

Brug af *immunochemical faecal occult blood test* (iFOBT) i almen praksis, til forbedret diagnostik af kolorektalkræft.



Ph.d. protokol

Ph.d. studerende:	Jakob Søgaard Juul Cand. Med. Forskningsenheden for Almen Medicin, Aarhus
Hovedvejleder:	Peter Vedsted, Professor og leder af CaP. Forskningsenheden for almen medicin, Aarhus
Medvejledere:	Berit Andersen Leder af Afdeling for Folkesundhedsundersøgelser Afdeling for folkeundersøgelser, Region Midt Søren Laurberg Professor og overlæge Aarhus Universitetshospital, afd. P Frede Olesen Professor, dr.med. og formand for kræftens bekæmpelse. Forskningsenheden for almen medicin, Aarhus
Samarbejdspartnere:	Læge, Nete Hornung. Klinisk Biokemisk Afdeling, Randers. Læge, professor, Flemming Bro, Forskningsenheden for Almen Praksis, Aarhus Cancer i Praksis, Region Midt



Baggrund

Kræft i tyk- og endetarmen, kolorektalcancer (KRC), er blandt de hyppigste kræftformer i Danmark, med i alt 4463 nye tilfælde i 2012. Incidensen har generelt set været stigende, med ca. 1-1,5 % pr. år siden år 2000 (1). Hvert år dør næsten 2000 patienter af KRC, og er dermed blandt de hyppigste kræftdødsfald i Danmark (2). Den forventede 5-års overlevelse er 75 % for stadie I cancer, ca. 50 % for stadierne II-III og <5 % for stadie IV. Ifølge Dansk Colorektal Cancer Gruppe (DCCG), blev omtrent 50 % af nye KRC-tilfælde i 2011 opdaget i stadie III-IV og kun ca. 12 % i stadie I (3). Det fremgår altså, at KRC primært opdages i sene stadier, hvilket forringer patientens prognose. Der er således potentielt en del at hente ved tidligere diagnostik og her er den primære diagnostik i almen praksis særdeles central.

Perioden fra patienten registrerer første symptom til behandling iværksættes, inddeles traditionelt i tre overordnede intervaller; patientintervallet (fra første symptom til første lægekontakt), lægeintervallet (fra første henvendelse ved lægen til henvisning) og systemintervallet (fra henvisning til igangsætning af behandling). I bestræbelsen på at opnå tidligere cancerstadium ved behandling, er det væsentligt at disse intervaller minimeres mest muligt. Sundhedsvæsenet gør primært en forskel ved optimal diagnostisk udredning.

En metode til tidlig diagnostik er indførelse af screening for KRC, for personer mellem 50-74 år. Denne strategi afkorter både patient- og lægeintervallet. Til screening benyttes Immunochemical faecal occult blood test (iFOBT), som detekterer blod i fæces. Er testen positiv tilbydes koloskopi til afklaring. Det forventes, at 25 % flere KRC opdages i stadie I, hvilket støttes af studier fra udlandet (4-6). Alligevel estimeres det, at ca. 75 % af nyopståede KRC stadig vil skulle diagnosticeres via almen praksis (7). Screening er således kun en mindre del af løsningen.

