

Aarhus, d. 11. juli 2019

Til Kvalitets- og Efteruddannelsesudvalget (KEU) i Region Midtjylland

Vi ansøger hermed KEU i Region Midtjylland om finansiering til projektet "Test for usynlig blødning hos patienter henvist til koloskopi i pakkeforløb for tyk- og endetarmskræft".

Patienter med alarmsymptomer på tyk- eller endetarmskræft henvises efter gældende retningslinjer til kikkertundersøgelse (koloskopi) i kræftpakkeforløb. Det er dog et mindretal af disse patienter, som viser sig at have kræft. Med en immunologisk test (faecal immunochemical test, FIT) kan det måles, om patienten har usynligt blod i afføringen som tegn på kræft eller anden alvorlig tarmsygdom.

Formålet med vores projekt er at undersøge, om FIT kan bidrage til forbedret diagnostik af patienter med alarmsymptomer. Til det formål har vi siden marts 2018 indsamlet afføringsprøver fra patienter, som kommer til koloskopi i kræftpakkeforløb på Hospitalsenheden Horsens. Vi har på nuværende tidspunkt fået 940 prøver, og skal indsamle 1400 prøver for at få valide resultater af vores analyser.

Vores projekt viser indtil videre, at ca. 20% af patienterne i kræftpakke havde en positiv FIT, og ca. 80% havde negativ FIT, og ingen tyk- eller endetarmskræft. Disse resultater ser ud til at bekræfte internationale studier som har vist, at 75-80% af koloskopier i denne patientgruppe kan undlades.

Projektet har tidligere modtaget støtte fra KEU til porto og honorar til de praktiserende læger for at udfylde et kort spørgeskema om patientens symptomer. Vi ansøger hermed om yderligere 62.866 kr. til porto og honorering.

Projektet er delvist finansieret via Region Midtjyllands udmøntning af Kræftplan IV midler og via Kræftens Bekæmpelse. Projektet er anbefalet af Multipraksisudvalget under Dansk Selskab for Almen Medicin.

Ansøgningskema, projektbeskrivelse, lægmandsresume, budget og specificering af de budgetposter, som søges finansieret af KEU er fremsendt med dette brev. Hvis der ønskes yderligere oplysninger, kan undertegnede kontaktes.

Med venlig hilsen – på projektgruppens vegne,

Cathrine Wildenschild Nielsen, postdoc
Mail: cwni@ph.au.dk

Center for Forskning i
Cancerdiagnostik i Praksis
CaP
Forskningsenheden for
Almen Praksis
Bartholins Allé 2
8000 Aarhus C

Tlf.: 8716 8059
CVR: 1451 6093
EAN: 5798 0000 16484
Mail: cap@ph.au.dk
Web: cap.au.dk



Kræftens Bekæmpelse

FÆLLES ANSØGNINGSSKEMA TIL KVALITETS- OG UDVIKLINGSMIDLERNE UNDER KEU

REGION: Midtjylland	DATO: 10-07-2019	LØBENR.: (udfyldes af regionen)

STAMOPLYSNINGER
<p>ANSØGERS NAVN, MAIL, TLF mm. Cathrine Wildenschild Nielsen, projektleder Center for Forskning i Cancerdiagnostik i Praksis (CaP) Forskningsenheden for Almen Praksis, Institut for Folkesundhed Aarhus Universitet Bartholins Allé 2, 8000 Aarhus C Mail: cwni@ph.au.dk Telefon: 8716 7321</p>
<p>PROJEKTANSVARLIG: Peter Vedsted, professor, forskningsleder Center for Forskning i Cancerdiagnostik i Praksis (CaP) Forskningsenheden for Almen Praksis, Institut for Folkesundhed Aarhus Universitet Bartholins Allé 2, 8000 Aarhus C Mail: p.vedsted@ph.au.dk Telefon: 8716 8059</p>
<p>ØVRIGE DELTAGERE (samarbejdspartnere eller tilknytning til forskningsinst. el.lign):</p> <p>Jakob Søgaard Juul, læge, Forskningsenheden for Almen Praksis Martin Valand Eivindson, overlæge, Hospitalsenheden Horsens Thomas Møller Jensen, læge, klinikchef, Hospitalsenheden Horsens Nete Hornung, ledende overlæge, Klinisk Biokemisk Afdeling, Hospitalsenheden Vest</p>

PROJEKTBEKRIVELSE
<p>PROJEKTETS TITEL: Test for usynlig blødning hos patienter henvist til koloskopi i pakkeforløb for tyk- og endetarmskræft.</p>
<p>PROJEKTETS (ANSØGNINGENS) EMNE: Diagnostik af tyk- og endetarmskræft i almen praksis.</p>
<p>OPDATERING VEDR. TIDLIGERE AFHOLDT PROJEKT (sæt x):</p>

NYOPRETTET PROJEKT (sæt x): X

FORMÅL: Formålet med dette projekt er at undersøge den diagnostiske værdi af FIT hos patienter med alarmsymptomer på tyk- og endetarmskræft, med henblik på at få indsigt i, om FIT kan bidrage til egen læges visitation til kræftpakke (koloskopi) for tyk- og endetarmskræft.

