

RIDASCREEN® Haemoglobin

REF G09030



1. Campo di applicazione

Per la diagnostica *in vitro*. RIDASCREEN® Haemoglobin è un dosaggio immunoenzimatico per la determinazione quantitativa dell'emoglobina umana in campioni fecali.

2. Sintesi e spiegazione del test

In Germania ogni anno si verificano circa 62.000 nuovi casi di cancro del colon, e circa 35.000 persone muoiono ogni anno per le conseguenze della malattia^[1]. Questo rende il cancro del colon uno dei tipi più comuni di cancro e una delle cause di morte più frequenti in Germania. Circa il 20% dei nuovi casi ha un'anamnesi di familiarità per questo tipo di cancro e appartiene a un gruppo ad alto rischio^[2]. Il cancro del colon si sviluppa lentamente, nel giro di 10 - 12 anni, a partire da adenomi visibili al microscopio che spesso rimangono invariati per un certo periodo di tempo. Il riconoscimento e la rimozione precoce di questi adenomi comporta una prognosi favorevole di inversione fino alla guarigione completa. La colonscopia è il gold standard per la rilevazione diretta. I carcinomi e, talvolta, i grandi adenomi rilasciano in modo intermittente sangue ed emoglobina nel lume intestinale. L'emoglobina può quindi essere indicativa di sangue occulto (invisibile) nelle feci. La diagnosi mediante test immunologici consente generalmente di rimuovere precocemente polipi, adenomi e carcinomi nel corso di una successiva colonscopia. Questo approccio offre migliori possibilità di guarigione, come pure spese inferiori per il successivo trattamento dei pazienti.

3. Principio del test

RIDASCREEN® Haemoglobin utilizza anticorpi specifici in un metodo a sandwich. La superficie del pozzetto della piastra da microtitolazione viene rivestita con anticorpi policlonali diretti contro gli epitopi dell'emoglobina umana. Una sospensione del campione fecale da analizzare viene pipettata nel pozzetto della piastra da microtitolazione, quindi incubata. Questa procedura è seguita da una fase di lavaggio e da una seconda fase di incubazione insieme a un anticorpo anti-emoglobina monoclonale coniugato con perossidasi di rafano. In presenza di emoglobina, gli anticorpi immobilizzati, l'emoglobina, e l'anticorpo coniugato formano un complesso a sandwich. Gli anticorpi non legati marcati con l'enzima vengono rimossi in un'ulteriore fase di lavaggio. Nei campioni positivi, dopo l'aggiunta di un substrato, l'enzima legato converte la soluzione incolore nei pozzetti della piastra da microtitolazione in una soluzione blu. L'aggiunta di un reagente bloccante causa una variazione cromatica da blu a giallo. L'estinzione misurata è proporzionale alla concentrazione di emoglobina presente nel campione.

4. Contenuto della confezione

I reagenti nel kit sono sufficienti per 96 determinazioni.

Plate	96 test	Piastra da microtitolazione, 12 strisce da microtitolazione (frazionabili) in telaio di fissaggio; rivestimento con anticorpi policlonali (da coniglio) contro emoglobina umana
Diluent 3	15 ml	Tampone di diluizione del campione 3 (per la diluizione finale), soluzione NaCl tamponata con proteine; contiene lo 0,1% di NaN ₃ ; pronto per l'uso, rosso
Wash buffer	100 ml	Tampone di lavaggio 10x (concentrazione 10 volte), soluzione di NaCl tamponata con fosfato; contiene lo 0,1% di timerosal
Calibrator	2 confezioni	Calibratore (per confronto standard); 0,5 ml di liofilizzato
High control	2 confezioni	Controllo alto; 0,5 ml di liofilizzato
Low control	2 confezioni	Controllo basso; 2 ml di liofilizzato
Conjugate	12 ml	Coniugato; coniugato-perossidasi, anticorpo monoclonale anti-emoglobina umana (da topo) in soluzione proteica stabilizzata; pronto per l'uso
SeroSC	12 ml	Substrato; perossido di idrogeno/TMB; pronto per l'uso
Stop	12 ml	Reagente bloccante; acido solforico 1 N; pronto per l'uso

Le informazioni sulle sostanze pericolose sono conformi ai requisiti di etichettatura. Per ulteriori dettagli consultare le schede dati di sicurezza (SDS) su www.r-biopharm.com.

