

Information und Gebrauchsanweisung

Haemoccult[®]

Modifizierter Guajak-Test nach Greegor¹

Der Referenztest auf okkultes Blut im Stuhl
für die Vorsorge-Untersuchung²



Allgemeines

Der Haemoccult[®]-Test ist eine schnelle und einfache qualitative Methode zur Erkennung von okkultem Blut im Stuhl als möglichem Hinweis auf eine Erkrankung des Verdauungstraktes einschließlich Darmkrebs. Haemoccult[®] findet eine breite internationale Anwendung und wird dazu empfohlen, von Ärzten zur Früherkennung von Darmkrebs bei asymptomatischen Personen mit dem durchschnittlichen Risiko der Bevölkerung eingesetzt zu werden. Der Nachweis von nicht-sichtbarem Blut im Stuhl ist eine bewährte Methode, um Darmkrebs früher und damit in einem noch heilbaren Stadium zu erkennen oder sogar sein Entstehen durch Entdeckung und Abtragung gutartiger Vorstufen zu verhindern.³ Gemäß der weltweit anerkannten Adenom-Karzinom-Sequenz entwickeln sich über 90 % aller kolorektalen Karzinome aus Adenomen bzw. Dysplasien. Für Haemoccult[®] wurde mit der höchstmöglichen Evidenzstufe (evidence based medicine) bewiesen, dass man durch ein solches Screening die Mortalität an Darmkrebs in der Bevölkerung signifikant senken kann.⁴⁻⁹ Haemoccult[®] wird außerdem als diagnostische Unterstützung bei routinemäßigen körperlichen Untersuchungen eingesetzt, bei stationären Patienten zur Überwachung von Blutungen im Verdauungstrakt sowie für Patienten mit Eisenmangelanämie oder Patienten, die eine Operation hinter sich haben, oder an peptischem Ulkus, Dickdarmgeschwüren oder anderen Beschwerden leiden. Haemoccult[®] ist aber kein spezieller Test auf Dickdarmkrebs oder auf andere bestimmte Krankheiten.

Wirkungsweise

Haemoccult -Testbriefe enthalten mit Guajak-Harz imprägniertes Filterpapier, auf das die Stuhlprobe aufgebracht wird. Als Entwickler für die getrocknete Probe dient eine alkoholische, stabilisierte Wasserstoffperoxidlösung. Ein positiver Test auf nicht-sichtbares Blut im Stuhl wird durch Blaufärbung des Filterpapiers innerhalb 60 Sekunden angezeigt. Die zugrunde liegende chemische Reaktion ist die Oxidation des Guajak-Harzes zu blaugefärbten Oxidationsprodukten, die jedoch nur in Gegenwart einer Peroxidase stattfinden kann. Obwohl Hämoglobin kein solches Enzym ist, hat der Häm-Anteil eine Sauerstoff-übertragende Wirkung und katalysiert die Reaktion. Voraussetzung für einen positiven Test auf Blut im Stuhl ist also die Anwesenheit von aus Erythrozyten freigesetztem Hämoglobin oder Häm.

Testmaterialien

Haemoccult[®] - Beutel mit je 3 Testbriefen, die mit Guajakharz behandeltes Filterpapier (mind. 0,05 mg) enthalten, und 6 Pappspatel

Haemoccult[®] - Entwicklerlösung, eine alkoholische, stabilisierte Wasserstoffperoxidlösung (H₂O₂: 0,45 g)

Haemoccult[®] - Gebrauchsanweisung

Die Haemoccult[®] - Testbriefe dürfen nur mit der Haemoccult[®] - Entwicklerlösung ausgewertet werden!

Testempfindlichkeit

Haemoccult hat eine genau definierte Empfindlichkeit, die sich für das Screening bewährt hat. In mehreren prospektiven, kontrollierten und meist randomisierten Studien in den USA und in Europa mit etwa 350.000 Personen wurde bewiesen, dass mit Haemoccult die Mortalität an kolorektalen Karzinomen in der Bevölkerung bei jährlichem Testangebot um etwa 35 %, bei zweijährlichem Angebot um etwa 20 % gesenkt werden kann.⁴⁻⁹ Die Testempfindlichkeit wurde sorgfältig so eingestellt, dass eine möglichst hohe Entdeckungsrate kanzeröser und präkanzeröser Neoplasien im kolorektalen Bereich erreicht, gleichzeitig aber ein Ansprechen auf sehr kleine, pathologisch unbedeutende Blutbeimengungen des Stuhls vermieden wird.¹⁰⁻¹² Aus diesem Grund führen Blutungen des oberen GI-Trakt nur dann zu einem positiven Ergebnis, wenn nach dem bakteriell-enzymatischen Abbau während der Magen-Darm-Passage noch ausreichende Mengen von Hämoglobin oder Häm in der Stuhlprobe vorhanden sind. Die nachfolgenden Abbauprodukte - Porphyrine bis hin zum Billirubin - katalysieren die Reaktion nicht mehr. Die Sensitivität für das wiederholte Screening mit Haemoccult auf kolorektale Karzinome wurde mit 72 - 78 %, die Spezifität mit 98 % und der positive Vorhersagewert mit 10 - 17 % bestimmt.¹³