PROJEKTBEKRIVELSE (kort resumé) – selve projektbeskrivelsen vedlægges som bilag, der kan linkes til.

Baggrund: Tyk- og endetarmskræft er blandt de hyppigste kræftformer i Danmark og har en høj dødelighed. Ved symptomer, som giver mistanke om tyk- og endetarmskræft (alarmsymptomer), henvises patienten til udredning med koloskopi i et kræftpakkeforløb. Andelen af patienter med alarmsymptomer, som viser sig at have kræft, er dog under 10% og behovet for koloskopier er stærkt stigende.

Med en FIT (*faecal immunochemical test*) kan det måles, om patienten har usynligt blod i afføringen, hvilket kan være et tegn på kræft eller forstadier hertil. Testen anvendes allerede i screeningsprogrammet for tyk- og endetarmskræft, og et unikt studie fra Region Midtjylland har vist, at FIT også med fordel ser ud til at kunne anvendes i almen praksis.

Enkelte studier fra udlandet har vist, at FIT har en tilfredsstillende diagnostisk værdi hos patienter med symptomer, dvs. evne til at skelne mellem syge og ikke-syge. Dog er den eksisterende viden præget af at stamme fra forskellige patientgrupper og at have anvendt forskellige definitioner på et positivt testsvar. Der mangler fortsat viden om, hvorvidt brug af FIT kan bidrage til målrettet diagnostik hos patienter med alarmsymptomer, når de henvises til kræftpakke.

Formål: Formålet er at undersøge den diagnostiske værdi af FIT blandt patienter med alarmsymptomer på tyk- og endetarmskræft, når de henvises til kræftpakke.

Materiale og metode: Patienter, som er indkaldt til koloskopi i kræftpakkeforløb på Hospitalsenhed Horsens, vil blive inviteret til at lave en afføringsprøve. Prøven sendes til Regionshospitalet Randers, hvor den analyseres for indhold af blod, og resultatet registreres i det elektroniske laboratoriesystem. Alle patienter får herefter lavet koloskopi, og resultatet registreres. Med resultatet af koloskopi som reference, vil vi beregne sensitivitet, specificitet, negativ og positiv prædiktiv værdi af FIT som mål for testens evne til at skelne mellem patienter med og uden kræft.

Perspektiver: Vores projekt vil vise, om brug af FIT kan medvirke til at forbedre det diagnostiske forløb for patienter, som mistænkes for at have tyk- og endetarmskræft. Herunder vil projektet bidrage med indsigt i, om et negativt testsvar (fravær af blod i afføringen) er et validt mål for, at patienten ikke behøver henvisning til kræftpakke. Viser det sig, at det er meget usandsynligt, at symptomatiske patienter med negativt testsvar har tyk- og endetarmskræft, kan henvisning til kræftpakke potentielt undlades som førstevalg i den diagnostiske udredning af patienten.

Projektet er delvist finansieret via Region Midtjyllands udmøntning af Kræftplan IV midler

og via Kræftens Bekæmpelse.

EVALUERING (metode og tidsramme samt plan for implementering og formidling) (1)

Design, inklusionskriterier og dataindsamling:

Projektet er et diagnostisk studie. Mænd og kvinder ≥ 18 år, som har alarmsymptomer på tyk- og endetarmskræft og er blevet henvist til koloskopi i pakkeforløb, vil blive inviteret til at deltage. Patienter, som allerede har fået lavet en FIT i det aktuelle udredningsforløb (i forbindelse med screening eller hos egen læge), vil ikke blive inviteret.

Deltagerne vil blive identificeret via henvisningen sendt fra den praktiserende læge til koloskopi på Hospitalsenheden Horsens. Med det vanlige brev til patienten sender vi et informationsbrev, samtykkeerklæring samt prøvesæt bestående af et opsamlingsrør til afføringsprøve og vejledning til prøvetagning. Hvis patienten ønsker at deltage i projektet, laver han afføringsprøve ved brug af prøvesættet og afleverer prøven til sygeplejersken, når han møder til koloskopi. Prøven sendes til FIT analyse på Klinisk Biokemisk afdeling på Regionshospitalet Randers. Resultat af FIT registreres i det elektroniske laboratoriesystem LABKA.

Alle patienter får udført koloskopi som planlagt, uanset om de vælger at deltage i projektet. Resultatet af koloskopi registreres i Landspatientregisteret og maligne fund registreres desuden i Landsregisteret for Patologi.

For at undersøge den diagnostiske værdi af FIT i forhold til type af alarmsymptom, vil vi bede patientens praktiserende læge om at udfylde et kort spørgeskema om, hvilke alarmsymptomer patienten havde på tidspunktet for henvisningen. Den praktiserende læge vil kun blive kontaktet, hvis patienten har givet sit skriftlige samtykke hertil.

Projektet udføres i et samarbejde mellem Center for Forskning i Cancerdiagnostik i Praksis (CaP), Endoskopisk afsnit på Hospitalsenheden Horsens samt Klinisk Biokemisk afdeling på Regionshospitalet Randers.