5. Istruzioni di conservazione

Tutti i reagenti, così come i calibratori liofilizzati, il controllo alto e il controllo basso devono essere conservati a una temperatura compresa tra 2 - 8 °C e possono essere utilizzati fino alla data di scadenza stampata sull'etichetta del reagente interessato. Dopo essere stati ricostituiti, il calibratore, il controllo alto e il controllo basso devono essere utilizzati immediatamente nel test. Smaltire le rimanenti soluzioni dei liofilizzati ricostituiti dopo il test. Il tampone di lavaggio diluito è utilizzabile per quattro settimane se conservato a una temperatura compresa tra 2 - 8 °C. Evitare la contaminazione microbica. Dopo la data di scadenza la garanzia di qualità non è più valida. Utilizzare le forbici per aprire la busta in alluminio contenente la piastra da microtitolazione facendo in modo di non rimuovere la chiusura a clip. Le strisce da microtitolazione inutilizzate devono essere

immediatamente riposte nella busta in alluminio e conservate a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C.

Evitare l'esposizione diretta alla luce del substrato incolore, per evitare la decomposizione o la colorazione blu per auto-ossidazione. Un substrato che sia diventato blu non deve essere utilizzato.

6. Reagenti necessari ma non in dotazione

6.1. Reagenti

- Acqua distillata o deionizzata

6.2. Accessori

- RIDA[®]TUBE Haemoglobin (Art. n. GZ3012)
- Vorticatore (opzionale, vedere punto 9.4. e 9.5.)
- Micropipetta con volume da 20 - 100 µl e 1000 µl
- Cilindro graduato (1000 ml)
- Cronometro
- Dispositivo di lavaggio per piastre da microtitolazione o pipette multicanale (300 µl)
- Fotometro per piastra da microtitolazione (450 nm; filtro di riferimento 620 nm)
- Carta da filtro (salviette da laboratorio)
- Contenitore per rifiuti con soluzione di ipoclorito allo 0,5 %

7. Avvertenze e misure precauzionali

Esclusivamente per la diagnostica *in vitro*.

Questo test deve essere eseguito esclusivamente da personale di laboratorio qualificato. Osservare le linee guida per il lavoro nei laboratori medici.

Nell'esecuzione del test, attenersi rigorosamente alle istruzioni per l'uso. Non pipettare con la bocca campioni o reagenti. Evitare il contatto con lesioni cutanee o mucose. Durante la manipolazione di campioni e reagenti indossare gli appositi dispositivi di protezione individuale (guanti, camice e occhiali di sicurezza adatti) e lavarsi le mani dopo aver eseguito il test. Non fumare, mangiare o bere nelle aree in cui vengono manipolati i campioni.

Per ulteriori dettagli, consultare le schede di dati di sicurezza (SDS) su

www.r-biopharm.com.

Il calibratore, il controllo alto e il controllo basso contengono sangue umano che è stato testato ed è risultato negativo per HIV ed epatite. Nonostante questo, il calibratore, i controlli, e i campioni fecali devono essere trattati come potenzialmente infettivi e manipolati nel rispetto delle disposizioni di sicurezza nazionali vigenti.

Il tampone di lavaggio contiene lo 0,1% di timerosal come conservante. Questa sostanza non deve entrare in contatto con la cute o le mucose.

Il tampone di diluizione del campione contiene lo 0,1% di NaN₃ come conservante.

Questa sostanza non deve entrare in contatto con la cute o le mucose.

Il perossido di idrogeno può provocare ustioni chimiche. Maneggiare con cautela. Il reagente bloccante contiene acido solforico 1 N. Evitare il contatto con la cute e con gli indumenti. Se il reagente entra in contatto con la cute, sciacquare con acqua. Tutti i reagenti e i materiali che entrano in contatto con campioni potenzialmente infettivi devono essere trattati con adeguati disinfettanti o messi in autoclave per almeno un'ora a 121 °C. ATTENZIONE: Per evitare la formazione di gas velenosi, i residui liquidi contenenti reagente bloccante devono essere neutralizzati prima di essere aggiunti a una soluzione di ipoclorito.

