

Många feces-Hb-test till liten nytta

Immunkemisk metod ger dålig diagnostisk hjälp, visar primärvårdsstudie



CECILIA HÖGBERG, specialist allmänmedicin, distriktsläkare, Brunflo hälsocentral
cecilia.hogberg@jll.se

RAGNAR ASPLUND, docent i allmänmedicin, forsknings- och utvecklingsenheten, Jämtlands läns landsting

Undersökning av hemoglobin i feces (F-Hb) används allmänt i primärvården i Sverige vid utredning av tarmsymtom och misstänkt blödning från tarmen. I första hand söker man efter kolorektalcancer och adenom med risk för cancerutveckling. Livstidsrisken för kolorektalcancer är i Sverige cirka 5 procent, och i Jämtland var incidensen under 1995–2004 63 fall/100 000 invånare och är med tendens att öka [1, 2].

F-Hb-prov anses enkla att genomföra och analysera. Tidigare användes enbart guajakbaserade test, t ex Hemocult. De senaste åren har man alltmer övergått till immunkemiska test för hemoglobin. Dessa reagerar oftast inte vid blödningar i övre mag-tarmkanalen, eftersom hemoglobin bryts ned på vägen genom tarmen, de påverkas inte av födointag och är känsligare men också dyrare [3,4]. I Jämtlands läns landsting bytte man till immunkemisk metodik 2003.

Många studier har gjorts av screening för kolorektalcancer med guajakbaserade F-Hb-metoder [5-7]. Immunkemiska metoder är inte lika väl studerade, även om nya studier ständigt publiceras [3]. I Sverige har Socialstyrelsen bedömt att ytterligare studier behövs innan screening med F-Hb införs [1]. Inga rapporter har hittats som beskrivit användning av vare sig guajakbaserade eller immunkemiska F-Hb-metoder för sjukdomsdiagnostik i primärvården.

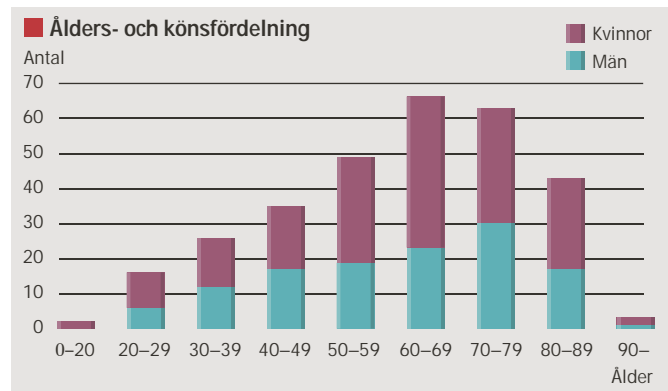
Denna studie genomfördes för att få bättre kunskap om användning och utfall av en immunkemisk F-Hb-metod i svensk primärvård och hur dessa prov bidrar till diagnos av kolorektalcancer.

MATERIAL OCH METOD

Personer i åldern 18 år och uppåt som ordinerats prov för F-Hb vid Brunflo hälsocentral under tiden 1 december 2005 till och med 31 december 2007 ingick i undersökningen. Drygt 8 000 personer hör till vårdcentralens upptagningsområde. Cirka 6 500 av dessa var 18 år och äldre.

Patienterna följdes från ordination av det första F-Hb-provet till och med 31 maj 2008. Data extraherades ur datorjournalprogrammet VAS (Vårdadministrativ systemutveckling), som är gemensamt för hela Jämtlands läns landsting. Journalerna gicks igenom av en av författarna (Cecilia Högborg).

Proven analyserades med testet Actim Fecal Blood (tillverkare: Oy Medix Biochemica Ab). Metoden baseras på immunkromatografi där teststickor doppas i buffrad feceslösning. Resultatet avläses okulärt. Detektionsgränsen för meto-



Figur 1. Älders- och könsfördelning vid F-Hb-provtagning vid Brunflo hälsocentral under perioden 1 december 2005 till 31 december 2007 (n = 303).

den är 50 µg hemoglobin/l feceslösning. Detta motsvarar 25–50 µg/g feces [8]. Priset var 67 kronor per prov. Som patient med positivt F-Hb-prov räknades alla som lämnade minst ett positivt prov.