Dataanalyser:

Med koloskopien som reference vil vi beregne sensitivitet, specificitet, negativ og positiv prædiktiv værdi som mål for FITs evne til at skelne mellem patienter med eller uden kræft.

Tidsramme:

For at have tilstrækkelig statistisk styrke til vores analyser, skal der bruges 1000 analyserbare FIT-prøver fra patienter, som har fået lavet komplet koloskopi (hele tyktarmen er undersøgt med koloskopet). Vi har inviteret deltagere til studiet siden marts 2018. Baseret på deltagerprocent og andelen af ekskluderede prøver i perioden fra marts 2018 til juni 2019 forventer vi at skulle fortsætte dataindsamlingen indtil 1. januar 2020. Vi vil fortsat løbende gøre status på andelen af returnerede, analyserbare prøver og fuldførte koloskopier.

Detaljeret tidsplan:

2017:

- Udarbejdelse af informationsmateriale til patienter og praktiserende læger
- Udvikling af lægespørgeskema, inklusiv pilotstudie
- Opsætning af projektdatabase

2018 og 2019:

- Invitation af patienter og indsamling af FIT resultater
- Invitation af praktiserende læger og indsamling af svar fra spørgeskemaer
- Løbende dataudtræk mhp. status for antal analyserbare prøver og fuldførte koloskopier
- Honorering af praktiserende læger (januar og juli)

2020:

- Afslutte dataindsamling (forventet per januar 2020)
- Dataudtræk (resultater af FIT og koloskopi samt spørgeskemadata)
- Dataanalyser
- Artikelskrivning

Plan for implementering:

Projektets resultater vil være et vigtigt bidrag til planlægning og kvalitetsudvikling af udredningsforløb for patienter med alarmsymptomer på tyk- og endetarmskræft i Region Midtjylland og Danmark. Resultaterne vil blive præsenteret for relevante grupper i regionen med henblik på, at de kan indgå i beslutningsgrundlaget for planlægningen af den diagnostiske udredning.

Formidling:

Projektets resultater planlægges publiceret som en artikel i et internationalt peer-reviewed tidsskrift, samt formidlet ved nationale og internationale møder og konferencer.

Vurdering/overvejelse om efterfølgende udbredelse og implementering i almen praksis

Se venligst ovenfor under punktet "Plan for implementering"

START- OG SLUTTIDSPUNKT (evt. forventet):

Dataindsamlingen forventes at forløbe i perioden marts 2018 til januar 2020.

BUDGET

ANSØGT BELØB (2): 62.866 kr.

BEVILLING (indeværende år og evt. efterfølgende år):

Praktiserende læger vil blive bedt om at udfylde et meget kort spørgeskema om patientens symptomer. Det forventede tidsforbrug per spørgeskema anslås at være maksimalt 1 modul på 10 minutter, svarende til et honorar på 142,44 kr.

Der søges om bevilling til finansiering af denne honorering til de praktiserende læger, samt til porto til fremsendelse og returnering af spørgeskemaer.

KEU har tidligere bevilget 168.770 kr. til honorering og porto i projektet (sagsnr. 1-30-72-181-17). Vi søger nu om yderligere 62.866 kr. Dette skyldes 1) prisstigning på porto siden 2017, 2) prisstigning i honorar per modul siden 2017, og 3) behov for at sende spørgeskemaer til flere praktiserende læger end beregnet inden projektstart. Baseret på deltagerprocent og eksklusioner i projektet i perioden fra marts 2018 til juni 2019 har vi justeret estimatet for antal spørgeskemaer, som skal sendes til de praktiserende læger, fra 1092 til 1400 styk (se venligst bilag 3 og 4).

ANSØGT MIDLER SPONSERET FRA ANDRE SIDER:

Regionsrådet i Region Midtjylland har bevilget 500.000 kr. til dækning af driftsudgifter for projektsekretær på Hospitalsenhed Horsens, FIT-prøvesæt og forsendelse af prøver (se venligst bilag 3).

BUDGET FORDELT PÅ ÅR:

2017: 302.252 kr.

2018 og 2019 (dataindsamlingsperiode): 1.215.233 kr.

2020: 616.055 kr.

TOTALBUDGET: 2.266.128 kr.(inkl. administrationsgebyr)

AFSLUTTENDE RAPPORT/ARTIKEL SENDES TIL DET REGIONALE SEKRETARIAT:

Peer-reviewed artikel om resultaterne af studiet vil blive tilsendt det regionale sekretariat ved publicering.

SUPPLERENDE OPLYSNINGER: Nej

BILAGSFORTEGNELSE:

Bilag 1: Projektbeskrivelse

Bilag 2: Lægmandsresumé

Bilag 3: Detaljeret budget

Bilag 4: Budget med de poster, som søges bevilget af KEU

- (1) I forbindelse med evaluering skal projektet forholde sig til mulighederne for at anvende Triple Aim .
- (2) Et udspecificeret budget vedlægges, hvor det er markeret præcist, hvilke midler der ansøges om hos KEU.