For patienter med symptomer eller kliniske fund, er det almen praksis opgave at holde lægeintervallet på et minimum. Det vanskeliggøres af flere faktorer. Kardinalsymptomer på KRC inkluderer; rektalblødning, ændret/vekslende afføringsmønster, anæmi, mavesmerter og utilsigtet vægttab. De indgår i dag som alarmsymptomer i kræftpakken for KRC (8). I flere studier er det vist at have en lav positiv prædiktiv værdi (PPV) på omkring 3-8% i almen praksis, dermed skal 10-20 patienter henvises med et alarmsymptom, for at identificere én med kræft (9,10). Det skal dog erindres at denne PPV er ca. 100 gange højere end den grundlæggende risiko for KRC i screeningsgruppen. På trods af lav PPV, har en del patienter med uforklaret anæmi KRC og er et hyppigt overset symptom (11,12). Selvom alarmsymptomerne er bredt anerkendt, vil omkring 50 % af KRC-patienter primært præsentere sig med ukarakteristiske symptomer (13). Til dato er den eneste test i almen praksis, som vil kunne hjælpe den praktiserende læge i udredningen af disse patienter, en iFOBT. Testen er i dag kun tilgængelig i kræftpakken for okkultcancer, hvilket betyder at den stadig ikke bruges på den store gruppe patienter, der henvender sig med tidlige symptomer og tegn der kan skyldes en underliggende KRC, dog uden at være de ovenfor nævnte alarmsymptomer og hvor lægen ikke anser tilstanden alvorlig nok til at udrede patienten i en okkultcancer pakke.

Til reduktion af systemintervallet indførte man i 2008 Kræftpakken for KRC. Dette giver den praktiserende læge mulighed for at henvise patienter >40 år med alarmsymptomer. Det har nedsat intervallet for patienter med alarmsymptomer, men synes til gengæld ikke at være tilfældet for de ca. 60 % som ikke kommer i kræftpakken.

Samlet set er der behov for at få undersøgt om iFOBT har en plads i primær diagnostik af KRC i almen praksis. Dette vil kunne identificere nogle af de KRC som ikke umiddelbart kan henvises til Kræftpakke.



Nye data fra vores forskningsgruppe viser, at patienter med KRC søger læge hyppigere end baggrundsbeholdningen i perioden op til diagnosen stilles. Screeningsprogrammet for KRC giver en unik mulighed for at undersøge om personer der har en positiv iFOBT i screeningsprogrammet har været oftere hos egen læge end de med en negativ iFOBT. Det kan indikere om man vil kunne diagnosticere KRC tidligere ved at have iFOBT tilgængelig i almen praksis.

iFOBT detekterer humant globin i fæces og er indikativ for nedre gastrointestinal blødning. Den er vist at være den ældre fæcesprøve guaiac-FOBT (gFOBT) overlegen på flere punkter (14-17). Sensitivitet og specificitet for iFOBT, er i et stort metastudie på asymptomatiske patienter vist at være hhv. 86% og 96%, mens PPV i flere studier vurderes at være 8-10% og dermed som minimum på niveau med alarmsymptomer for KRC(14,18-20). En fordel ved iFOBT er at cut off for blod i fæces kan justeres, men med dette ændres også testens performance, således at en reduktion vil medføre øget sensitivitet, men lavere specificitet og PPV. I Danmark bruges OC-sensor DIANA til analyse af iFOBT. Der kan analyseres indenfor 50-1050 µg/l og testen forbliver stabil i ca. 3 dage ved stuetemperatur og 7 dage ved 3-8 grader Celsius.

Forskning tyder på, at afføringsprøve for blod har tilfredsstillende sensitivitet i almen praksis, størstedelen af disse studier er dog udført med gFOBT (21-24). Ved brug af testen skal man være opmærksom på risiko for falsk negativt resultat og heraf følgende risiko for forlænget diagnostisk interval (23,25,26). Der er generelt set mangel på studier undersøgende iFOBT i almen praksis på symptomatiske patienter.

Sammen med studier om iFOBT i almen praksis, vil der ligge en stor samfundsmæssig gevinst i at undersøge sandsynligheden for at have KRC, hvis analyseværdien af iFOBT er under den lavest mulige grænseværdi på 50 µg/l (negativ prædiktiv værdi (NPV)). Et studie har vist en NPV omkring 99.8% for asymptomatiske patienter ved cut off 100 µg/l (14). Viser NPV sig at være tilsvarende lav for symptomatiske patienter i kræftpakken for KRC, vil man potentielt kunne spare betydelige mængder koloskopier om året ved, på et oplyst grundlag, bedre at kunne give en realistisk vurdering af den enkelte patients risiko og dermed spare personer, for hvem koloskopi skønnes at være et betydeligt og omfattende indgreb, at gennemføre undersøgelsen.

