Hitadokkult II (Ref. HI-308-23895490)

VERWENDUNGSZWECK UND ANWENDUNGSBEREICH

Der Hitadokkult II Test ist ein chromatographischer Immunoassay (immunologischer „Faecal Occult Blood“ Test, iFOBT) im Lateral-Flow Format zum qualitativen Nachweis von humanem Hämoglobin in humanen Stuhlproben. Der Test ist als Hilfsmittel bei der Diagnose von Pathologien im unteren Magen-Darm-Trakt bestimmt (siehe Punkt 12. „Grenzen des Tests“). Die Testdurchführung ist nicht automatisiert und erfordert keine spezielle Schulung oder Qualifikation. Der Hitadokkult IITest ist nur für den professionellen Gebrauch ausgelegt.

EINLEITUNG UND DIAGNOSTISCHE BEDEUTUNG

Darmkrebs ist eine der am häufigsten diagnostizierten Krebsarten und eine der Hauptursachen für krebsbedingte Todesfälle. Untersuchungen auf okkultes Blut in Stuhlproben können die Chancen der Erkennung von Kolorektalkrebs im Frühstadium erhöhen und damit die Sterblichkeitsrate verringern. Frühere kommerziell erhältliche FOB Tests beruhten auf der Guajak-Methode, welche eine spezielle Diät vor der Testung erfordert, um falsche Ergebnisse zu vermeiden, die z. B. durch Häm oder Peroxidasen in einigen Lebensmitteln hervorgerufen werden. Deswegen wurden immunologische Tests entwickelt, die spezifisch humanes Hämoglobin in Stuhlproben nachweisen. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass immunchemische Methoden hinsichtlich analytischer Spezifität, diagnostischer Sensitivität und Handhabbarkeit der Guajak-Methode überlegen sind, um fortgeschrittene Adenome und kolorektale Karzinome im unteren Magen-Darm-Trakt zu detektieren.

Erwartete Werte

Nahezu 55% aller Kolorektalkrebsfälle treten in höher entwickelten Regionen auf. Weltweit betrachtet variiert die Inzidenz bis um den Faktor 10. Die höchsten altersstandardisierten Raten findet man in Australien/ Neuseeland (ASR 44,8 und 32,2 pro 100.000 Männer bzw. Frauen), die niedrigsten in Westafrika (ASR 4,5 und 3,8 pro 100.000 Männer bzw. Frauen). Untersuchungen auf okkultes („verborgenes“) Blut im Stuhl können die Chancen der Früherkennung von Kolorektalkrebs erhöhen und damit die Sterblichkeitsrate verringern.

TESTPRINZIP

Der Hitadokkult II Test ermöglicht den Nachweis von humanem Hämoglobin durch visuelle Interpretation der Farbentwicklung auf dem internen Teststreifen. Monoklonale Antikörper gegen humanes Hämoglobin sind im Testlinienbereich (T) der Membran immobilisiert. Während der Testung reagiert die Probe mit Antikörpern gegen humanes Hämoglobin, die mit farbigen Partikeln konjugiert und auf dem Konjugat-Pad der Testkassette vorbeschichtet sind. Das Gemisch wandert dann durch Kapillarkraft die Membran entlang und interagiert mit den Reagenzien auf der Membran. Wenn in der Probe genügend Hämoglobin vorhanden ist, erscheint eine farbige Linie im Testlinienbereich (T) der Membran. Das Vorhandensein dieser farbigen Linie deutet auf ein positives Ergebnis hin, während ihre Abwesenheit auf ein negatives Ergebnis hinweist.

Das Erscheinen einer farbigen Linie im Kontrolllinienbereich (C) dient als Verfahrenskontrolle und weist darauf hin, dass genügend Probenvolumen hinzugegeben wurde und dass die Membran ausreichend durchnässt ist.