Lægmandsresumé af projekt "Test for usynlig blødning hos patienter henvist til koloskopi i pakkeforløb for tyk- og endetarmskræft"

Baggrund:

Tyk- og endetarmskræft er blandt de hyppigste kræftformer i Danmark, og har en høj dødelighed. Patienter, som har alarmsymptomer, der giver mistanke om tyk- og endetarmskræft, kan af deres praktiserende læge blive henvist til en kikkertundersøgelse af tyktarmen i et kræftpakkeforløb. Andelen af patienter med alarmsymptomer, som viser sig at have kræft, er dog under 10%.

Med en FIT (faecal immunochemical test) kan påvises usynligt blod i afføringen, hvilket kan være et tegn på kræft eller forstadier hertil. Testen anvendes allerede i screeningsprogrammet for tyk- og endetarmskræft. Desuden har praktiserende læger i Region Midtjylland siden 2016 kunnet anvende testen hos patienter med ikke-alarmsymptomer (dvs. vage eller uspecifikke symptomer) på tyk- og endetarmskræft.

Der er sparsom viden om den diagnostiske værdi af FIT (testens evne til at skelne mellem syge og ikke-syge) hos patienter med alarmsymptomer. På den baggrund er det relevant at undersøge, om FIT kan medvirke til forbedret diagnostik af tyk- og endetarmskræft hos patienter med alarmsymptomer, når de henvises til kræftpakke.

Formål:

At undersøge den diagnostiske værdi af FIT hos patienter med alarmsymptomer på tyk- og endetarmskræft, når de henvises til kræftpakke.

Metode:

Patienter, som er indkaldt til kikkertundersøgelse i kræftpakkeforløb på Hospitalsenheden Horsens, inviteres til at lave en afføringsprøve og aflevere den ved fremmøde til undersøgelsen. Prøven bliver analyseret for indhold af blod på Regionshospitalet Randers, og resultatet registreres i det elektroniske laboratoriesystem LABKA. Alle patienter får lavet kikkertundersøgelse, og resultatet registreres i nationale registre. Med resultatet af undersøgelsen som referencestandard vil vi beregne sensitivitet, specificitet, positiv og negativ prædiktiv værdi som mål for den diagnostiske værdi af FIT. Vi vil også beregne disse mål i forhold til type af alarmsymptom. Til det formål vil vi bede den praktiserende læge om at udfylde et kort spørgeskema om, hvilke alarmsymptomer patienten har.

Projektet er delvist finansieret via Region Midtjyllands udmøntning af Kræftplan IV midler og via Kræftens Bekæmpelse.

Perspektiver:

Projektet vil bidrage med ny og vigtig viden om, hvorvidt brug af FIT kan medvirke til at forbedre det diagnostiske forløb for patienter, som mistænkes for at have tyk- og endetarmskræft. Herunder vil projektet bidrage med indsigt i, om negativ FIT (fravær af blod i afføringen) er et validt mål for, at patienten ikke behøver henvisning til kræftpakke. Studiets resultater vil derfor være et vigtigt bidrag til den fremtidige planlægning af udredningsforløb for denne gruppe af patienter.

Projektgruppe:

Projektet udføres i et samarbejde mellem Center for Forskning i Cancerdiagnostik i Praksis (CaP) ved Aarhus Universitet, Endoskopisk Afsnit ved Hospitalsenheden Horsens og Klinisk Biokemisk Afdeling ved Regionshospitalet Randers.

Projektgruppen består af postdoc Cathrine Wildenschild Nielsen, professor Peter Vedsted, læge Jakob Søgaard Juul, overlæge Martin Valand Eivindson, klinikchef Thomas Møller Jensen og ledende overlæge Nete Hornung.

Testing for invisible bleeding among patients referred to colonoscopy in the cancer patient pathway for colorectal cancer

Background

Colorectal cancer (CRC) is among the most frequent types of cancer in Denmark with 5,015 incident cases in 2015 (3,455 colon cancer and 1,560 rectal cancer) (1) and an average annual number of deaths of 1900 persons in the period 2010-2014, implying that CRC is the third most common cause of cancer death (2). Around 20% of patients are diagnosed in the most advanced stage of disease (UICC stage IV (3)) (1), contributing to high mortality, as an advanced stage of cancer is associated with a poor prognosis. Although a national screening programme for CRC was implemented in 2014 to ensure detection at early stages (4), it is estimated that 75% of patients will still be diagnosed after consulting their general practitioner (GP) with symptoms (5).

In 2008, the cancer patient pathway for CRC was implemented with the aim of assuring fast and efficient diagnosing and treatment of cancer patients (6). Patients are referred by their GP to colonoscopy, as part of the cancer patient pathway, if they present alarm symptoms such as rectal bleeding, change in bowel habits for more than four weeks, iron deficiency anaemia, and/or substantial general symptoms (e.g., weight loss or abdominal pain) (6). Thus, referral to colonoscopy is solely based on a clinical evaluation by the GP of the patient's symptoms, still, the positive predictive value (PPV) of these criteria (i.e., the proportion of patients with symptoms who have CRC) is only 3%-8% (7, 8).