Det vil derfor være naturligt at teste implementering af iFOBT i almen praksis, hvor den anvendes efter specifikke guidelines, understøttet af en efteruddannelse af lægerne, samt at undersøge risikoen for KRC ved afføringsprøve for blod under cut off 50 µg/l.

Hypoteser og formål

1. Hypotese: *Aktivitet i almen praksis (konsultationshyppighed og udskrivning af hæmoridemidler), er i perioden op til invitationen til deltagelse i screeningsprogrammet for KRC, højere for personer som vælger at deltage i screeningsprogrammet for KRC, har positiv iFOBT og patienter som diagnosticeres med KRC ved screening, i forhold til de, som ikke deltager i screeningsprogrammet, har negativ iFOBT og patienter som ikke diagnosticeres med KRC ved screening.*

1. Formål: At undersøge og sammenligne inviterede, samt deltagende personers forbrug af almen praksis i 36 måneder op til invitation til screening for KRC, mht. antal konsultationer og ordineret hæmoridemidler. Specifikt undersøges om patienter med positiv iFOBT og evt. KRC, har et højere forbrug af almen praksis end øvrige grupper.

2. Hypotese: *Struktureret indførelse af iFOBT i almen praksis ved symptomer som kan skyldes KRC, men ikke er oplagte alarmsymptomer, vil kunne benyttes tilfredsstillende af praktiserende læger i tidligere diagnostik af KRC i almen praksis.*

2. Formål: Dette studie har 2 delformål: 1) At udvikle en vejledning for brugen af iFOBT i almen praksis. 2) At vurdere implementering af iFOBT og vejledning i almen praksis.



3. Hypotese: For patienter som henvises i kræftpakken for kolorektalcancer vil sandsynligheden for at have kolorektalcancer nærme sig 0 når iFOBT værdi er under 50 µg/l.

3. Formål: At undersøge sandsynligheden for at en patient har KRC, når kravene for henvisning i kræftpakken for kolorektalcancer er opfyldt, men iFOBT værdi er under den lavest mulige grænseværdi på 50 µg/l.

Materiale og metoder

Projektet inddeles i tre studier; studie 1-3. Studie 2 inddeles i yderligere 2 delstudier; studie 2a-b.

Studie 1)

Design: Retrospektivt kohortestudie med brug af registerdata.

Population: Studiebaser defineres som alle mænd og kvinder i Danmark mellem 50 og 74 år, der inviteres til at deltage i screening for KRC i perioden marts 2014 til marts 2015 og som er i live mindst en måned efter datoen for planlagt iFOBT test. I denne periode inviteres ca. 400.000 individer.

Outcomes: Antal konsultationer i almen praksis og udskrivning af lægemidler rettet mod hæmorider. Herudover førstekonsultationer hos praktiserende organkirurg og henvisninger til organkirurgisk ambulatorium.

Data: Studiebaser identificeres fra den nationale database over indbudte til KRC-screening, fra denne indsamles ligeledes data om iFOBT test og resultat af koloskopi, inklusive stadie og lokalisation af evt. tumor. I Sygesikringsregisteret indsamles data om konsultationshyppighed og aktiviteter i almen praksis. Oplysninger om henvisninger hentes via Henvisningshotellet og medicinordinationer i Medicinregistret.