Indikation för provtagning klassificerades som buksymtom, anemi och/eller övrigt utifrån primärvårdens journaluppgifter. Buksymtomen i sin tur sorterades i sex grupper. Där symtomet »blod i avföring« angavs placerades patienten i denna grupp även om andra symtom också förekommit. Som »blod i avföring« definierades alla anamnesuppgifter om synligt blod i avföringen och/eller på toalettpapperet; misstanke om melena uteslöts. Anemigruppen indelades i patienter med respektive utan påvisad järnbrist.

Resultaten av genomförda undersökningar registrerades. I sammanhanget ej relevanta fynd, t ex enstaka divertiklar i kolon, togs inte med. Undersökningsfynd och diagnoser kontrollerades i sjukhusjournaler.

Diagnoser av mag-tarmsjukdomar enligt journaluppgifter indelades i sju grupper. Vid diagnosen irriterade tarmens syndrom (irritabel bowel syndrome; IBS) gjordes bedömningen utifrån kriterierna i NICE clinical guideline (National Institute for Clinical Excellence) [9].

Uppgifter om diagnostiserade fall av kolorektalcancer i Brunflo hälsocentrals område hämtades från Cancerregistret via Onkologiskt centrum i Umeå [2]. Information om var och för vad dessa patienter sökte primärt, om F-Hb-prov och om hur diagnosen ställdes hämtades från journaler i VAS. För att få en uppfattning om rimligheten i resultaten för undersökningsperioden togs även uppgifter fram för de tre föregå-

■ sammanfattat

Med 1066 prov för hemoglobin i feces på 303 patienter under 2005–2007 upptäcktes bara ett fall av kolorektalcancer. I vårdcentralens upptagningsområde fick sju patienter diagnosen kolorektalcancer under samma period. Vid uppgift från patienten om blod i avföringen hade mindre än tre av tio positivt F-Hb-prov. I hälften av de 58 fallen med

positivt F-Hb-prov påvisades ingen blödningsskälla i kolon eller rektum. Hos minst en fjärdedel fullföljdes inte utredningen trots positivt prov. Starkaste indikationen för fortsatt utredning vid positivt F-Hb fann man vid samtidig järnbristanemi. F-Hb-provens roll i klinisk diagnostik i primärvården förefaller svårvärderad.

TABELL I. Indikation för F-Hb-provtagning för patienter (n = 303) undersökta vid Brunflo hälsocentral under perioden 1 december 2005 till 31 december 2007. Flera indikationer kan förekomma hos samma patient.

Indikation	Antal (%)	Positivt F-Hb, antal (%)
Buksymtom	250 (83)	44 (18)
Buksmärtor	57	10 (18)
Epigastriesmärtor, reflux	34	4 (12)
Blod i avföringen	47	13 (28)
Ändrade avföringsvanor, analbesvär	70	12 (17)
Illamående, dålig aptit	8	1 (13)
Flera buksymtom	34	4 (12)
Anemi	51 (17)	15 (29)
Järnbrist	27	10 (37)
Ej järnbrist	22	4 (18)
Oklar anemi	2	1 (50)
Övriga symtom	40 (13)	9 (23)

ende åren 2003 till 2005. Året 2003 valdes, eftersom immunkemiska F-Hb-prov infördes i Jämtland detta år.

Etisk granskning ansågs inte nödvändig, eftersom undersökningen bedömdes vara en kvalitetsstudie och ingick i kursen »Grundläggande forskningsmetodik« vid Umeå universitet höstterminen 2007 till och med höstterminen 2008.

RESULTAT

Under registreringsperioden ordinerades F-Hb-prov för 316 patienter. Totalt 11 personer lämnade inte in proven, och 2 flyttade utanför landstinget under observationstiden och uteslöts. De 303 återstående studerades under 5–31 månader (medelvärde 18 månader) efter att det första provet lämnades. Ålders- och könsfördelning framgår av Figur 1. Sam-

»I Sverige har Socialstyrelsen bedömt att ytterligare studier behövs innan screening med F-Hb införs ...«

manlagt lämnades 1066 prov (1–12 per patient). Tre prov lämnades av 226 (75 procent) av patienterna. Totalt hade 58 patienter (19 procent) positiva prov, vilket motsvarade 12 procent av proven; 4 patienter lämnade F-Hb-prov för två olika symtombilder, och för dessa registrerades den första omgången symtom.