BESTANDTEILE DER TESTPACKUNG

- 20 Hitadokkult II Testkassetten
- 20 Probennahmeröhrchen mit Puffer „Buffer“*
- 1 Gebrauchsanweisung

*Puffer enthält folgendes Konservierungsmittel: ProClin™ 300: <0,03%.

Gemäß Verordnung (EC) Nr. 1272/2008 CLP ist für ProClin™ 300 keine Gefahrenkennzeichnung erforderlich. Die Konzentrationen sind unterhalb der Freigrenze von <0,03%.

ZUSÄTZLICH BENÖTIGTE MATERIALIEN

- Timer
- Optional: Stuhlfänger
- Optional: Transporttütchen
- Optional: Patientenanweisungen zur Stuhlprobenentnahme (Ref. 0705al00524)
- Optional: Probensammelbehälter (falls eine unverdünnte Stuhlprobe erwünscht ist und der Verdünnungsschritt erst unmittelbar vor der Testung durchgeführt wird)

HALTBARKEIT UND LAGERUNG DER REAGENZIEN

Die Test-Kits sollten bei 2-30°C bis zum angegebenen Verfallsdatum gelagert werden. Die Testkassetten sind bis zum auf dem Folienbeutel angegebenen Verfallsdatum stabil. Die Testkassette muss bis zum Gebrauch im verschlossenen Folienbeutel verbleiben. Frieren Sie die Test-Kits nicht ein. Verwenden Sie die Tests nicht nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum. Es ist darauf zu achten, dass die Bestandteile des Test-Kits vor Kontamination geschützt sind. Verwenden Sie die Bestandteile des Test-Kits nicht, wenn es Anzeichen einer mikrobiellen Kontamination oder einer Ausfällung gibt. Biologische Kontaminationen von Dosiervorrichtungen, Behältern oder Reagenzien können zu falschen Ergebnissen führen.

WARNUNGEN UND VORSICHTSMASSNAHMEN

- Nur für den professionellen *in-vitro*-diagnostischen Gebrauch.
- Lesen Sie die komplette Gebrauchsanweisung vor der Testdurchführung sorgfältig durch.
- Den Test nicht nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum verwenden.
- Keine Bestandteile des Test-Kits verwenden, wenn die Primärverpackung beschädigt ist.
- Tests sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.
- Geben Sie Proben nicht in das Reaktionsfeld (Ergebnisfeld).
- Das Reaktionsfeld (Ergebnisfeld) nicht berühren, um Kontaminierung zu vermeiden.
- Zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen sollte für jede Probe ein eigenes Probennahmeröhrchen verwendet werden.
- Keine Bestandteile aus unterschiedlichen Test-Kits austauschen oder mischen.
- Verwenden Sie den Puffer nicht, wenn er Verfärbungen oder Trübungen aufweist. Verfärbungen oder Trübungen können ein Anzeichen für eine mikrobielle Kontamination sein.

- Essen, trinken oder rauchen Sie nicht in dem Bereich, in dem mit Proben und Test-Kits gearbeitet wird.
- Tragen Sie beim Umgang mit Proben Schutzkleidung wie Laborkittel, Einmalhandschuhe und Schutzbrille.
- Behandeln Sie alle Proben so, als ob sie infektiöse Reagenzien enthielten. Beachten Sie bestehende Vorsichtsmaßnahmen für mikrobiologische Risiken während aller Verfahren sowie Standardrichtlinien für die korrekte Probenentsorgung.
- Dieser Test enthält Erzeugnisse tierischen Ursprungs. Zertifizierte Kenntnisse der Herkunft und/oder des Gesundheitszustands der Tiere gewährleisten nicht völlig die Abwesenheit übertragbarer Pathogene. Es wird daher empfohlen, diese Produkte als potentiell infektiös zu betrachten und sie gemäß den üblichen Sicherheitsvorkehrungen zu behandeln (z.B. Verschlucken oder Einatmen vermeiden).
- Temperaturen können Testergebnisse beeinträchtigen.
- Benutzte Testmaterialien sollten gemäß lokalen Vorgaben entsorgt werden.