Gli utenti sono responsabili del corretto smaltimento di tutti i reagenti e materiali dopo l'uso. Per lo smaltimento attenersi alle disposizioni nazionali.

8. Raccolta e conservazione dei campioni

Raccogliere il campione fecale utilizzando le scanalature del bastoncino di prelievo fornito con RIDA®TUBE Haemoglobin, e metterlo nel tampone incluso in RIDA®TUBE Haemoglobin. Il campione rimarrà stabile nel tampone di estrazione per cinque giorni a 2 - 30 °C.

9. Esecuzione del test

9.1. Informazioni generali

Tutti i reagenti e la piastra da microtitolazione **Plate** devono essere portati a temperatura ambiente (20 - 25 °C) prima dell'uso. Le strisce da microtitolazione devono essere rimosse dalla busta di alluminio solo dopo il raggiungimento della temperatura ambiente. Mescolare bene i reagenti immediatamente prima dell'uso. Dopo l'uso, le strisce da microtitolazione (inserite in buste sigillate) e i reagenti devono essere conservati a una temperatura di 2 - 8 °C. Una volta usate, le strisce da microtitolazione non devono essere riutilizzate. Non utilizzare reagenti o strisce da microtitolazione se la confezione è danneggiata o i contenitori non sono sigillati ermeticamente. Evitare il contatto diretto dei campioni con i componenti del kit per prevenire la contaminazione crociata. Il test non deve essere eseguito in presenza di luce solare diretta. Si raccomanda di coprire o sigillare con una pellicola in plastica la piastra da microtitolazione per evitare la perdita per evaporazione.

9.2. Preparazione del tampone di lavaggio

Miscelare 1 parte di tampone di lavaggio 10x **Wash buffer** con 9 parti di acqua distillata (1:10). Eventuali cristalli presenti nel concentrato devono essere prima sciolti attraverso il riscaldamento (bagnomaria a 37 °C).

9.3. Preparazione del calibratore e del controllo alto (controllo basso opzionale)

Il calibratore [Calibrator], il controllo alto [High control], e il controllo basso [Low control] sono liofilizzati e devono essere disciolti subito prima dell'analisi nel tampone di diluizione del campione 3 [Diluent | 3]. Il calibratore [Calibrator] e il controllo alto [High control] vengono diluiti in 500 µl, mentre il controllo basso [Low control] viene diluito in 2 ml di tampone di diluizione del campione 3 [Diluent | 3]. I liofilizzati devono essere completamente disciolti senza lasciare residui prima dell'uso. A tale scopo può essere utilizzato un vorticatore. Il calibratore, il controllo alto o il controllo basso eventualmente avanzati devono essere smaltiti.

9.4. Preparazione e sospensione del campione con RIDA®TUBE Haemoglobin (Art. n. GZ3012)

10 mg di campione fecale sono aggiunti a RIDA®TUBE Haemoglobin precedentemente riempito con 2,5 ml di tampone di estrazione pronto all'uso. Se il campione fecale è liquido, è possibile prelevarne 10 µl con la pipetta e pipettarli direttamente nel tampone di estrazione. La procedura di prelievo e di estrazione del campione è descritta in dettaglio nel foglio illustrativo allegato alla provetta del campione fecale di RIDA®TUBE Haemoglobin, e può anche essere scaricata da www.r-biopharm.de.

Gli estratti fecali non devono essere conservati per più di 5 giorni a 4 - 30 °C o 2 settimane a 4 °C.

a) Diluizione manuale del campione

Come descritto al punto 8 delle istruzioni per l'uso di GZ3012, si aggiungono 50 µl della sospensione fecale ottenuta con RIDA®TUBE Haemoglobin (Art. n. GZ3012) al pozzetto nella piastra da microtitolazione e si diluiscono ulteriormente con 50 µl di RIDASCREEN® tampone di diluizione del campione 3 [Diluent | 3] direttamente nella piastra da microtitolazione.

b) Diluizione del campione in un sistema automatizzato

Se il test deve essere eseguito sul sistema ELISA automatizzato DSX (Dynex Technologies, Inc.), il protocollo di test specifico richiesto a tal fine deve essere richiesto a R-Biopharm AG e applicato al sistema.