Bei der Mehrzahl dieser Studien wurden die Patienten dazu aufgefordert, mindestens 3 Tage vor und dann während der Testtage eine Diät einzuhalten (Verzicht auf rohes, halbgares und rotes Fleisch) und mindestens 7 Tage vor und dann während der Testtage keine Substanzen wie Acetylsalicylsäure

oder andere nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (wie Ibuprofen, Indomethacin, Naproxen) einzunehmen, damit nicht evtl. dadurch verursachte Blutungen zu positiven Ergebnissen führten. Gleichzeitig wurde in den Studien empfohlen, nicht mehr als 250 mg Vitamin C pro Tag aus Früchten oder Arzneimitteln zu sich zu nehmen, da diese Substanz möglicherweise positive Ergebnisse unterdrücken könnte.

Klinische Untersuchungen mit [⁵¹Cr] Chrom angereichertem Eigenblut von Patienten mit kolorektalen Neoplasien haben gezeigt, dass ein täglicher Blutverlust von 2 - 3 ml etwa die untere Grenze für eine pathologische Blutung darstellt.¹¹⁻¹² Bei In-vitro-Untersuchungen mit Stuhlproben gesunder Freiwilliger, denen Blut beigemischt wurde, führte Haemoccult bei einer Konzentration von 0,3 mg Hb/g Stuhl in 50 % zu einem positiven Ergebnis.¹⁴

Diätetische Maßnahmen

Die in den Studien für die Untersuchung auf Blut im Stuhl genannten diätetischen Einschränkungen können im Rahmen von Screeningprogrammen gelockert werden, um bei den Patienten eine hohe Bereitschaft zur Durchführung des Tests zu erreichen.¹⁵⁻¹⁷ Dies kann sich evtl. auf die Positivitätsrate auswirken. Für die breite Anwendung von Haemoccult[®] werden in den verschiedenen Ländern unterschiedlich starke Einschränkungen empfohlen, die restriktivsten gelten in den USA.

In Frankreich bestehen im nationalen Programm zur Früherkennung von Darmkrebs für Hemoccult[®] keine diätetischen Einschränkungen.

Seit 1977 wird der Haemocult[®] -Test routinemäßig im deutschen Krebsfrüherkennungsprogramm eingesetzt. Dabei wurde im Interesse einer hohen Beteiligung von Anfang an auf strenge diätetische Maßnahmen verzichtet, nachdem in Studien gezeigt wurde, dass Normalkost keinen Einfluss auf die Positivitätsrate hatte und auch bei Zugabe von 200 g Tartar kein positives Testergebnis resultierte.¹⁵

Schwartz et al. werteten die Ergebnisse des ersten Screeningjahrs aus¹⁸: Mehr als drei Millionen Personen (2,42 Millionen Frauen und 1,06 Millionen Männer) ab 45 Jahren führten einen 3-tägigen Test auf Blut im Stuhl durch. Die Teilnehmer wurden informiert, dass dabei – abweichend von der bisherigen Praxis – keine strengen diätetischen Maßnahmen erforderlich waren. Es wurde nur empfohlen, 3 Tage vor und während der Testtage eine schlackenreiche Kost zu sich zu nehmen, rohe und halbrohe Fleischprodukte sowie größere Mengen Medikamente mit Vitamin C zu meiden. Mit diesem Hinweis wurden bei den Frauen 1,0 %, bei den Männern 1,5 % der Tests positiv. Die Positivitätsrate blieb also unterhalb von 3 %. Bei 4,7 % der Frauen und 10,7 % der Männer mit positivem Testergebnis wurde ein Karzinom gefunden. Deshalb dürfen in dem deutschen Krebsfrüherkennungsprogramm heute nur solche Tests eingesetzt werden, die ihre „dargestellten Eigenschaften bei normalen Ernährungsbedingungen zeigen“.²