Provtagningen föranleddes av framför allt buksymtom (Tabell I). Av patienterna med flera buksymtom hade 82 procent kombinationen buksmärtor och ändrade avföringsvanor. Anemi utan järnbrist var det enda symtomet för 13 patienter.

Hos 54 procent av patienterna utfördes minst en undersökning (Tabell II). Hos 17 av de 58 som lämnat positivt F-Hb-prov gjordes ingen undersökning av vare sig kolon eller rektum.

Totalt 1 fall av kolorektalcancer hittades (Tabell III). I Cancerregistret finns ytterligare 6 fall registrerade 1 december 2005 till 31 december 2007 i vårdcentralens upptagningsområde. Av dessa patienter sökte 2 akut på kirurgkliniken, 2 remitterades akut från hälsocentralen till sjukhus på grund av anemi, 1 upptäcktes vid koloskopikontroll av ulcerös kolit och 1 diagnostiserades vid annat sjukhus. Under de föregående tre åren inträffade 18 fall av kolorektalcancer i området, varav 8 remitterades efter utredning på vårdcentralen. Av dessa hade 2 positivt F-Hb och 2 negativt. Av de 2 patienterna med positivt F-Hb hade 1 synligt blod i avföringen samt tumör som sågs vid rektoskopi. För 1 av patienterna med negativt F-Hb är det osäkert om provet analyserades med den tidigare guajakbaserade metoden eller med Actim Fecal Blood.

Totalt 11 patienter befanns ha polyper, varav 6 hade ade-

TABELL II. Röntgen- och skopiundersökningar utförda 1 december 2005 till 31 maj 2008 på patienter från Brunflo hälsocentral där F-Hb tagits under perioden 1 december 2005 till 31 december 2007. Tabellen visar antal patienter med avvikande undersökningsfynd vid positivt respektive negativt F-Hb.

Undersökningar	Positivt F-Hb, n = 58		Negativt F-Hb, n = 245		Totalt, n = 303 (%)
	Antal	Varav avvikande	Antal	Varav avvikande	
Rektoskopi	34	14	63	10	97 (32)
Kolonröntgen	17	3	34	3	51 (17)
Koloskopi	21	12	17	6	38 (13)
Gastroskopi	14	7	36	16	50 (17)
Ultraljud	8	0	31	8	39 (13)
Datortomografi buk	2	0	8	2	10 (3)
Ingen undersökning	13	–	125	–	138 (46)

TABELL III. Diagnoser vid positivt respektive negativt F-Hb (n = 303). Flera diagnoser kan förekomma hos samma patient.

Diagnosgrupper	Positivt F-Hb, n = 58	Negativt F-Hb, n = 245	Totalt
Kolorektalcancer	1	0	1
Polyp	7	4	11
Adenom	5	1	6
Kolit	2	0	2
Sjukdom i esofagus/ventrikel/duodenum	7	15	22
Hemorroider	9	11	20
Övrigt	12	31	43
Irriterade tarmens syndrom	5	43	48
Ingen diagnos	19	145	164

»Största andelen positiva F-Hb-prov fanns hos patienter med järnbristanemi.«

nom; 1 av patienterna med adenom hade synligt blod i avföringen men negativt F-Hb.

Av patienterna med sjukdom i övre mag-tarmkanalen hade 7 positivt F-Hb; 1 av dem hade dock även proktit och 1 även telangiektasier. Hos 2 av dessa patienter undersöktes inte kolon.

Högsta andelen positiva F-Hb fanns i anemigruppen. Bland patienterna med järnbristanemi återfanns 1 patient vardera med cancer, adenom, kolit och telangiektasier. Av patienterna med anemi utan järnbrist hade 4 (18 procent) positiva prov: 2 av dem utreddes inte vidare, 1 avböjde kolonröntgen och 1 hade inga patologiska fynd vid utredning.

Av 47 patienter som uppgivit blod i avföringen hade 13 (28 procent) positivt F-Hb; 6 av dem fick diagnosen hemorrojder (hos 2 av dem undersöktes inte kolon), 2 kolit, 1 adenom och 1 telangiektasier, 1 patient avböjde utredning, och hos 2 patienter hittade man ingen blödningskälla. Av de 34 fallen där patienten uppgivit blod i avföringen men där F-Hb var negativt gjordes ingen kolorektal undersökning hos 13 patienter och enbart rektoskopi hos 6 patienter.