Faecal immunochemical tests (FIT) detect occult haemoglobin in the faeces, indicative of bleeding from the lower gastrointestinal tract, which may be caused by precancerous lesions or CRC (9). The FIT employed in the Danish national screening programme for CRC is quantitative, and analysed by the OC-Sensor DIANA (Eiken Chemical Company, Ltd, Japan) which generates a numerical result for faecal haemoglobin concentration in the range of 35-1000 µg haemoglobin/l (10). The clinical value of using FIT in patients presenting with non-alarm symptoms in general practice was recently investigated (11). However, at present the test is not routinely used in the diagnostic work-up of symptomatic patients in primary care.

International studies evaluating quantitative FIT to detect CRC in patients presenting with alarm symptoms, referred from primary care, report sensitivities ranging from 88% to 100%, specificities from 77% to 94%, PPV from 7% to 35%, and NPV from 98% to 100% (12-14). Overall, the existing evidence of the accuracy of FIT in primary care populations presenting with alarm symptoms is limited and characterised by heterogeneous results, which is attributable to e.g., use of different cut-off values. Setting the cut-off at the lower limit of detection of 35 µg haemoglobin/l will entail high sensitivity and NPV of the test (15), ensuring identification of patients in need of further investigation.

Measuring faecal occult haemoglobin in patients with alarm symptoms may be a valuable tool for GPs deciding whether to refer the patient to fast-track colonoscopy, thus, it is essential to study the diagnostic properties of this test in a Danish setting. Not least, assessing the diagnostic accuracy of the FIT by type of alarm symptom and combinations of symptoms will provide insight into characteristics of patients that are likely to benefit from colonoscopy.

Aim

The aim of this study is to evaluate the diagnostic accuracy of FIT among patients with alarm symptoms referred to colonoscopy in the cancer patient pathway for CRC, at a cut-off level of 35 µg haemoglobin/l.

Materials and methods

Design

The study will be conducted as a diagnostic accuracy study in accordance with the STARD guidelines (16). Potential participants in the study are patients referred to the Regional Hospital in Horsens for colonoscopy as part of the cancer patient pathway for CRC. A project secretary at the coordinating department in Horsens will register and invite eligible patients to participate in the study. Potential participants will be invited by mail to collect a single faecal sample for haemoglobin measurement. The invitation will include a test kit with instructions, information about the study, and a consent form. Participants will be asked to collect the faeces sample before the laxative administration prior to colonoscopy, and submit the sample to a nurse at the endoscopy unit when attending for colonoscopy.

Faecal haemoglobin measurement will be performed at the Clinical Biochemical Department at the Regional Hospital in Randers, using the OC-Sensor DIANA analyser. Test results will be registered in the clinical laboratory information system (LABKA) (17) as continuous values (<35, individual values between 35 and 1000, and >1000 µg/l).

Colonoscopies will be conducted in accordance with existing guidelines by colonoscopists blinded to the result of the FIT test. Likewise, laboratory technicians will be blinded to the result of colonoscopy.

To obtain information on criteria for referral (alarm symptoms), the general practitioner responsible for referring the patient to colonoscopy will be asked to fill out a short questionnaire. The questionnaire will consider which type of alarm symptoms the patient presented at the time of referral.

Inclusion criteria

Consecutive patients ≥ 18 years old, referred to colonoscopy at the Regional Hospital in Horsens as part of the diagnostic work-up in the cancer patient pathway for CRC.

Patients who have already conducted a FIT in the current diagnostic work-up (as a screening test or on request from the GP) will not be considered eligible for the study.

Data sources and measures

The outcomes in this study are 1) the FIT result, and 2) the result from colonoscopy. The FIT will be considered the index test, and colonoscopy is considered the reference standard (16).

We will define a positive FIT result (i.e., presence of occult blood in the faeces) as ≥ 35 µg haemoglobin/l. Data on FIT results will be retrieved from the LABKA system, a computer-based laboratory information system containing test results of e.g., blood or faeces samples analysed at hospital laboratories in the Northern and Central Denmark Region (17).

Data on incident CRC will be retrieved from the Danish National Patient Registry (18) and the Danish National Pathology Registry (19). The Danish National Patient Registry contains records of all admissions to

somatic hospitals and outpatient contacts. Inpatient and outpatient contacts to private hospitals and clinics are registered since 2003. Records include the date of admission and discharge, treatments and procedures performed, and the discharge diagnosis, coded according to the International Classification of Diseases, 10th edition (ICD-10) since 1994 (18). The Danish National Pathology Registry contains data on pathology specimens, including diagnoses based on Systematized Nomenclature of Medicine (SNOMED) codes (19).

We will consider patients to have been diagnosed with CRC by colonoscopy if they are registered by a relevant ICD-10 diagnosis code and a relevant procedure code for colonoscopy in the Danish National Patient Registry *and/or* a relevant SNOMED code in the Danish National Pathology Registry. Patients with no CRC will be identified by a relevant procedure code for colonoscopy, and absence of a diagnosis code for CRC in the Danish National Patient Registry *and* absence of a relevant SNOMED code in the Danish National Pathology Registry.

Data on symptoms at the time of referral to colonoscopy, reported by GPs in questionnaires, will be scanned into a project database using the TeleForm system.

