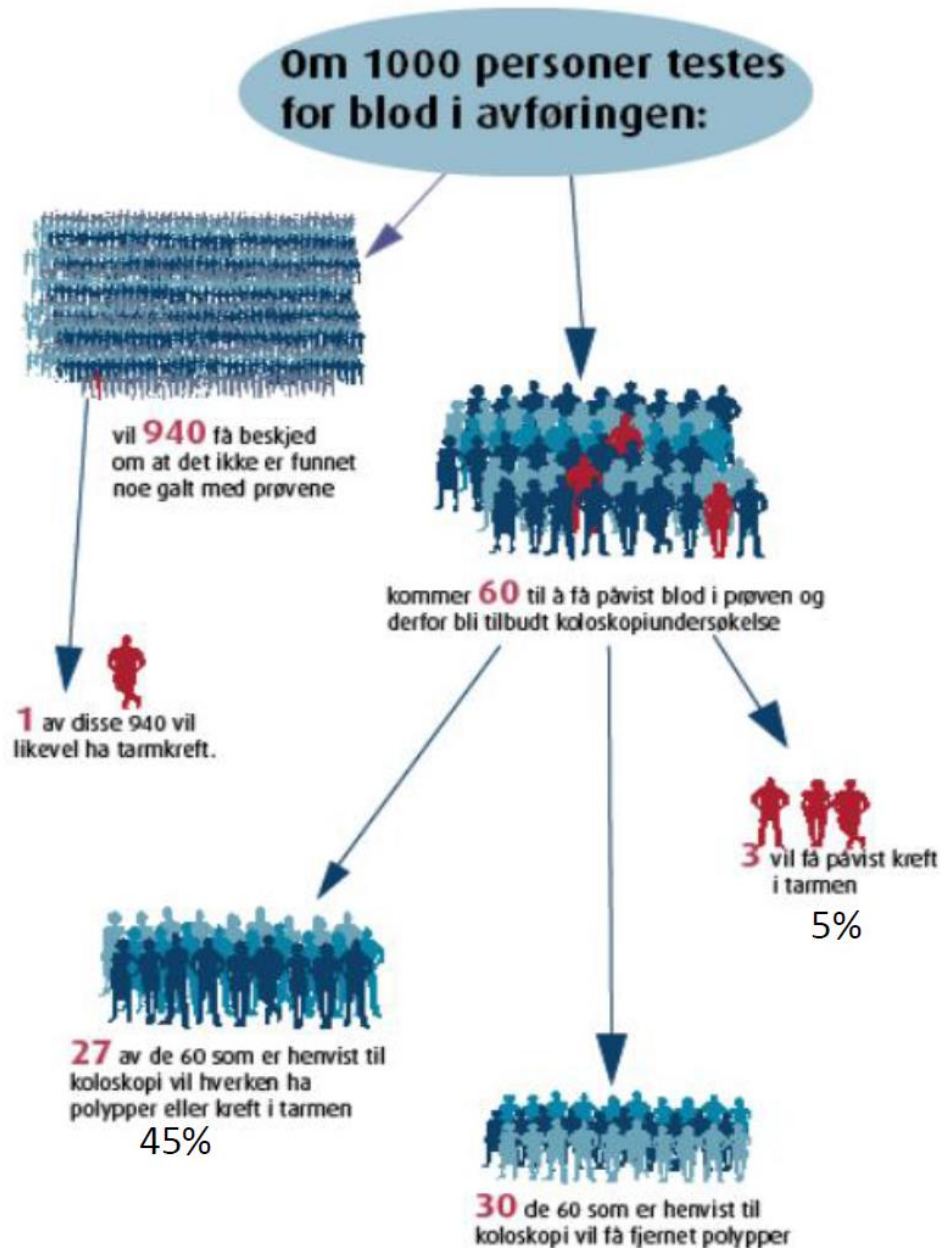
Nasjonal tarmscreening, oppstart 2022

- 55-åringer inviteres
- Ved oppstart test for blod i avføring (annethvert år i ti år)
- Gradvis overgang til koloskopi som screeningmetode (én gang)