PROBENNAHME, -VORBEREITUNG UND -LAGERUNG

Die Zugabe der Stuhlprobe in das Probennahmeröhrchen mit Puffer kann entweder direkt durch den Patienten oder auch durch Fachpersonal erfolgen.

Falls eine unverdünnte native Stuhlprobe erwünscht ist, kann der Patient die Stuhlprobe in einen trockenen Probensammelbehälter (nicht im Test-Kit enthalten) sammeln. Die Zugabe der Stuhlprobe in das Probennahmeröhrchen mit Puffer erfolgt dann in der Praxis bzw. im Labor.

Hinweis: Bitte unterweisen Sie den Patienten hinsichtlich optimaler Probennahme, Lagerung und des Transports der Probe.

Hinweise zur Probennahme und -lagerung:

Der Hitadokkult II Test ist nur für den Gebrauch mit humanen Stuhlproben ausgelegt. Patienten sollten keine Stuhlproben während der Menstruation bzw. 3 Tage zuvor und danach, bei blutigen Hämorrhoiden, bei Blut im Urin, bei Durchfall oder bei stark forciertem Stuhlgang sammeln.

Aspirin und andere Medikamente, die im Übermaß eingenommen werden, können eine gastrointestinale Reizung hervorrufen, die zu einer okkulten Blutung führen kann. Falls möglich, sollten solche Substanzen in Absprache mit dem Arzt mindestens 48 Stunden vor der Testung abgesetzt bzw. vermieden werden.

Keine diätischen Einschränkungen sind vor der Testung erforderlich. Alkohol steht im Verdacht, den Darm zu reizen und sollte mindestens 48 Stunden vor der Testung vermieden werden.

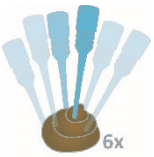
Urin und übermäßige Verdünnung der Proben mit Toilettenwasser können zu fehlerhaften Testergebnissen führen. Es empfiehlt sich, den Stuhl mit Hilfe eines Stuhlfängers zu sammeln.

Führen Sie den Test möglichst bald nach der Probennahme durch. Falls es dem Patienten nicht möglich ist, das Probennahmeröhrchen sofort zum Arzt zu bringen, kann die Probe in dem Puffer gekühlt bei 2-8°C für maximal 3 Tage gelagert werden. Während des Transports der Probe zum Arzt ist eine lückenlose Kühlung nicht erforderlich. Allerdings sollte der Transport zügig erfolgen, da bei warmen Temperaturen ein langsamer Abbau von Hämoglobin stattfinden kann. Bei Raumtemperatur (15-25°C) sollte der Transport 48 Stunden nicht überschreiten. Wenn der Test in der Praxis/im Labor nicht unmittelbar nach Erhalt der Probe durchgeführt wird, kann sie dort für maximal 3 weitere Tage gekühlt gelagert werden. Wenn sich der Test verzögert, kann die Stuhlprobe im Puffer bei -20°C bis zu 2 Monate lang eingefroren werden. Wiederholtes Einfrieren und Auftauen der Probe vermeiden.

In unverdünnten nativen Stuhlproben wird Hämoglobin rasch abgebaut. Viele Labore empfehlen deshalb, dass die gesammelte Probe vom Patienten so schnell wie möglich zurückgebracht wird, am besten am gleichen Tag. Falls die Stuhlprobe nach Erhalt in der Praxis/im Labor nicht sofort untersucht wird, sollte sie bis zur Testung eingefroren und zeitnah getestet werden.

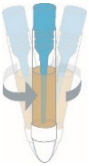
Probenvorbereitung:

1. Halten Sie das Probennahmeröhrchen aufrecht und entnehmen Sie den Probennehmer durch Abdrehen der hellblauen Verschlusskappe. Achten Sie darauf, dass Sie keine Pufferlösung aus dem Probennahmeröhrchen verschütten oder verspritzen.