Aufgrund der ausgewogenen Empfindlichkeit von Haemocult[®] genügt es, dem Patienten zu empfehlen, beginnend drei Tage vor der ersten Stuhlprobenentnahme bis zum Testende eine schlackenreiche Kost zu

sich zu nehmen, also ausreichend Gemüse, Salate, Nüsse, Weizenkleie oder Vollkornbrot in die Nahrung einzubeziehen, um das Stuhlvolumen zu erhöhen und die GI-Passage zu beschleunigen. Eine blande Diät könnte vorhandenen Läsionen verschleiern. Auf Blutwurst sollte allerdings verzichtet werden.

Zuviel Vitamin C kann den Nachweis von Blut in der Stuhlprobe verhindern: Dies stellten Jaffe et al. 1975 bei einer Patientin mit bekannter Darmblutung fest, die täglich 2 g Ascorbinsäure einnahm.¹⁹ Nach mehrtägiger Pause wurde der Test positiv, einige Tage nach Wiedereinnahme von täglich 4 x 500 mg Vitamin C erneut negativ.

In zusätzlichen Untersuchungen mit Probanden versuchten die Autoren, diese Beobachtung zu quantifizieren: 4 gesunde Personen mit zunächst negativem Testergebnis nahmen 20 ml autologes Blut zu sich. Daraufhin wurden die Testbriefe am 2. bis 4. Tag stark positiv. Nahmen die Probanden jedoch zusätzlich noch Vitamin C ein – täglich 750 mg bis 1.500 mg in 3-4 gleich hohen Dosen, die erste 1 h nach der Bluteinnahme – so nahm die Intensität der Blaufärbung kontinuierlich ab und wurde oberhalb von täglich 1.500 mg vollständig unterdrückt.²⁰

Ab einer täglichen Einnahme von 750 mg Vitamin C wird dieses offensichtlich nicht immer vollständig resorbiert. Sind noch Restmengen in der Stuhlprobe vorhanden, so können diese ein positives Testergebnis abschwächen oder verhindern, da Ascorbinsäure reduzierend wirkt. Die Abschätzung dieser Untersuchungen führte in den USA dazu, die

tägliche Zufuhr von Vitamin C auf 250 mg pro Tag zu begrenzen, in Europa werden als Obergrenze meist 500 mg Vitamin C pro Tag empfohlen. Diese Menge ist ohne Umstellung der normalen Ernährung leicht einzuhalten, wenn die Patienten drei Tage vor und dann während der Testtage keine Medikamente oder Säfte **mit Zusatz** von Vitamin C einnehmen.

Für Arzneimittel, die Darmblutungen verursachen können (z.B. ASS über 325 mg/die, NSAR, Antikoagulanzen), ist im Einzelfall abzuwägen, ob ihre Einnahme sechs Tage lang bzw. länger ohne Risiko reduziert oder ausgesetzt werden kann.

Handhabung*

1. Der Patient erhält einen Beutel mit Gebrauchsanweisung, 3 Testbriefen und 6 Pappspateln, der durch Abtrennen des Rückgabebeutels an der Perforation geöffnet wird.
2. Zunächst trägt der Patient Namen, Geburtsdatum und Krankenkasse auf dem Rückgabebeutel ein.
3. Der Patient entnimmt an drei aufeinanderfolgenden Tagen, an denen er Stuhlgang hat, je zwei Stuhlproben. Der Stuhl sollte nicht ins Wasser fallen. Bei einem Tiefspül-WC hilft eine Stuhlauffanghilfe oder auch das Abdecken der Wasseroberfläche mit einem zweimal gefalteten Blatt Zeitungspapier. Anschließend sollte 2-3 mal gespült werden, um eine

* Fremdsprachliche Gebrauchsanweisungen für ausländische Patienten werden dem Arzt auf Anfrage zugesandt.

Verstopfung des Abflusses zu vermeiden.

Mit dem ersten Spatel wird je nach Konsistenz des Stuhls eine linsen- bis erbsengroße Probe entnommen und auf dem linken, rot umrandeten Testfeld des Haemoccult-Testbriefs verstrichen. Das Testfeld sollte nicht zu dünn und ganz bzw. fast ganz ausgefüllt werden. Mit dem zweiten Spatel wird von einer anderen Stelle des Stuhls eine weitere Probe entnommen und auf dem rechten Testfeld verteilt. Der Testbrief wird verschlossen, auf der Rückseite mit Namen und Datum der Stuhlprobe versehen und zum Trocknen der Stuhlprobe in den Rückgabebeutel gelegt.