- Du kan lese mer her:

[Tarmscreeningprogrammet \(kreftregisteret.no\)](https://kreftregisteret.no/tarmscreeningprogrammet)



iFOBT-cutoff: 15 $\mu\text{g/g}$

Positivrate: ca. 6 %

Sensitivitet: 75 %
(én iFOB-test)



Men; de fleste tilfeller av tarm- og endetarmeskreft oppdages i allmennpraksis!

- Tall fra Storbritannia 2014 (National Bowel Audit report 2015)
 - Hvordan ble kreftpasientene (CRC) oppdaget?
 - 55% etter henvisning fra allmennlege
 - 9% via det nasjonale screeningprogrammet
 - 20% etter en akuttinnleggelse
 - For 16% hadde man ikke data på hvordan CRC ble oppdaget
- -> **Selv om tarmscreening innføres i Norge vil likevel allmennlegene ha «hovedrollen» når det gjelder å oppdage tarmkreft**

Koloskopikapasiteten vil bli utfordret

Riktig prioritering er nødvendig



Veien videre

- Hovedmålet: Hvordan redusere CRC
 - **både** sykdom og død
- Koloskopi til de rette pasientene!
 - Identifisere kreftsykdom tidlig nok
 - Fjerne forstadier til kreft
- Erstatte Hemofec med immunokjemisk test
 - Bidra til riktigere prioritering av koloskopiressurser
 - Bidra til riktig rekkefølge blant de med pos test
- Bedre risikoinndeling/stratifisering

Hvordan komme dit?

- Kasuistikk (Helgas oppgave)
 - Gir oss informasjon om dagens bruk og forståelse FOB tester, samt vurdering og henvisningspraksis
- Hva skjer med koloskopikapasitet når;
 - Screeningprogrammet starter opp
 - Fastlegene benytter Hemofec som i dag- har uendret henvisningspraksis
- Hvordan bidrar vi til at de riktige pasientene prioriteres?
- Hvordan kan vi informere om nytten av immunokjemiske tester for at de riktige pasientene skal prioriteres?

VVHF? -andre sykehus?

- VVHF: Bør etablere kvantitativ immunologisk sykehusmetode!
- Pilot Ringerike 😊
- Mål om å ha metoden på plass for VVHF før årsskiftet (ref Ålesund)

Hovedbudskap FOB

- Indikasjon for test; CRC (risiko, mistanke)
- Bruk test som påviser humant globulin
 - Kvantitativ immunologisk test
 - (Kvalitativ immunologisk test)
- Velg cut-off som ikke er for lav
 - 10 (NICE) eller 15 (screening) μg Hb/g feces
- En test er nok (nesten alltid- vurder klinikk!)

Takk for oppmerksomheten





2 Kriterier for henvisning til pakkeforløp

Det er **begrunnet mistanke** om kreft i tykk- og endetarm hos pasienter over 40 år med ett eller flere av følgende symptomer eller funn:

- Uavklart blødning fra tarmen
- Funntumor eller polypp ved ano-/rektoskopi
- Endring av et ellers stabilt avføringsmønster i over fire uker

3 Henvisning til pakkeforløp

Ved begrunnet mistanke henvises pasienten til Pakkeforløp for tykk- og endetarmskreft. Henvisningen merkes Pakkeforløp for tykk- og endetarmskreft og skal inneholde opplysninger om:

- Eventuell økt risiko for tarmkreft
- Detaljerte symptomer og funn fra abdominal palpasjon, rektaleksplorasjon, eventuelt rektoskopi samt gynekologisk undersøkelse hos kvinner
- Hemoglobinverdi
- Undersøkelse på okkult blod i avføringen
- Opplysning om pasientens allmenntilstand, andre sykdommer og medisiner