2. Sammeln Sie ca. 50 mg Stuhl, indem Sie den Probennehmer an mindestens 6 verschiedenen Stellen in die Stuhlprobe stechen, dabei ist ein Aufschaufeln des Stuhls zu vermeiden.
   Hinweis: Bitte achten Sie darauf, den Probennehmer 6 Mal hintereinander in die Stuhlprobe zu stechen. Geben Sie den Probennehmer zwischendurch NICHT zurück in das Röhrchen und achten Sie weiterhin darauf, dass keinerlei Flüssigkeit aus dem Röhrchen entweicht. Die Beschaffenheit der Probe und das Einhalten dieser Anweisungen hat Auswirkungen auf Ihr Testergebnis.

3. Geben Sie den Probennehmer mit der Stuhlprobe wieder ins Probennahmeröhrchen und drehen Sie die hellblaue Verschlusskappe fest zu.



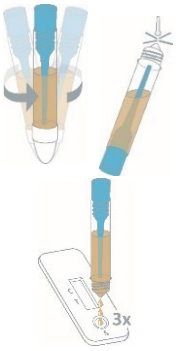
4. Schütteln Sie das Probennahmeröhrchen, damit sich die Stuhlprobe vollständig mit dem Puffer vermischt.

TESTDRUCHFÜHRUNG

Bringen Sie die Tests, im Puffer extrahierte Proben und/oder Kontrollen vor der Testdurchführung auf Raumtemperatur (15-30°C).

1. Entnehmen Sie die Hitadokkult II Testkassette dem verschlossenen Folienbeutel und verwenden Sie sie so schnell wie möglich. Für optimale Ergebnisse sollte der Test unverzüglich nach der Öffnung des Folienbeutels durchgeführt werden. Kennzeichnen Sie die Testkassette mit der Patienten- oder Kontrollidentifikation.
2. Legen Sie die Testkassette auf eine saubere und ebene Oberfläche.

3. Schütteln Sie das Probennahmeröhrchen, um eine gute Probendispersion zu gewährleisten.
4. Schrauben Sie die weiße Verschlusskappe ab und brechen Sie die Spitze des Röhrchens mit einem Papiertuch ab.
5. Halten Sie das Probennahmeröhrchen senkrecht und geben Sie 3 Tropfen der Probenlösung in die Probenvertiefung (S) der Testkassette.
   Vermeiden Sie dabei die Bildung von Luftblasen in der Probenvertiefung (S) und geben Sie keine Flüssigkeit in das Ergebnisfenster.
6. Starten Sie den Timer.
7. Warten Sie darauf, dass die farbige(n) Linie(n) erscheint/en. Werten Sie das Testergebnis nach genau 5 Minuten aus. Nach mehr als 5 Minuten keine Ergebnisse mehr auswerten.



TESTAUSWERTUNG

Positiv

Eine farbige Linie erscheint im Kontrolllinienbereich (C), die andere farbige Linie erscheint im Testlinienbereich (T).

Hinweis:

Die Farbintensität im Testlinienbereich (T) kann abhängig von der in der Probe vorhandenen Analytkonzentration variieren. Jede Farbtönung im Testlinienbereich (T) sollte als positives Ergebnis betrachtet werden. Beachten Sie, dass es sich bei diesem Test nur um einen qualitativen Test handelt und dass er die Analytkonzentration in der Probe nicht bestimmen kann.

Negativ

Es erscheint eine farbige Linie im Kontrolllinienbereich (C). Im Testlinienbereich (T) erscheint keine farbige Linie.

Ungültig

Die Kontrolllinie (C) erscheint nicht. Ergebnisse von den Tests, die nach der festgelegten Auswertezeit keine Kontrolllinie gebildet haben, müssen verworfen werden.

Überprüfen Sie den Verfahrensablauf und wiederholen Sie die Testung mit einer neuen Testkassette. Falls das Problem weiterbesteht, verwenden Sie das Test-Kit bitte nicht weiter und setzen Sie sich mit Ihrem Distributor in Verbindung.