Analyse: Patienter inviteret til screeningsprogrammet inddeles i kohorter bestående af deltagere og ikke-deltagere. Deltagere inddeles videre i positiv og negativ iFOBT, foretaget og ikke foretaget koloskopi og i diagnosticeret eller afkræftet KRC. Patienter med diagnosticeret KRC stratificeres efter tumors stadie og lokalisation. Patienter som i screeningen har positiv iFOBT, men hvor KRC ikke findes, inddeles efter om der ved koloskopien findes polypper, eller er normal undersøgelse. Personernes brug af sundhedsydelse sammenlignes mellem disse grupper med multivariate analyser (logistiske, Poisson). Der udføres desuden analyse af brugen af sundhedsydelse i forhold til den specifikke værdi af iFOBT testen. Der undersøges i 36 måneder op til screeningen, for at beskrive patientens sundhedsadfærd og data om udredningsaktivitet. Der justeres for confounding i form af socioøkonomisk position, alder, køn og komorbiditet. Patienter med tidligere KRC, eller som går i regelmæssig kontrol med koloskopi pga. tarmsygdom ekskluderes fra studiet.

Studie 2)

Dette studie indeholder fremstilling af en vejledning for brug af iFOBT i almen praksis (studie 2a) og undersøgelse af implementeringen af iFOBT i almen praksis (studie 2b).

Studie 2a)

Studiet udføres som et litteraturstudie kombineret med et feasibility-studie, hvor nuværende evidens og viden om iFOBT og dennes brug i almen praksis, bruges til at fremstille en vejledning til brug af iFOBT i almen praksis, på patienter med symptomer og fund, som kan skyldes KRC, men uden at være klare alarmsymptomer. Patienter inkluderet i vejledningen udgøres af mænd og kvinder ≥ 30 år. Evidens hentes primært fra original, samt review-artikler fra diverse kliniske databaser. Der fokuseres primært på indikationer og kontraindikationer for iFOBT test, samt aktioner på prøveresultat. En færdig vejledning afprøves i en gruppe af praksis med hensyn til gennemførlighed. Derved justeres guideline til maksimal implementering. Patienter der opfylder kravene til henvisning i kræftpakken for KRC skal stadig henvises i denne uden forudgående iFOBT.

Der er ikke tidligere foretaget studier på optimal cut off værdi for iFOBT ved brug på symptomatiske patienter i almen praksis, til dato er optimal cut off primært undersøgt i relation til screening for KRC (27-31). I det



danske screeningsprogram for KRC er vedtaget en cut off på 100 µg/l, hvilket svarer til internationale anbefalinger. Vores studie undersøger symptomatiske patienter og potentielt kan en mindre mængde blod i fæces i denne patientgruppe være indikator for sygdom, end for asymptomatiske personer/baggrundsbefolkningen. Cut off værdier for iFOBT vil i vores studie være afgørende for anbefalet aktion til den praktiserende læge. For at tilgodese cut off værdier som normalvis bliver anset for at være negativ og undersøge optimal cut off værdi for symptomatiske patienter, vælges følgende cut off i vores studie; ≥ 50 µg/l (positiv) og < 50 µg/l (negativ), for hvilke guideline tager udgangspunkt.