Il numero di strisce da microtitolazione necessario è collocato nel telaio di fissaggio per la piastra da microtitolazione [Plate] RIDASCREEN® Haemoglobin. La sospensione fecale estratta con la provetta del campione viene automaticamente diluita 1:2 nel sistema ELISA sulla piastra da microtitolazione [Plate] (diluizione finale 1:500). 50 µl della sospensione fecale estratta da RIDA®TUBE Haemoglobin (Art. n. GZ3012) vengono pipettati nella piastra da microtitolazione per emoglobina e ulteriormente diluiti con 50 µl di tampone di diluizione del campione [Diluent | 3] direttamente nella piastra da microtitolazione.

Per istruzioni sulle modalità di esecuzione del test con altri sistemi di pipettaggio automatizzati per ELISA contattare R-Biopharm AG.

9.5. Prima incubazione

Dopo aver collocato un numero sufficiente di pozzetti nel telaio di fissaggio, a ogni pozzetto vengono aggiunti 100 µl di calibratore **Calibrator** disciolto (in duplicato) del tampone di diluizione del campione 3 **Diluent | 3** RIDASCREEN® (= controllo negativo), il controllo alto **High control**, e la sospensione del campione fecale da esaminare. Se necessario, è possibile utilizzare anche il controllo basso **Low control**. In questo caso ne vengono pipettati 100 µl nel pozzetto corrispondente. Quindi incubare la piastra per un'ora a temperatura ambiente (20 - 25 °C).

9.6. Primo lavaggio

a) Fase di lavaggio con trattamento manuale

Per ottenere risultati corretti è importante un accurato lavaggio da effettuare in stretta conformità con le istruzioni. Il prodotto di incubazione dei pozzetti deve essere svuotato in un contenitore per rifiuti contenente ipoclorito per la disinfezione. Quindi picchiettare la piastra su carta assorbente per rimuovere l'umidità residua. Lavare poi la piastra cinque volte, utilizzando ogni volta 300 µl di tampone di lavaggio diluito (vedere paragrafo 9.2). Assicurarsi che i pozzetti vengano completamente svuotati picchiettandoli dopo ciascun lavaggio su un'area di carta assorbente ancora asciutta e inutilizzata.

b) Fase di lavaggio in un sistema automatizzato

Quando si utilizza un dispositivo di lavaggio per micropiastre, accertarsi che la macchina sia regolata correttamente sul tipo di piastra da microtitolazione impiegato. Oltre a ciò, l'eventuale sospensione fecale non completamente priva di particelle prima del primo lavaggio deve essere rimossa manualmente mediante centrifugazione per evitare di bloccare gli aghi di lavaggio. Inoltre, assicurarsi che tutto il liquido venga aspirato in ogni fase di lavaggio. Dopo l'ultimo lavaggio, tamponare accuratamente la piastra su carta assorbente pulita o su carta da laboratorio al fine di eliminare l'eventuale umidità residua.

9.7. Seconda incubazione

Aggiungere 100 µl di coniugato **Conjugate** in ogni pozzetto. Quindi incubare la piastra per un'ora a temperatura ambiente (20 - 25 °C).

9.8. Secondo lavaggio

a) Fase di lavaggio con trattamento manuale

Dopo il periodo di incubazione, svuotare il coniugato dei pozzetti in un contenitore per rifiuti contenente una soluzione di ipoclorito per la disinfezione. Quindi picchiettare la piastra su carta assorbente per rimuovere l'umidità residua. Lavare poi la piastra cinque volte, utilizzando ogni volta 300 µl di tampone di lavaggio diluito. Assicurarsi che i pozzetti vengano completamente svuotati picchiettandoli dopo ciascun lavaggio su un'area di carta assorbente ancora asciutta e inutilizzata.

b) Fase di lavaggio in un sistema automatizzato

Inoltre, assicurarsi che tutto il liquido venga aspirato in ogni fase di lavaggio.