Ungenügendes Probenvolumen, abgelaufene Tests oder fehlerhafte Vorgehensweise sind die wahrscheinlichsten Ursachen dafür, dass die Kontrolllinie nicht erscheint.

QUALITÄTSKONTROLLE

Die Testkassette beinhaltet eine interne Verfahrenskontrolle:

Eine im Kontrolllinienbereich (C) erscheinende farbige Linie wird als interne Verfahrenskontrolle betrachtet. Sie bestätigt ausreichendes Probenvolumen, eine korrekte Verfahrenstechnik und dass die Membran ausreichend durchnässt ist.

Die *Gute Laborpraxis (GLP)* empfiehlt den Einsatz von externen Kontrollmaterialien zum Nachweis der einwandfreien Leistung des Test-Kits.

GRENZEN DES TESTS

- Der Hitadokkult II Test ist nur für den professionellen *in-vitro*-diagnostischen Gebrauch ausgelegt. Der Test sollte nur für den qualitativen Nachweis von Hämoglobin in humanen Stuhlproben verwendet werden.
- Weder der quantitative Wert noch die Steigerungsrate/ Senkungsrate der Konzentration von humanem Hämoglobin kann mit diesem qualitativen Test bestimmt werden.
- In der neueren Literatur (siehe Referenz 8 und 9) werden Anpassungen des Cut-offs für FOB Tests diskutiert (z. B. nach Alter und Geschlecht des Patienten). Generell gilt, je niedriger der Cut-off, desto höher die Sensitivität und desto geringer die Spezifität. Die Nachweisgrenze für den Hitadokkult II Test wurde so gewählt, dass der Test eine hohe Sensitivität aufweist. Beim Einsatz für Screening-Zwecke sollten die lokal empfohlenen Richtlinien berücksichtigt werden.
- Die Genauigkeit des Tests ist von der Qualität der Probe abhängig. Falsche Ergebnisse können von einer unsachgemäßen Probennahme oder Probenlagerung herrühren (siehe Punkt 8. „Probennahme, -vorbereitung und -lagerung“).
- Das Vorhandensein von Blut im Stuhl kann neben einer kolorektalen Blutung auch andere Ursachen haben, wie z. B. Hämorrhoiden, Blut im Urin oder Magenreizung. Auch Menstruationsblut, kleinere Verletzungen (z. B. durch harten Stuhl, rektale Medikamente oder digitale rektale Untersuchungen) oder Krankheiten (z. B. Durchfallerkrankungen, entzündliche Darmerkrankungen) können zu Blut im Stuhl führen. Auch stehen Medikamente, die die Blutgerinnung hemmen oder die Darmschleimhaut reizen, im Verdacht, die Blutungsneigung zu verstärken. Allerdings wird der Einfluss von Medikamenten kontrovers diskutiert, da sich in Studien häufig keine signifikanten Unterschiede auf den positiven Vorhersagewert finden lassen. Für ein zusammenfassendes Review siehe Referenz 7.
- Negative Ergebnisse schließen eine Blutung nicht aus, da Blut ungleichmäßig in Stuhlproben verteilt sein kann. Außerdem bluten einige Polypen und kolorektale Karzinome intermittierend oder gar nicht. Insbesondere kolorektale Polypen in einem sehr frühen Stadium werden deswegen häufig nicht erfasst. Durch Kolonoskopie werden einige Krebsvorstufen verlässlicher detektiert als durch iFOBT, weswegen Kolonoskopie weiterhin als „Goldstandard“ anzusehen ist. Allerdings stellt sie als invasives Untersuchungsverfahren ein größeres Risiko für den Patienten dar. Die Literatur zeigt, dass mehrere Messungen innerhalb eines kurzen Zeitraums die diagnostische Sensitivität von iFOB Tests im Vergleich zu einer Einzelmessung deutlich erhöhen, wobei die diagnostische Spezifität nur geringfügig abnimmt (siehe Referenz 10).
- In seltenen Fällen können einige nicht getestete kreuzreagierende und interferierende Substanzen sowie Stuhlbestandteile den Test beeinträchtigen und falsche Testergebnisse verursachen. Wenn die klinischen Zeichen und Symptome nicht mit den Testergebnissen

übereinstimmen, empfiehlt es sich, zusätzliche Testungen unter Verwendung anderer klinischer Methoden (z. B. Kolonoskopie) durchzuführen.