All data will be linked using the unique 10-digit Central Personal Registration (CPR) number assigned to every Danish citizen at birth or immigration, maintained by the Danish Civil Registration System (20).

Statistical analyses

We will present descriptive statistics in accordance with the STARD guidelines (16). To evaluate the diagnostic accuracy of the FIT, we will calculate the sensitivity, specificity, PPV and NPV. *Sensitivity* is a measure of the proportion of patients with CRC, who have a positive FIT result, and *specificity* is a measure of the proportion of patients without CRC, who have a negative FIT result. The *PPV* is the probability of CRC in a patient with a positive FIT result, and the *NPV* is the probability of absence of CRC in a patient with a negative FIT result (15).

Measures of diagnostic accuracy will be calculated for the total study population, and in strata of sex, age and type of alarm symptom (i.e., rectal bleeding, change in bowel habits for more than four weeks, iron deficiency anaemia, and/or substantial general symptoms, as well as combinations of symptoms). We will exclude from these analyses participants with missing FIT results, incomplete colonoscopy, and visible rectal bleeding at time of collecting the faeces sample. Furthermore, we will exclude participants with a history of CRC or inflammatory bowel disease.

Power calculations

Assuming a sensitivity of the FIT of 0.90, and a prevalence of CRC among symptomatic patients of 5%, we will need to include 980 patients in our study to obtain a 95% confidence interval with an absolute precision of 0.08 (21).

Perspectives

This study will provide knowledge on the diagnostic value of the FIT among patients presenting with alarm symptoms of CRC in general practice. Specifically, our data will illustrate whether FIT can be used as a rule-

out test for CRC in individuals with alarm symptoms. Our study thus will contribute new and valuable data that may be used to evaluate the existing referral criteria for the cancer patient pathway.

Timeline

We aim to begin enrolling study participants by March 1, 2018. Around 2290 patients are referred to colonoscopy in the cancer patient pathway at the Regional Hospital in Horsens annually. Based on participation rates in similar studies (13, 14), we expect to obtain FIT and colonoscopy results from 1000 patients over the course of approximately 22 months until January 1, 2020. The following 6 months will be allotted to data management and data analyses and reporting of study results in a scientific paper.

Project team and execution

The project will be carried out by Cathrine Wildenschild Nielsen, postdoc at the Research Centre for Cancer Diagnosis in Primary Care (CaP), in collaboration with a project group including:

- Peter Vedsted, GP and professor at CaP
- Jakob Sjøgaard Juul, MD
- Martin Valand Eivindson, chief physician at the Regional Hospital in Horsens
- Thomas Møller Jensen, head of clinic at the Regional Hospital in Horsens
- Nete Hornung, executive consultant at the Regional Hospital West Jutland
- Alina Zalounina Falborg, biostatistician at CaP

Cathrine Wildenschild Nielsen and Peter Vedsted will be responsible for the progress and completion of the study. The role of Jakob Sjøgaard Juul will be as a scientific advisor, and Alina Zalounina Falborg will act as a statistician advisor. The remaining project group will act as general and scientific advisors.

The project will be hosted by CaP, at the Research Unit for General Practice, Department of Public Health, Aarhus University. CaP will offer an academic research environment, including office space and facilities, statistical assistance, computing hardware and administrative support. Data analyses will be conducted on the servers of Statistics Denmark.

Budget

Funding for the operating costs concerning FIT testing has been obtained from the Central Denmark Region. Administrative costs for the project and salary for Peter Vedsted, Jakob Sjøgaard Juul, Alina Zalounina Falborg, and Cathrine Wildenschild Nielsen will be held by CaP. Costs related to printing and handling of returned questionnaires will also be held by CaP.

The Committee for Quality Improvement and Continuing Medical Education (KEU) of general practice in the Central Denmark Region has provided funding for postage and compensation for the GP's participation. We apply KEU for additional funding for compensation of the GPs' participation, and postage for sending and returning questionnaires. In total, we apply for an amount of 62.866 DKK.

Project administration will be based at the Research Unit for General Practice, Aarhus University and at the Endoscopy Unit at the Regional Hospital in Horsens. The Research Unit will hold the budgetary responsibilities for the project.

Ethical considerations

The study has been approved and is registered in the Record of Processing Activities at the Research Unit for General Practice in Aarhus in accordance with the provisions of the General Data Protection Regulation (GDPR) (ID 227). The study is registered with ClinicalTrials.gov (ID NCT03367611). The Committee on Health Research Ethics in the Central Denmark Region has stated that the project does not require their consent (j.no. 128/2017).

Participants will be required to provide their written consent to conducting the test, and to the disclosing of data from their medical records and from registries. Participants will be informed that consent is voluntary and may be withdrawn at any time. Furthermore, they will be assured that diagnosing and potential treatment will proceed according to the usual guidelines and deadlines in the cancer patient pathway, regardless of participation in this study. There are no known risks or adverse effects of the FIT, however, some participants may find it unpleasant preparing the faeces sample.

The OC-Sensor DIANA method for analysing FITs is routinely used at the Clinical Biochemical Department at the Regional Hospital in Randers, ensuring expertise in the handling and analyses of tests. The faeces samples obtained in this project will be analysed and then destroyed in accordance with existing guidelines; no samples will be stored for analyses in future projects.