9.9. Terza incubazione

Aggiungere 100 µl di substrato **SeroSC** a ogni pozzetto. Quindi incubare la piastra per 15 minuti al buio a temperatura ambiente (20 - 25 °C). Successivamente, arrestare la reazione aggiungendo 50 µl di reagente bloccante **Stop** a ogni pozzetto.

Dopo avere miscelato con cura (picchiettando leggermente il lato della piastra), misurare l'assorbanza a 450 nm alla lunghezza d'onda di riferimento di 620 nm.

10. Controllo qualità – Indicazioni di instabilità o scadenza dei reagenti

Nel controllo qualità, il calibratore **Calibrator** (in duplicato), il controllo alto **High control** e il RIDASCREEN® tampone di diluizione del campione 3 **Diluent | 3** sono inoltre inclusi come controlli negativi per ogni test, al fine di dimostrare che il reagente è stabile e che il test è stato eseguito correttamente. Il test è stato eseguito correttamente quando la media di estinzione (OD) del controllo negativo a 450 nm/620 nm è inferiore a 0,05, e la media di estinzione (OD) mediata del calibratore rientra nell'intervallo indicato nella scheda di dati specifica del lotto. Si raccomanda inoltre di testare regolarmente il controllo alto per convalidare ulteriormente i risultati dei test. Il controllo dovrebbe rientrare nell'intervallo di concentrazione specifico del lotto indicato nella scheda di dati.

Quando RIDASCREEN® Haemoglobin analizzato elaborato su sistemi ELISA aperti e completamente automatizzati, a seconda del sistema la OD misurata del calibratore **Calibrator** può differire dall'intervallo indicato sul certificato specifico del lotto. Sui sistemi ELISA completamente automatizzati, il controllo alto **High control** è rilevante per la validità dei risultati del test e deve quindi essere sempre testato. L'utilizzo del controllo basso **Low control** non è indispensabile. Una deviazione dai valori attesi, come pure la torbidità del reagente o la colorazione blu del substrato che era incolore prima dell'aggiunta ai pozzetti possono indicare che il reagente è scaduto.

Se i valori fissati non vengono soddisfatti, prima di ripetere il test è necessario verificare i seguenti punti:

- Data di scadenza dei reagenti utilizzati
- Prestazioni funzionali dell'attrezzatura utilizzata (ad es. calibrazione)
- Correttezza della procedura di esecuzione del test
- Controllare visivamente che i componenti del kit non presentino contaminazione o perdite; non utilizzare una soluzione di substrato che sia diventata blu.

Se le condizioni continuano a non essere soddisfatte dopo la ripetizione del test, contattare il produttore o il proprio distributore locale R-Biopharm.

11. Valutazione e interpretazione

11.1. Quantificazione a punto singolo conformemente al modello logaritmico logistico a 4 parametri

Per determinare la concentrazione in $\mu\text{g/g}$ di emoglobina in un campione fecale, RIDASCREEN[®] Haemoglobin utilizza il modello logaritmico logistico a 4 parametri (4PL).

Per calcolare i risultati è necessario utilizzare il software di valutazione RIDA[®]SOFT Win.net. Il software RIDA[®]SOFT Win.NET o i relativi aggiornamenti possono essere ottenuti su richiesta contattando R-Biopharm AG o il distributore R-Biopharm locale. Al posto di RIDA[®]SOFT Win.NET si possono utilizzare anche altri software di valutazione che forniscono il modello logaritmico logistico a 4 parametri.

I parametri (A - D) necessari per il calcolo del 4PL della curva standard e il valore target per il calibratore, il controllo alto e il controllo basso si trovano nella scheda di dati specifica del lotto fornita con il kit del test e devono essere confrontati con i valori del software di valutazione prima della misurazione.

R-Biopharm AG calcola la curva standard (inclusi i parametri A - D) in condizioni di test ottimali per ogni lotto del kit, come pure un valore target e un intervallo consentito per la deviazione standard per il calibratore, il controllo alto e il controllo basso.