4. In gleicher Weise wird an den nächsten zwei Tagen mit Stuhlgang mit dem zweiten und dritten Haemoccult-Testbrief verfahren.
5. Der Rückgabebeutel wird verschlossen und dem behandelnden Arzt zur Auswertung zurückgegeben. Der Haemoccult - Rückgabebeutel besteht aus mikrobensicherem Papier. Zugeklebt sorgt er für eine hygienische Aufbewahrung bis hin zur Auswertung im Labor.

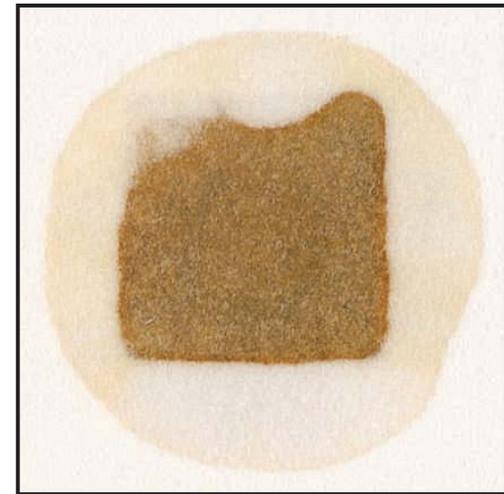
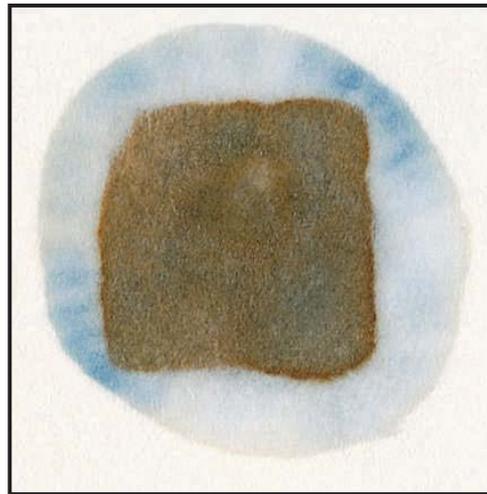
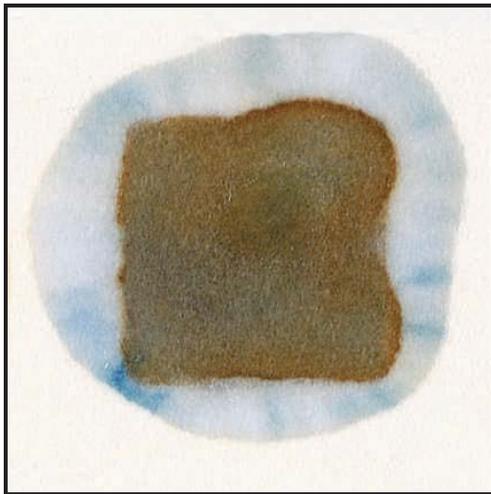
Auswertung

Personen mit Farbblindheit, die Blau nicht erkennen, können den Test nicht auswerten!

Die Auswertung der Haemoccult-Testbriefe soll erst dann erfolgen, wenn die aufgetragenen Stuhlproben bereits getrocknet sind. Wir empfehlen darüber hinaus, mindestens 48 Stunden zu warten, da nachgewiesen wurde, dass dadurch falsch-positive Testergebnisse aufgrund pflanzlicher

Peroxidasen vermieden werden.²¹ Insgesamt stehen 14 Tage für die Auswertung zur Verfügung, ohne dass die Testempfindlichkeit auf Blut im Stuhl spürbar abnimmt.

Für die Auswertung werden die drei Testbriefe eines Patienten auf der Rückseite geöffnet, nebeneinander gelegt, und auf jedes der sechs Testfelder zentral zunächst ein Tropfen Entwicklerlösung gegeben, dann in einem zweiten Durchgang ein zweiter. Wenn damit der äußere Ring der feuchten Fläche noch nicht aus dem Bereich der Stuhlprobe herauswandert, gibt man noch ein oder zwei Tropfen hinzu. Jede, auch eine schwache Blaufärbung im Bereich der Stuhlprobe oder an ihren Rändern bedeutet ein positives Testergebnis und sollte diagnostisch abgeklärt werden. Die Ablesung muss innerhalb von 30 - 60 Sekunden erfolgen, da die Farbe allmählich verblasst.