Publication

We plan to publish the study results in an international peer-reviewed journal, and to present the study at national and international conferences. Conclusions of the study will be conveyed to the Central Denmark Region with a view to implementation in the other Danish regions.

References

1. Landsdækkende database for kræft i tyk- og endetarm. National årsrapport 2015. DCCG og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram; 2016.
2. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.3 (08.07.2016). Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. [Internet]. [cited 05/23 2017]. Available from: <http://www.ancr.nu>.
3. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2006.
4. Gandrup P. Anbefalinger vedrørende screening for tyk- og endetarmskræft. København: Sundhedsstyrelsen; 2012.
5. Hamilton W. Five misconceptions in cancer diagnosis. Br J Gen Pract. 2009 June 01;59(563):441-5, 447; discussion 446.

6. Pakkeforløb for kræft i tyk- og endetarm. København: Sundhedsstyrelsen; 2016.
7. 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 May 01;61(586):e231-43.
8. 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 December 03;101 Suppl 2:S80-6.
9. Iannone A, Losurdo G, Pricci M, Girardi B, Massaro A, Principi M, et al. Stool Investigations for Colorectal Cancer Screening: From Occult Blood Test to DNA Analysis. *J Gastrointest Cancer*. 2016 June 01;47(2):143-51.
10. Manual for implementering og drift af tværregional tarmkræftscreening. Danske Regioner; 2014.
11. Juul JS, Hornung N, Andersen B, Laurberg S, Olesen F, Vedsted P. The value of using the faecal immunochemical test in general practice on patients presenting with non-alarm symptoms of colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2018 Aug;119(4):471-479.
12. Cubiella J, Salve M, Diaz-Ondina M, Vega P, Alves MT, Iglesias F, et al. Diagnostic accuracy of the faecal immunochemical test for colorectal cancer in symptomatic patients: comparison with NICE and SIGN referral criteria. *Colorectal Dis*. 2014 August 01;16(8):O273-82.
13. McDonald PJ, Digby J, Innes C, Strachan JA, Carey FA, Steele RJ, et al. Low faecal haemoglobin concentration potentially rules out significant colorectal disease. *Colorectal Dis*. 2013 March 01;15(3):e151-9.
14. Mowat C, Digby J, Strachan JA, Wilson R, Carey FA, Fraser CG, et al. Faecal haemoglobin and faecal calprotectin as indicators of bowel disease in patients presenting to primary care with bowel symptoms. *Gut*. 2016 September 01;65(9):1463-9.
15. Fletcher RH, Fletcher SW. Diagnosis. In: *Clinical Epidemiology. The Essentials*. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 35-58.
16. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ*. 2015 October 28;351:h5527.
17. Grann AF, Erichsen R, Nielsen AG, Froslev T, Thomsen RW. Existing data sources for clinical epidemiology: the clinical laboratory information system (LABKA) research database at Aarhus University, Denmark. *Clin Epidemiol*. 2011 April 01;3:133-8.
18. Lynge E, Sandegaard JL, Rebolj M. The Danish National Patient Register. *Scand J Public Health*. 2011 July 01;39(7 Suppl):30-3.
19. Erichsen R, Lash TL, Hamilton-Dutoit SJ, Bjerregaard B, Vyberg M, Pedersen L. Existing data sources for clinical epidemiology: the Danish National Pathology Registry and Data Bank. *Clin Epidemiol*. 2010 August 09;2:51-6.
20. Schmidt M, Pedersen L, Sorensen HT. The Danish Civil Registration System as a tool in epidemiology. *Eur J Epidemiol*. 2014 August 01;29(8):541-9.
21. Malhotra RK, Indrayan A. A simple nomogram for sample size for estimating sensitivity and specificity of medical tests. *Indian J Ophthalmol*. 2010 December 01;58(6):519-22.

Budget for projekt "Test for usynlig blødning hos patienter henvist til koloskopi i pakkeforløb for tyk- og endetarmskræft"