Il calibratore Calibrator viene testato anche per compensare le fluttuazioni del test e controllare la qualità della procedura di test. Il controllo alto serve solo per la validazione dei test interna del laboratorio in caso di elaborazione manuale. Se il test viene eseguito su un sistema ELISA automatizzato deve essere testato anche il controllo alto.

RIDA[®]SOFT Win.net calcola internamente il fattore di correzione F dalla media dell'analisi in duplicato del calibratore e del suo valore target. Questo fattore di correzione viene poi riconciliato con le assorbanze per i campioni fecali. I risultati del test possono essere valutati in modo sicuro e affidabile entro i limiti della curva standard.

11.2. Risultato del test

Ogni nazione definisce i valori di cut-off per la valutazione di un test positivo nello screening del cancro coloretale. In Germania, attualmente, non esiste un valore di cut-off ufficiale in μg di emoglobina/g di feci per definire positivo un risultato del test. Consigliamo a ogni laboratorio di stabilire la propria gamma di valori standard. Con riferimento allo studio condotto da *Gies et al.* ^[3], raccomandiamo un cut-off di **12,27 $\mu\text{g/g}$.**

12. Limiti del metodo

Il kit RIDASCREEN® Haemoglobin rileva epitopi di emoglobina umana in campioni fecali. Il sangue nelle feci può anche essere causato da fattori diversi dal cancro del colon-retto. Pertanto non è possibile dedurre una correlazione tra il livello di una determinata media di estinzione e la gravità dei sintomi clinici. I risultati ottenuti devono essere sempre interpretati in relazione ai segni e sintomi clinici.

Un risultato positivo è una chiara indicazione di sanguinamento intestinale che, tuttavia, può anche derivare da fattori non specifici del paziente (come il sangue mestruale nei pazienti di sesso femminile o le emorroidi).

Un risultato negativo non esclude potenziali alterazioni emorragiche nella parete intestinale. La negatività del risultato può dipendere dall'escrezione intermittente di sangue e di conseguenza da un livello di antigene insufficiente nel campione o da una distribuzione disomogenea dell'emoglobina nel campione fecale.

13. Prestazioni e caratteristiche

13.1. Sensibilità analitica

Per determinare la sensibilità analitica del test ELISA RIDASCREEN® Haemoglobin è stato determinato il limite di bianco (LoB) in 207 test di campioni negativi. Il limite di rilevazione (LoD) provvisorio è stato quindi determinato da una serie di diluizioni seriali con 10 fasi di diluizione. Per confermare il LoD sono stati testati anche 3 campioni dal LoD provvisorio in 10 replicati ciascuno con un lotto del kit RIDASCREEN® Haemoglobin. I risultati sono mostrati nella tabella seguente.

	MV [OD 450/620 nm]	$\mu\text{g/g}$
LoB	0,007	-
LoD	0,021	0,28

Il limite di rilevazione è 0,28 $\mu\text{g/g}$ di emoglobina.

13.2. Specificità – Interferenza

Per identificare potenziali sostanze interferenti, ai campioni fecali sono stati aggiunti mucina, stearina/acido palmitico, diclofenac e una miscela di ciclamato/saccarina nelle seguenti concentrazioni:

Concentrazione della	sostanza
Mucina	5%
Stearina/acido palmitico	40%
Diclofenac	0,1%
Miscela di ciclamato/saccarina	1,3%

Nessuna delle sostanze ha avuto effetti sui risultati dei test alle concentrazioni indicate.

13.3. Stabilità dell'analita

Per determinare la stabilità dell'emoglobina dell'analita in RIDA[®]TUBE Haemoglobin, al tampone di estrazione sono stati aggiunti 20 campioni utilizzando il bastoncino di prelievo di RIDA[®]TUBE Haemoglobin. Le provette con gli estratti sono state conservate a 4 °C, 23 °C e 30 °C. Gli estratti sono rimasti stabili per cinque giorni. Cinque estratti supplementari sono stati aliquotati e misurati dopo due settimane di conservazione a 4 °C e -20 °C. I risultati hanno rivelato che gli estratti possono essere conservati per due settimane sia alla temperatura di 4 °C che alla temperatura di -20 °C.