- Der Hitadokkult II Test zeigt nur das Vorhandensein von humanem Hämoglobin in der Probe und sollte nicht als einziges Kriterium für eine Diagnose verwendet werden.
- Der Hitadokkult II Test ist nicht geeignet für den Nachweis von Blutungen im oberen Magen-Darm-Trakt, da das Hämoglobin während der Magen-Darm-Passage abgebaut wird.
- Nicht alle kolorektalen Blutungen entstehen durch präkanzeröse oder kanzeröse Polypen. Wie bei allen diagnostischen Tests sollten alle Ergebnisse im Zusammenhang mit weiterer klinischer Information, die dem Arzt zur Verfügung steht, ausgewertet werden. Positive Testergebnisse müssen mit Hilfe von Nachfolgeuntersuchungen abgeklärt werden. Anhaltende Symptome trotz negativem Ergebnis sollten differentialdiagnostisch geklärt werden.

LEISTUNGSMERKMALE DES TESTS

Klinische Leistungsmerkmale

Diagnostische Sensitivität und Spezifität

Der Hitadokkult II Test wurde mit klinischen Proben evaluiert, deren Status mittels eines anderen Schnelltests bestätigt wurde.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

		Anderer Schnelltest		
		Positiv	Negativ	Total
Hitadokkult II Test	Positiv	325	9	334
	Negativ	16	1024	1040
	Total	341	1033	1374

Diagnostische Sensitivität: 95,3% (92,5% - 97,3%)*

Diagnostische Spezifität: 99,1% (98,4% - 99,6%)*

Gesamtübereinstimmung: 98,2% (97,3% - 98,8%)*

*95% Konfidenzintervall

Analytische Leistungsmerkmale

Nachweisgrenze

Die Nachweisgrenze des Hitadokkult II Tests liegt bei 40 ng/mL, wenn im Puffer verdünntes Hämoglobin getestet wird. Bei verlängerten Ablesezeiten können auch Proben, die humanes Hämoglobin mit Konzentrationen unter 40 ng/mL enthalten, ein positives Ergebnis aufweisen.

Messbereich

Bei der Testung von Proben mit einer Hämoglobin-Konzentration von 10 µg/mL wurde keine Beeinträchtigung der Ausbildung der T-Linie (Prozoneneffekt) beobachtet. Bei 100 µg/mL wurde eine leichte Abnahme der T-Linienintensität beobachtet, was auf einen beginnenden Prozoneneffekt hinweist. Hb-Konzentrationen von 1000 µg/mL im Puffer wurden jedoch zuverlässig als positiv erkannt. Somit liegt der Messbereich des Tests zwischen 40 ng/mL und 1000 µg/mL (= ca. 1,6 µg/g bis 40 mg/g in nativen Stuhlproben, wenn 50 mg Stuhl in den Puffer gegeben werden). Falls Sie einen Prozoneneffekt vermuten, verdünnen Sie die Probe mit dem Puffer aus einem neuen Probennahmeröhrchen und wiederholen Sie die Messung.

Analytische Spezifität

Kreuzreaktivitätsstudie

Der Hitadokkult II Test ist spezifisch für humanes Hämoglobin und zeigt keine Kreuzreaktivität mit Hämoglobin aus Rinder-, Schweine-, Kaninchen-, Hühner-, Ziegen- und Hundeblut bei Konzentrationen bis zu 0,5 mg/mL.