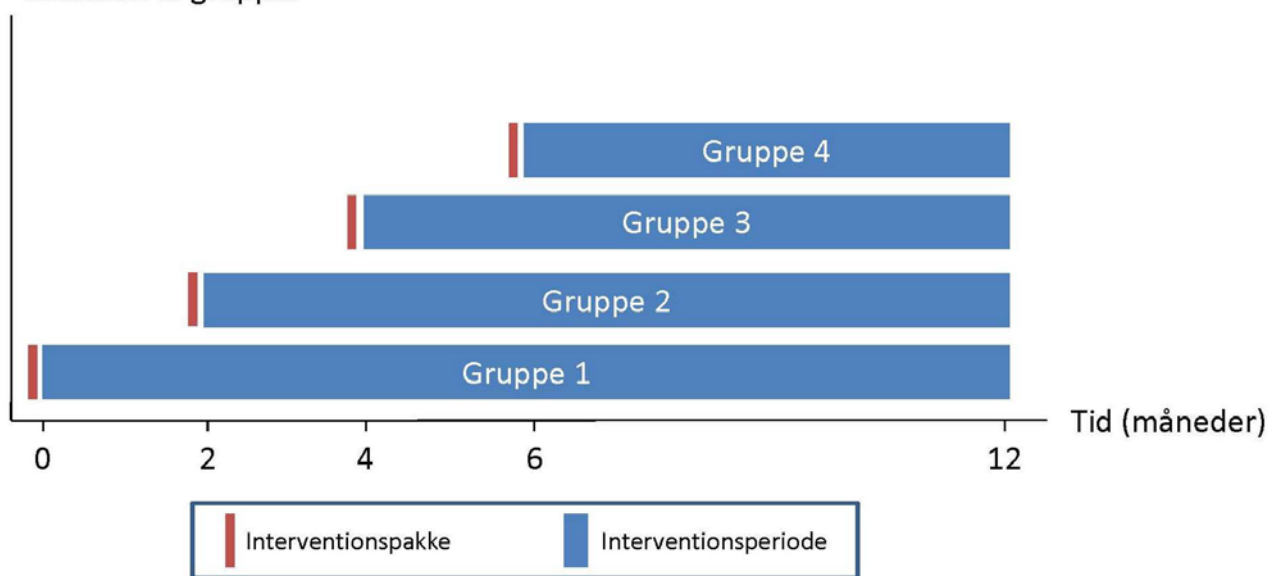
Studie 2b)

Design: Randomiseret implementeringsstudie.

Population: Praktiserende læger i Region Midt.

Udførelse: Studiet starter 1. september 2015 og varer et år til den 30. august 2016. Alle praktiserende læger i Region Midt vil under studieperioden blive givet mulighed for at benytte iFOBT og vejledning. Forud for studiestart vil praktiserende læger blive randomiseret i 4 grupper. Randomiseringen sker på lægelaugsniveau. Århus lægelaug vil på grund af dets størrelse blive randomiseret i én gruppe, mens de resterende 17 lægelaug vil blive fordelt i de sidste tre grupper. Implementeringen af iFOBT og guideline vil ske stepvist med 2 måneders mellemrum (figur 1). Alle grupper er således inkluderet efter seks måneder.

Inklusion af grupper



Figur 1. Oversigt over inklusion af grupperne i studie 2b.

I måneden op til inklusion af gruppen, vil de praktiserende læger i gruppen modtage en interventionspakke indeholdende undervisning i den nyeste viden om symptomer og diagnostik af KRC i almen praksis, samt instruktion i brug af iFOBT og vejledning under studieperioden (tabel 1). Undervisningen vil blive afholdt på planlagte lægelaugsmøder. Dette organiseres i samarbejde med Cancer i Praksis.

	<i>Interventionspakke</i>	<i>Inklusion</i>
<i>Gruppe 1</i>	<i>August 2015</i>	<i>1 September 2015</i>
<i>Gruppe 2</i>	<i>Oktober 2015</i>	<i>1 November 2015</i>
<i>Gruppe 3</i>	<i>December 2015</i>	<i>1 Januar 2016</i>
<i>Gruppe 4</i>	<i>Februar 2016</i>	<i>1 Marts 2016</i>

Tabel 1. Tidsplan for implementeringen i studie 2b.



Praktiserende læger som ikke deltager i undervisningen vil blive tilbudt en ny undervisningsseance. Der vil før studiestart blive sendt en meddelelse rundt til de praktiserende læger med information om studiet. Efter implementering af interventionspakken vil webreq åbnes op for rekvisition af iFOBT. Der udarbejdes test-kits indeholdende iFOBT, instruktion i korrekt prøvetagning og frankeret kuvert til Klinisk Biokemisk afdeling i Randers. Der udarbejdes endvidere infrastruktur så almene praksis kan anskaffe nye tests. Rekvisition af iFOBT sker via webreq. Til webreq-modulet er tilknyttet indikationsboks som skal udfyldes ved rekvisitionen. Patienten sender testen til analyse på Klinisk Biokemisk Afdeling i Randers. Testresultatet returneres elektronisk til LABKA.