Hos 19 (33 procent) av patienterna med positiva F-Hb-prov diagnostiserades inte någon blödningskälla; 4 patienter avböjde helt eller delvis fortsatt utredning, i 7 fall avstod läkaren helt eller delvis, i 7 fall var undersökning av kolon och rektum utan anmärkning, och 1 patient avled i hjärtinfarkt före undersökning. Dessutom fick 9 patienter (16 procent) diagnoser som med tvekan kan ha orsakat de positiva proven: 3 irriterade tarmens syndrom (varav 1 ej kolorektalundersökt), 3 esofagit (1 ej kolonundersökt), 1 divertikulos (koloskopi 18 månader tidigare) och 2 ulkus (1 ej kolorektalundersökt).

För 164 av patienterna kom man inte fram till någon diagnos gällande mag-tarmsjukdom; 17 av dessa hade blod i avföringen enligt anamnesen.

DISKUSSION

Det mest överraskande resultatet i studien var att bara ett cancerfall upptäcktes vid utredning via vårdcentralen. Ytterligare sex fall diagnostiserades på annat sätt; fyra av dessa togs om hand akut på sjukhuset utan att ha sökt för liknande symptom på vårdcentralen tidigare.

Inte heller vid diagnostik av de 18 fallen av kolorektalcancer de föregående tre åren spelade F-Hb någon större roll. Av de åtta som då remitterades efter utredning på vårdcentralen hade endast två positivt F-Hb och en av dem även synlig tumör vid rektoskopi. Två av de åtta hade negativt F-Hb. Av 25 fall med kolorektalcancer under fem år hade man alltså diagnos hjälp av positivt F-Hb hos bara två patienter.

Denna studie är liten, och patienterna har lämnat olika antal prov, vilket gör statistiska beräkningar osäkra. Den rör verksamheten vid endast en vårdcentral. Vi bedömer dock att Brunflo hälsocentral är representativ för åtminstone Jämtlands läns landsting. Eftersom studien är retrospektiv och patienterna bedöms av flera olika läkare, kan symptomregistrering och tolkning av undersökningsfynd ha varierat. Alla journaler har dock granskats av samma läkare.

Behovet av vidare utredning kan vara svårbedömt

Största andelen positiva F-Hb-prov fanns hos patienter med järnbristanemi. Här hittade man kolorektal blödningskälla hos fyra av tio. Vid screening av en åldersgrupp 40–60 år i Japan fann man kolorektalcancer hos 13 procent av personer

med järnbristanemi och positivt immunkemiskt F-Hb-prov [10]. Vid järnbristanemi och positivt immunkemiskt F-Hb tycks indikationen för koloskopi stark.

Av patienter som uppgivit blod i avföringen hade mindre än tre av tio positivt F-Hb. Resultaten av F-Hb och rektoskopi har här använts som hjälp för att avgöra vilka som ska utredas vidare. Man kan dock fråga sig vilken vägledning F-Hb ger i dessa fall. Vid en prospektiv studie i primärvården i Storbritannien på patienter i åldern 45 år och äldre med nytillkommet blod i avföringen fann man kolorektalcancer hos 5,7 procent och adenom hos 4,8 procent [11]. Vid en studie i primärvården i Danmark på patienter 40 år och äldre fann man kolorektalcancer hos 15 procent av patienterna med nytillkommet/förändrat blod i avföringen [12]. (F-Hb-prov ingick inte i dessa undersökningar.)

Om så stor andel av patienterna med nytillkommen blödning kan tänkas ha cancer eller adenom är det tveksamt om man kan avstå från kolonundersökning vid negativt F-Hb, åtminstone hos patienter äldre än 40–45 år.

I minst en tredjedel av fallen ledde inte utredning efter påvisat positivt F-Hb till någon konklusiv diagnos. Immunkemiskt F-Hb-prov är känsligt och små mängder blod i avföringen upptäcks även utan sjuklig orsak [13]. Man ser i materialet att prov tagits i kliniska situationer där resultatet blivit svårt att ta ställning till och behovet av fortsatt utredning svårbedömt. I elva fall (19 procent) avstod läkaren från att fullfölja utredning trots positivt prov. Hos två av dessa nöjde man sig med esofagit eller ulkus som förklaring utan att undersöka kolon, trots att immunkemiska F-Hb-metoder dåligt avspeglar blödnings i övre mag-tarmkanalen [3, 4].