15. Cronologia delle versioni

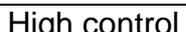
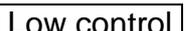
Numero della versione	Capitolo e descrizione
2018-08-23	Revisione generale
2018-08-23	13. Prestazioni e caratteristiche 13.1. Sensibilità analitica 13.2. Specificità - interferenza 13.3. Stabilità dell'analita 14. Cronologia delle versioni 15. Panoramica dei simboli 16. Bibliografia

15. Descrizione dei simboli

Simboli generali

	Diagnostica <i>in vitro</i>
	Leggere il foglio illustrativo
	Codice identificativo
	Utilizzabile fino a
	Temperatura di conservazione
	Numero articolo
	Quantità di test
	Data di produzione
	Produttore

Simboli specifici del test

	Piastra da microtitolazione
	Tampone di diluizione del campione
	Tampone di lavaggio 10x
	Calibratore
	Controllo alto
	Controllo basso
	Coniugato
	Substrato
	Reagente bloccante

16. Bibliografia

1. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/K/Krebs/Krebsgeschehen_RKI.pdf (Informationsstand am 23.08.2018)
2. Valle L Genetic predisposition to colorectal cancer: Where we stand and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2014 Aug 7; 20(29): 9828–9849.
3. Gies A, Cuk Katharina, Schrotz-King P, Brenner H Direct Comparison of Diagnostic Performance of 9 Quantitative Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology* 2018;154:93 - 104
4. Sieg A, Wirth A, Lüthgens K, Schmidt-Gayk H. Sechs Jahre Stuhlblut-Screening mit einem immunologischen Test auf humanes Hämoglobin. *Verdauungskrankheiten* 2002; 20(2): 114-117.
5. Sieg A, Scheida M, John MR, Hertel A, Schroter M, Luthgens K, Schmidt-Gayk H. Validity of new immunological human fecal hemoglobin and albumin tests in detecting colorectal neoplasms - an endoscopy-controlled study. *Z Gastroenterol* 1998; 36(6): 485-90.
6. Sieg A, Hertel A, John MR, Luthgens K, Schmidt-Gayk H. Screening for colorectal neoplasms with a new immunological human faecal haemoglobin and albumin test. *Eur J Cancer Prev* 1998; 7(4): 279-85.
7. Haug U, Brenner H. A simulation model for colorectal cancer screening: potential of stool tests with various performance characteristics compared with screening colonoscopy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(2): 422-8.
8. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Shiratori Y. A Comparison of the Immunochemical Fecal Occult Blood Test and Total Colonoscopy in the Asymptomatic Population. *Gastroenterology* 2005; 129: 422–428.
9. Nakama H, Kamijo N, Abdul Fattah AS, Zhang B. Validity of immunological faecal occult blood screening for colorectal cancer: a follow up study. *J Med Screen* 1996; 3(2): 63-5.
10. Nakama H, Kamijo N. Accuracy of immunological fecal occult blood testing for colorectal cancer screening. *Prev Med* 1994; 23(3): 309-13.
11. Nakama H, Kamijo N, Fujimori K, Fattah AS, Zhang B. Relationship between fecal sampling times and sensitivity and specificity of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer: a comparative study. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(7): 781-4.
12. Itoh M, Takahashi K, Nishida H, Sakagami K, Okubo T. Estimation of the optimal cut off point in a new immunological faecal occult blood test in a corporate colorectal cancer screening programme. *J Med Screen* 1996; 3(2): 66-71.

13. Hirobe K, Owaki T, Matsuzawa Y. 7 years of annual mass screening for colorectal cancer in office workers - usefulness of 3-day RPHA method. Sangyo Eiseigaku Zasshi 1995; 37(3): 187-94.
14. Cervantes C, Vega H, Perez L, Feliu R. Enzyme immunoassay for occult faecal blood. Z Med Lab Diagn 1989; 30(8): 431-6.