Outcomes: 1) Indikation for iFOBT, 2) Hyppighed af brugen af iFOBT, 3) Aktioner på prøveresultat. Endvidere indsamles oplysninger om: Koloskopifund ved positiv iFOBT, andelen af KRC fundet via kræftpakken for KRC, antal koloskopier og stadiefordelingen af KRC.

Data: Oplysninger om indikationen og resultatet af iFOBT hentes via webreq og LABKA. Henvisninger fås via Henvisningshotellet. Fra Landspatientregisteret og Dansk ColoRectalCancer Database indsamles data om hospitalsaktivitet og kræftdiagnoser.

Styrkeberegning: Vi estimerer at hver praktiserende læge skal foretage 2 iFOBT ugentligt. Ca. 10 % af tests vil være positive og af disse, ca. 10 % have KRC. Én praktiserende læge kan i gennemsnit forventes at finde ét tilfælde af KRC årligt ved brug af iFOBT. For med en power på 80 % og alfa på 0.05 at vise en reduktion af stadie IV cancer fra 25 % til 15 % skal bruges 540 KRC. Der er årligt ca. 800 KRC i Region Midt.

Analyse: Der laves en samlet vurdering af implementeringen ved ovenstående outcomes. Effekt af interventionspakken analyseres ved sammenligning mellem grupperne. Oplysninger om diagnostikken af KRC ved indførelse af iFOBT og vejledning, benyttes til at undersøge evt. sideeffekter af programmet og sikre optimal planlægning af klinisk trial af programmet hvis relevant.

Studie 3)

Design: Klinisk studie af test-performance.

Population: Patienter i Region Midt henvist i kræftpakken for kolorektalcancer.

Udførsel: I forbindelse med at patienter indkaldes til koloskopi i kræftpakken for KRC sendes disse en instruktion om udrensning inden undersøgelse. I et forsøg sendes tilmed et iFOBT prøvekit med og patienterne bedes fortage denne umiddelbart inden udrensning. Resultatet af iFOBT lagres i vanlig database (LABKA) og trækkes herfra til analyse. Uanset iFOBT resultat følger patienten det vanlige kræftpakkeforløb. Koloskopører er blindede for resultat af iFOBT og analysepersonale af iFOBT er blindede for resultat af koloskopi. Patienter hvor koloskopi ikke gennemføres sufficient ekskluderes.

Studiet udføres i henhold til guidelines udviklet af STARD komiteen, til kvalitetssikring af test-performance (32). *Index test* vil i vores studie være iFOBT-test og *reference standart* koloskopi.

Outcomes: 1) iFOBT værdi, 2) Resultat af Koloskopi.

Data: Via LABKA hentes data om resultat af iFOBT. Fra Landspatientregisteret og Dansk Colorektal Cancer Database hentes information om gennemført koloskopi og resultatet.

Styrkeberegning: For med et "one-sided" konfidensinterval på (0.99;1) at vise, at iFOBT værdi $<50\mu\text{g/L}$ er indikativ for ingen KRC, skal bruges ca. 500 patienter med negativ test og koloskopi. For at tage højde for forekomst af positive tests og koloskopier, estimerer vi at skulle bruge ca. 800 tests.

Analyse: Analyserne ser på iFOBTs evne til som test at prædikere om patienten har KRC. Herunder er det af særlig interesse at se på om en iFOBT værdi under $50\mu\text{g/L}$ er indikativ for at der ikke er tale om KRC. Resultat af iFOBT sammenholdes med koloskopieresultat. Der laves analyser af sensitivitet, specificitet, AUC og NPV til forskellige cut off værdier. Hvor relevant justeres der for alder, køn, komorbiditet og socioøkonomisk status.