Beispiele für schwach positive Testergebnisse

Negatives Testergebnis

Wichtige Hinweise

- Auch wenn sich innerhalb der Beobachtungszeit von 60 Sekunden nur eines der sechs Testfelder blau färbt, gilt der Haemocult[®] - Test als positiv, da ja in der betreffenden Stuhlprobe okkultes Blut nachgewiesen wurde. Somit besteht die Notwendigkeit der diagnostischen Abklärung.
- Auf keinen Fall darf ein positiver Haemocult[®] - Test mit der Absicht wiederholt werden, das Ergebnis noch einmal zu überprüfen, da die nachgewiesene Blutung intermittierend sein kann.
- Ein negatives Testergebnis schließt eine kolorektale Läsion nicht aus, da gastrointestinale Blutungen intermittierend sein können, Blut nicht immer gleichmäßig im Stuhl verteilt ist, und Hämoglobin während der Darmpassage abgebaut wird. Bei unklaren Bauchbeschwerden oder anderen Verdachtsmomenten muss deshalb trotz negativem Test die diagnostische Abklärung erfolgen.
- Erkennt man sichtbares Blut am Stuhl (z.B. bei blutenden Hämorrhoiden oder während der Menstruation), so sollen keine Stuhlproben genommen werden.
- Hämorrhoidalblutungen führen aber nur selten zu einem positiven Testergebnis, da in unverletzten Erythrozyten eingeschlossenes Hämoglobin nicht für die Guajak-Reaktion zur Verfügung steht. Finden sich bei einem positiven Testergebnis Hämorrhoiden, so muß der Test nach Behandlung und Abheilung der Hämorrhoiden unbedingt wiederholt

werden, da das positive Testergebnis von einer zusätzlichen Blutungsquelle im Kolon hervorgerufen worden sein kann.

- Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Eisensubstitutionstherapie in üblicher Dosierung nicht zu falsch-positiven Testergebnissen führt.²²
- Arzneimittel können ein positives Testergebnis bewirken, wenn sie zu einer gastrointestinalen Blutung führen.²³⁻²⁴
- Bei Anwendung jodhaltiger Antiseptika im Analbereich ist ein falsch-positives Ergebnis möglich.²⁵
- Das Wiederanfeuchten der Stuhlproben mit Wasser vor Zugabe der Entwicklerlösung (Rehydratation) und das Testen von Magensaftproben mit Haemocult[®] ist nicht zu empfehlen.
- Jeder Patient mit einem positiven Stuhltest sollte eine komplette Untersuchung des Kolons durch Koloskopie erhalten. Ist diese nicht durchführbar, so soll sich der Patient einer flexiblen Sigmoidoskopie mit Doppel-Kontrast-Röntgenuntersuchung unterziehen. (WHO-Empfehlungen)²⁶

Lagerung und Haltbarkeit

Bei sachgerechter Lagerung ist Haemocult[®] bis zu dem auf Packung und Beuteln aufgedrucktem Verfalldatum haltbar. Nicht im Kühl- oder Gefrierschrank lagern. Zu vermeiden sind direktes Sonnenlicht

(UV-Strahlung), erhöhte Temperaturen sowie oxidierende Gase oder Chemikalien (z.B. Jod, Chlor, Brom, Ammoniak oder Ozon).
Haemocult[®]-Testbriefe, deren Reagenzpapier sich vor der Aushändigung an Patienten bereits blau oder blau-grün verfärbt hat, sind unbrauchbar.



Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise

Die Entwicklerlösung ist feuergefährlich. Sie verdunstet leicht und sollte deshalb stets verschlossen aufbewahrt werden. Bei Gebrauch ist darauf zu achten, dass sie nicht mit Augen oder Haut in Berührung kommt. Bei Hautkontakt intensiv mit Wasser spülen, bei Augenkontakt sofort bei geöffnetem Lid mindestens 15 Minuten gründlich mit Wasser spülen und einen Augenarzt aufsuchen.

Bei der Entsorgung von Testbriefen und Entwicklerlösung sind die örtlichen oder internen Vorschriften zu beachten. Gebrauchte Testbriefe gelten als potentiell infektiös.