Interferenzstudie

Puffer ohne Hämoglobin und Puffer mit einer Hämoglobin-Konzentration von 40 ng/mL wurde mit den folgenden potentiell interferierenden Substanzen versetzt. Alle Substanzen zeigten keine Interferenz mit dem Hitadokkult II Test.

Substanz	Konzentration	Substanz	Konzentration
Ascorbinsäure	0,2 mg/mL	Harnstoff	20 mg/mL
Acetylsalicylsäure	0,2 mg/mL	Glucose	20 mg/mL
Oxalsäure	0,6 mg/mL	Coffein	0,4 mg/mL
Bilirubin	1 mg/mL	Albumin	20 mg/mL
Harnsäure	0,6 mg/mL		

Präzision

Wiederholbarkeit

Die Wiederholbarkeit wurde durch das Testen von 20 Replikaten von Kontrollen in vier Konzentrationen (negativ, 20 ng/mL, 40 ng/mL und 1000 ng/mL Hämoglobin) bestimmt. Die Testungen wurden an einem Tag von einem Anwender mit 3 Chargen der Hitadokkult II Tests an einem Standort durchgeführt. >99% der Proben wurden richtig bestimmt (20/20 korrekte Testungen je Konzentration, 95%-Konfidenzintervall: 95,5% - 100% für jede Charge). Der Hitadokkult II Test zeigte eine akzeptable Wiederholbarkeit.

Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit wurde durch das Testen von 5 Replikaten von Kontrollen in vier Konzentrationen (negativ, 20 ng/mL, 40 ng/mL und 1000 ng/mL Hämoglobin) bestimmt. Die Testungen wurden an 5 verschiedenen Tagen von 3 Anwendern mit 3 unabhängigen Chargen der Hitadokkult II Tests an 3 verschiedenen Standorten durchgeführt. >99% der Proben wurden richtig bestimmt (225/225 korrekte Testungen je Konzentration, 95%-Konfidenzintervall: 99,6% - 100%). Der Hitadokkult II Test zeigte eine akzeptable Reproduzierbarkeit.

MELDUNG SCHWERWIEGENDER VORKOMMNISSE

Bei schwerwiegenden Vorkommnissen im Zusammenhang mit der Leistung des Hitadokkult II Tests informieren Sie bitte unverzüglich die nal von minden GmbH und die zuständige Behörde. Wenn möglich, den verwendeten Test und die entsprechenden Bestandteile des Test-Kits **nicht** entsorgen.

REFERENZEN

1. Ferlay, J., et al.; Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012; Int J Cancer (2015); 136(5): E359-86
2. Hardcastle J.D., et al.; Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorecatal cancer; Lancet (1996); 348 (9040): 1467-71
3. Kronborg O., et al.; Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test; Lancet (1996); 348 (9040): 1467-71
4. Allison J.E., et al.; Population screening for colorectal cancer means getting FIT: The past, present, and future of colorectal cancer screening using the fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT); Gut Liver (2014); 8 (2): 117-30

5. Park D.I:, et al.; Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening; Am J Gastroenterol (2010); 105 (9): 2017-25
6. Sultanian R., et al.; The impact of transitioning from guaiac-fecal occult blood testing to fecal immunochemical testing in a Canadian colon cancer sreening programm (2019) *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, gwz009, https://doi.org/10.1093/jcag/gwz009
7. Konrad G.; Are medication restrictions before FOBT necessary?; Can Fam Physician.(2012); 58(9): 939-948
8. Halloran S.P., et al.; European guidelines for qualtiy assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition DOI http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1309791 Endoscopy 2012; 44: SE65–SE87
9. Gies A., et. al.; Direct Comparison of Doagnostic Performance of 9 Quantitative Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer Screening: Gastroenterology; (2018); 154: 93-104
10. Yamamoto M., Nakama H., Cost-effectiveness analysis of immunochemical occult blood screening for colorectal cancer among three fecal sampling methods: Hepatogastroenterology, 2000 Mar-Apr, 47 (32) 396-399.

Rev. 0, 2022-05-23 OM