Aftaler og projektgennemførelse

Der laves aftale om at få adgang til database over indbudte til KRC-screening og resultaterne. Der laves aftale med Nete Hornung overlæge, Klinisk Biokemisk afd. Randers om analyse af iFOBT. Der laves aftale med Region Midt om brug og finansiering af iFOBT. Forskningsenheden for Almen praksis huser projektet og Jakob Søgaard Juul tilbydes en kontorplads og indgår i forskningsmiljøet. Der tilknyttes statistiker og datamanager.

Etiske aspekter og godkendelser

Videnskabsetisk komitesystem (VEK) har angivet at projektet ikke falder ind under bestemmelserne for tilmeldelse. Der er indhentet tilladelse fra Datatilsynet. Studiet anmeldes inden start til clinicaltrials.gov og der publiceres protokolartikel. Studiet søges anbefalet af DSAMs og PLOs Udvalg for Multipraksisundersøgelser. Der ansøges om honorering for lægernes deltagelse og godkendelse af kursusaktivitet.

Forskningsplan

1. år: Forberedelse og opsætning af randomiseret studie. Indhentning af tilladelser og anbefalinger
2. år: Gennemførelse af studie 2 og 3, dataindhentning til studie 1. Start dataanalyse.
3. år: Analyse og sammenskrivning af afhandling.

Ansøger står selv for opsætning og udførelse af projektet i et tæt samarbejde med projektgruppen og en række samarbejdspartnere med erfaring inden for implementering af interventioner i almen praksis. Der er planlagt protokolartikel, en artikel over hhv. resultaterne af studie 1, 2 og 3, samt ph.d. afhandling.

Perspektiver

Dette studie vil bidrage med ny viden til at optimere udredningen af patienter med KRC generelt og i særdeleshed for de patienter, der på nuværende tidspunkt ikke bliver screenet eller kan henvises til kræftpakke. Der er et stort behov for at afprøve rationelle strategier til at diagnosticere KRC i et tidligere stadie. Dette studie vil nationalt og internationalt have stor betydning for hvordan udredning tilrettelægges i et samlet sundhedsvæsen.



Referencer

- (1) Statens Serum Institut. Cancerregisteret 2012. 2013:1-51, Statens Serum Institut, København.
- (2) Statens Serum Institut. Dødsårsagsregisteret 2012. 2013:1-43, Statens Serum Institut, København.
- (3) Danish Colorectal CG. Landsdækkende database for kræft i tyktarm og endetarm. Årsrapport 2010. 2011:1-103.
- (4) Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed. Screening for tarmkræft i Vejle og Københavns Amter. Tværgående evaluering af pilotprojekt. 2005.
- (5) Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010 May 8;375(9726):1624-1633.
- (6) Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008 Jun;103(6):1541-1549.
- (7) Juul JS, Vedsted P. Colorectal cancer symptoms and their value in general practice.]. *Ugeskr Læger* 2012 03/12;174(11):710-713.
- (8) Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for tyk- og endetarmskræft. 2009 sep. 28.
- (9) Hamilton W. The CAPER studies: five case-control studies aimed at identifying and quantifying the risk of cancer in symptomatic primary care patients. *Br J Cancer* 2009 12/03;101 Suppl 2:S80-6.:S80-S86.
- (10) Astin M, Griffin T, Neal RD, Rose P, Hamilton W. The diagnostic value of symptoms for colorectal cancer in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2011 05;61(586):231-243.
- (11) Singh H, Daci K, Petersen LA, Collins C, Petersen NJ, Shethia A, et al. Missed opportunities to initiate endoscopic evaluation for colorectal cancer diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2009 Oct;104(10):2543-2554.
- (12) Damery S, Ryan R, Wilson S, Ismail T, Hobbs R, Improving Colorectal Outcomes Group. Iron deficiency anaemia and delayed diagnosis of colorectal cancer: a retrospective cohort study. *Colorectal Dis* 2011 Apr;13(4):e53-60.
- (13) Nielsen TN, Hansen RP, Vedsted P. Præsentation af symptomer i almen praksis hos patienter med cancer Symptom presentation in cancer patients in general practice]. *Ugeskr Læger* 2010;172(41):2827-2831.
- (14) Brenner H, Tao S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *Eur J Cancer* 2013 Sep;49(14):3049-3054.
- (15) Young GP, Cole S. New stool screening tests for colorectal cancer. *Digestion* 2007;76(1):26-33.