F



Leichtentzündlich

Literaturverzeichnis

1. Greigor DH, Diagnosis of Large-Bowel Cancer in the Asymptomatic Patient, *JAMA* 1967; 201: 943-945
2. *Bundesanzeiger* 3.12.1986; 224:16310
3. Winawer SJ et al., Colorectal Cancer, in: Cancer Free, The Comprehensive Cancer Prevention Program, 1995; Simon & Schuster, New York, New York: 282-300
4. Mandel JS et al., Reducing Mortality from Colorectal Cancer by Screening for Fecal Occult Blood, *N Engl J Med* 1993; 328:1365-1371
5. Hardcastle JD et al., Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer, *Lancet* 1996; 348: 1472-1477
6. Kronborg O et al., Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test, *Lancet* 1996; 348: 1467-1471
7. Faivre J et al, Reduction in Colorectal Cancer Mortality by Fecal Occult Blood Screening in a French Controlled Study, *Gastroenterology* 2004; 126: 1674-1680
8. Winawer SJ et al., Screening for Colorectal Cancer With Fecal Occult Blood Testing and Sigmoidoscopy, *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(16):1311-1318
9. Winawer SJ et al., Colorectal Cancer Screening and Surveillance: Clinical Guidelines and Rational – Update on New Evidence, *Gastroenterology* 2003; 124: 544-560
10. Young GP et al., Clinical Methods for Early Detection: Basis, Use and Evaluation, in: Young GP et al., Prevention and Early Detection of Colorectal Cancer, 1996, WB Saunders Company Ltd., London, p. 241 – 270
11. Macrae FA et al., Relationship between patterns of bleeding and Hemoccult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas, *Gastroenterology* 1982; 82:891-898.
12. Herzog P et al., Fecal Blood Loss in Patients With Colonic Polyps: A Comparison of Measurements With ⁵¹Chromium-Labeled Erythrocytes and With the Haemoccult Test, *Gastroenterology* 1982;83:957-962
13. Winawer SJ et al., Colorectal Cancer Screening: Clinical Guidelines and Rational, *Gastroenterology* 1997; 112: 594-642
14. Data on file, Product Development department, Beckman Coulter, Inc., Primary Care Diagnostics
15. Feifel G et al., Der Haemoccult-Test ohne diätetische Einschränkung, in: Goertler K, Kolorektale Krebsvorsorge, 1978; Verlag DE Wachholz, Nürnberg: 110-115
16. Thomas WM et al., Role of dietary restriction in Haemoccult® screening for colorectal cancer, *Br J Surg* 1989; 76: 976-978
17. Pignone M et al., Meta-analysis of Dietary Restriction during Fecal Occult Blood Testing. *Eff Clin Pract.* 2001; 4: 150-156

18. Schwartz FW et al., Kolorektale Krebsfrüherkennung mittels Nachweis von okkultem Blut im Stuhl – Erste Ergebnisse, *Dtsch Ärzteblatt* 1979; 18: 1223-1228
19. Jaffe RM et al., False-Negative Stool Occult Blood Tests Caused by Ingestion of Ascorbic Acid (Vitamin C), *Ann Int Med* 1975; 83:824-826
20. Jaffe RM et al., A new occult blood test not subject to false-negative results from reducing substances, *J Lab Clin Med* 1979; 93: 879-886
21. Sinatra MA et al., Interference of Plant Peroxidases with Guaiac-based Fecal Occult Blood Tests Is Avoidable, *Clin Chem* 1999; 45(1):123-
22. Anderson GD et al., An Investigation into the Effects of Oral Iron Supplementation on *in Vivo* Hemoccult Stool Testing, *Am J Gastroenterol* 1990; 85:558-561
23. Greenberg PD et al., Asymptomatic chronic gastrointestinal blood loss in patients taking aspirin or warfarin for cardiovascular disease, *Am J Med* 1996; 100(6): 598-604
24. Johnson PC, Gastrointestinal consequences of treatment with drugs in elderly patients, *J Am Ger Soc* 1982; 30(11):S52
25. Clapp WH, Iodine and occult blood testing. *Consultant*. 208, April 1984
26. Winawer SJ et al., Prevention of colorectal cancer: guidelines based on new data, *Bulletin WHO* 1995; 73(1): 7-10

EC REP

Beckman Coulter Ireland Inc.
Mervue Business Park
Mervue Galway, Ireland
Tel.: +353 91 77 40 68

 Beckman Coulter, Inc.
Brea, CA 92821, U.S.A.
© 2009 Beckman Coulter GmbH 10845.H - Aug. 2009

Ihr Ansprechpartner in Deutschland:
Beckman Coulter GmbH
Europark Fichtenhain B 13
D 47807 Krefeld - Fischeln
Tel.: +49(2151)333-5 Fax: -875