År	Post	Måneder/ Antal / Timer	Pris pr. antal	Totalbudget	Søges bevilget af KEU	Bidrag fra Forskningsenheden/CaP	Udmøntning af Kræftplan IV midler	
2017	Videnskabeligt personale	Løn, Cathrine Wildenschild Nielsen	3	45.777	137.331		137.331	
		Løn, Peter Vedsted	1	72.921	72.921		72.921	
		Løn, Jakob Søgaard Juul	1	47.000	47.000		47.000	
	Drift	Kurser og bøger	1	10.000	10.000		10.000	
		Computer hard- og software	1	20.000	20.000		20.000	
		Driftsbidrag, Forskningsenheden (CaP)	3	5.000	15.000		15.000	
	Total 2017				302.252	0	302.252	0
2018+2019	Videnskabeligt personale	Løn, Cathrine Wildenschild Nielsen	6	46.372	278.233		278.233	
		Løn, Peter Vedsted	1	73.869	73.869		73.869	
		Løn, Jakob Søgaard Juul	1	47.611	47.611		47.611	
	Drift	Porto til spørgeskema, fremsendelse	1.400	20	28.000	28.000		
		Porto til spørgeskema, returnering	1.400	12,30	17.220	17.220		
		Porto til spørgeskema, påmindelse, fremsendelse (50%)	700	20	14.000	14.000		
		Porto til spørgeskema, påmindelse, returnering (50%)	700	12,30	8.610	8.610		
		Kuverter, fremsendelse og returnering	2.800	2,75	7.700		7.700	
		Kuverter, påmindelse (50%)	1.400	2,75	3.850		3.850	
		Tryk af spørgeskema	1.400	3,50	4.900		4.900	
		Tryk af spørgeskema, påmindelse (50%)	700	3,50	2.450		2.450	
		Tryk af følgebrev	1.400	0	0		0	
		Tryk af følgebrev, påmindelse (50%)	700	0	0		0	
		Pakning af lægespørgeskema og følgebrev, timer	25	130	3.250		3.250	
		Kodning af returnerede lægespørgeskemaer, timer	25	130	3.250		3.250	
		Scanning og verificering af lægespørgeskema, timer	50	130	6.500		6.500	
		Honorering af praktiserende læger (1 modul)	1.150	142,44	163.806	163.806		
		Løn, invitation af patienter, sekretærer	3.500	54,15	189.525			189.525
		Løn, invitation - ikke-inviterede, sekretærer	950	12,03	11.429			11.429
		Løn, dataindtastning, sekretærer	23	3.610	83.030			83.030
	Løn, print+fold af erklæringer	3.500		5.500			5.500	
	Porto til FIT prøvesæt, fremsendelse	3.500	27	94.500			94.500	
	Biokemisk analyse af FIT prøver	1.400	20	28.000			28.000	
	Dataudtræk, LABKA	1	2.000	2.000			2.000	
	Revision af patientvejledning	3	1.000	3.000			3.000	
	FIT prøvesæt	3.500	30	105.000			105.000	
	Driftsbidrag, Forskningsenheden (CaP)	6	5.000	30.000			30.000	
Total 2018+2019				1.215.233	231.636	461.613	521.984	
2020	Videnskabeligt personale	Løn, Cathrine Wildenschild Nielsen	6	46.975	281.850		328.825	
		Løn, Peter Vedsted	1	74.829	74.829		74.829	
		Løn, Jakob Søgaard Juul	1	48.230	48.230		48.230	
	Teknisk og administrativt personale	Løn, datamanager	1	48.073	48.073		48.073	
		Løn, statistiker	1	48.073	48.073		48.073	
	Drift	Datamanagement	1	30.000	30.000		30.000	
		Driftsudgifter, server hos Danmarks Statistik	1	10.000	10.000		10.000	
		Sprogrevision (1 artikel)	1	5.000	5.000		5.000	
		Publikationsafgifter (1 artikel)	1	15.000	15.000		15.000	
		Konferencedeltagelse/formidling	1	20000	20.000		20.000	
		Driftsbidrag, Forskningsenheden (CaP)	6	5.000	35.000		35.000	
	Total 2020				616.055	0	663.030	0
	Total				2.133.539	231.636	1.426.894	521.984
Administration 6%						85.614		
Total				2.266.128	231.636	1.512.508	521.984	

Bilag 4.

Uddrag af budget for projekt "Test for usynlig blødning hos patienter henvist til koloskopi i pakkeforløb for tyk- og endetarmskræft"

Tabel 1. Budgetposter og udgifter som blev bevilget af Kvalitets- og Efteruddannelsesudvalget (KEU) i 2017 samt beløb som aktuelt søges bevilget.

Post	Antal	Pris pr. antal, kr.	Samlet pris, kr.	Bevilget af KEU i 2017, kr.	Søges hos KEU, kr.
Porto					
Porto, fremsendelse af spørgeskema	1.400	20	28.000		
Porto, returnering af spørgeskema	1.400	12,30	17.220		
Porto, fremsendelse af påmindelse	700	20	14.000		
Porto, returnering af påmindelse	700	12,30	8.610		
Honorering					
Honorering af læger (1 modul)*	1.150	142,44	163.806		
Samlede udgifter					
Total			231.636	168.770	62.866

*: Ved udsendelse af 1.400 skemaer og forventet svarprocent på 79, skal der betales honorar for $1.400 \times 0,79 = 1.106$ moduler, afrundet til 1.150 moduler.

Tabel 2. Udgifter til udsendelse af spørgeskemaer til 308 læger (beløb indeholdt i Tabel 1).

Post	Antal	Pris pr. antal i kr.	Samlet pris
Porto			
Porto, fremsendelse af spørgeskema	308	20,00	6.160,00
Porto, returnering af spørgeskema	308	12,30	3.788,40
Porto, fremsendelse af påmindelse	154	20,00	3.080,00
Porto, returnering af påmindelse	154	12,30	1.894,00
Honorering			
Honorering af læger (1 modul)*	244	142,44	34.755,36
Samlede udgifter			
Total			49.678,00

*Antal moduler som skal honoreres er baseret på en forventet svarprocent på 79 ved udsendelse af 308 spørgeskemaer.