Provtagning med immunkemisk metod behöver utvärderas

F-Hb-prov tagna på osäkra indikationer kan medföra stora extra kostnader för återbesök och utredningar samt oro och obehag för patienten i onödan. Man kan misstänka att information om hur immunkemiska F-Hb-prov skiljer sig från den äldre F-Hb-metoden inte nått fram till dem som ordinerat proven.

Inte heller immunkemisk F-Hb-metod fångar alla med kolorektalcancer vid screeningundersökning, även om sensitiviteten är högre än för guajakbaserade test [14]. Olika detektionsgränser för immunkemiska F-Hb-prov har testats vid screening och vid ökad cancerrisk [15–17]. Vilken gräns som är lämpligast vid klinisk diagnostik i ett oselektat patientmaterial verkar vad vi kunnat finna inte vara undersökt. När nya metoder införs är det önskvärt att de först utprövas i den population där de ska användas.

Indikationer för provtagning, optimalt antal prov och lämpligaste detektionsgräns behöver studeras ytterligare för att klargöra hur immunkemiska F-Hb-prov bäst kan användas vid diagnostik i sjukvården.

Provens roll i klinisk diagnostik svårvärderad

Sammanfattningsvis hittade man i denna studie bara en kolorektalcancer trots att över 1000 immunkemiska F-Hb-prov togs. Av 25 fall med kolorektalcancer under fem år hade man diagnostisk hjälp av positivt F-Hb bara hos två. Vid uppgift från patienten om blod i avföringen hade mindre än tre av tio positivt F-Hb-prov. I hälften av fallen med positivt F-Hb påvi-

»Av 25 fall med kolorektalcancer under fem år hade man alltså diagnos hjälp av positivt F-Hb hos bara två ...«

sades ingen blödningskälla i kolon eller rektum, och hos minst en av fyra fullföljdes inte utredningen trots positivt prov. Starkaste indikationen för fortsatt utredning vid positivt F-Hb noterades vid samtidig järnbristanemi.

För övrigt förefaller F-Hb-provens roll vid klinisk diagnostik svårvärderad.

REFERENSER

1. Nationella riktlinjer för kolorektalcancersjukvård. Medicinskt och hälsoekonomiskt faktdokument. Stockholm: Socialstyrelsen; 2007.
2. Onkologiskt centrum i Umeå. <http://www.oc.umu.se>
3. Fraser CG. Faecal occult blood tests – eliminate, enhance or update? *Ann Clin Biochem.* 2008;45:117-21.
4. Allison JE. Colon cancer screening guidelines 2005: The fecal occult blood test option has become a better FIT. *Gastroenterology.* 2005;129:745-8.
5. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med.* 1993;328:1365-71.
6. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet.* 1996;348:1472-7.
7. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet.* 1996;348:1467-71.
8. Oy Medix Biochemica Ab. <http://www.medixbiochemica.com>
9. Irritable bowel syndrome in adults. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. NICE clinical guideline 61. National Institute for Health and Clinical Excellence. February 2008. <http://www.nice.org.uk>
10. Nakama H, Zhang B, Fattah ASMA, Zhang X. Colorectal cancer in iron deficiency anemia with a positive result on immunochemical fecal occult blood. *Int J Colorectal Dis.* 2000;15:271-4.
11. du Toit J, Hamilton W, Barraclough K. Risk in primary care of colorectal cancer from new onset rectal bleeding: 10 year prospective study. *BMJ.* 2006;333:69-70.
12. Nørrelund N, Nørrelund H. Colorectal cancer and polyps in patients aged 40 years and over who consult a GP with rectal bleeding. *Fam Pract.* 1996;13:160-5.
13. Fraser CG, Matthew CM, Mowat NAG, Wilson JA, Carey FA, Steele RJC. Immunochemical testing of individuals positive for guaiac faecal occult blood test in a screening programme for colorectal cancer: an observational study. *Lancet Oncol.* 2006;7:127-31.
14. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Shiratori Y. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology.* 2005;129:422-8.
15. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsène D, Boutreux S, et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut.* 2007;56:210-4.
16. Zohar L, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E, et al. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med.* 2007;146:244-55.
17. Hundt S, Haug U, Brenner H. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. *Ann Intern Med.* 2009;150:162-9.

- *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*
- *Jämtlands cancer- och omvårdnadsfond har bidragit ekonomiskt till studien.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se