- (16) Duffy MJ, van Rossum LG, van Turenhout ST, Malminiemi O, Sturgeon C, Lamerz R, et al. Use of faecal markers in screening for colorectal neoplasia: a European group on tumor markers position paper. *Int J Cancer* 2011 Jan 1;128(1):3-11.
- (17) van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008 Jul;135(1):82-90.
- (18) Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, Rubeca T, Turco P, Sani C, et al. Screening for colorectal cancer by faecal occult blood test: comparison of immunochemical tests. *J Med Screen* 2000;7(1):35-37.
- (19) Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014 Feb 4;160(3):171-1484.
- (20) Launoy GD, Bertrand HJ, Berchi C, Talbourdet VY, Guizard AV, Bouvier VM, et al. 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 Jun 20;115(3):493-496.
- (21) Kok L, Elias SG, Witteman BJ, Goedhard JG, Muris JW, Moons KG, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care fecal calprotectin and immunochemical occult blood tests for diagnosis of organic bowel disease in primary care: the Cost-Effectiveness of a Decision Rule for Abdominal Complaints in Primary Care (CEDAR) study. *Clin Chem* 2012 Jun;58(6):989-998.
- (22) Kaul A, Shah A, Magill FH, Hawkins SA, Skaife P. Immunological faecal occult blood testing: a discriminatory test to identify colorectal cancer in symptomatic patients. *Int J Surg* 2013;11(4):329-331.
- (23) Hogberg C, Karling P, Rutegard J, Lilja M, Ljung T. Immunochemical faecal occult blood tests in primary care and the risk of delay in the diagnosis of colorectal cancer. *Scand J Prim Health Care* 2013 Dec;31(4):209-214.
- (24) Jellema P, van dW, Bruinvels DJ, Mallen CD, van Weyenberg SJ, Mulder CJ, et al. Value of symptoms and additional diagnostic tests for colorectal cancer in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010 03/31;340:c1269. doi: 10.1136/bmj.c1269.:c1269.
- (25) Friedman A, Chan A, Chin LC, Deen A, Hammerschlag G, Lee M, et al. Use and abuse of faecal occult blood tests in an acute hospital inpatient setting. *Intern Med J* 2010 Feb;40(2):107-111.
- (26) Gillberg A, Ericsson E, Granstrom F, Olsson LI. A population-based audit of the clinical use of faecal occult blood testing in primary care for colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2012 Sep;14(9):e539-46.
- (27) Chen LS, Liao CS, Chang SH, Lai HC, Chen TH. Cost-effectiveness analysis for determining optimal cut-off of immunochemical faecal occult blood test for population-based colorectal cancer screening (KCIS 16). *J Med Screen* 2007;14(4):191-199.
- (28) Grazzini G, Visioli CB, Zorzi M, Ciatto S, Banovich F, Bonanomi AG, et al. Immunochemical faecal occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening? *Br J Cancer* 2009 Jan 27;100(2):259-265.



(29) Hol L, Wilschut JA, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van der Valk H, Reijerink JC, et al. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Br J Cancer* 2009 Apr 7;100(7):1103-1110.

(30) Nakama H, Zhang B, Zhang X. Evaluation of the optimum cut-off point in immunochemical occult blood testing in screening for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2001 Feb;37(3):398-401.

(31) van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, Jansen JB, et al. Cutoff value determines the performance of a semi-quantitative immunochemical faecal occult blood test in a colorectal cancer screening programme. *Br J Cancer* 2009 Oct 20;101(8):1274-1281.

(32) Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*. *Clin Chem* 2003 Jan;49(1):1-6.