

**NACIONALNA PRILAGODITEV PRIMERJALNE ANALIZE
UPORABE PRESEJALNIH TESTOV FIT IN gFOBT
V ORGANIZIRANEM PRESEJANJU
RAKA NA DEBELEM ČREVESU IN DANKI
V EVROPI**

Taja Čokl, Valentina Prevolnik Rupel

NACIONALNA PRILAGODITEV PRIMERJALNE ANALIZE UPORABE PRESEJALNIH TESTOV FIT IN gFOBT V ORGANIZIRANEM PRESEJANJU RAKA NA DEBELEM ČREVESU IN DANKI V EVROPI

Avtorici: Taja Čokl¹, Valentina Prevolnik Rupel²

1 Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana

2 Inštitut za ekonomska raziskovanja, Kardeljeva ploščad 17, 1000 Ljubljana

Strokovni pregled: Dominika Novak Mlakar, Spomemka Lajtner

Izdajatelj: Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva 2, Ljubljana

Elektronski vir.

Spletni naslov: <http://www.nijz.si/>

Kraj in leto izdaje: Ljubljana, 2015

Priprava vrednotenja presejanja raka na debelem črevesu in danki na evropski ravni je potekala v okviru projekta EUnetHTA Joint Action 2, v okviru 4. delovnega paketa. Pri nacionalni prilagoditvi evropske študije za Slovenijo sta sodelovali dve partnerici iz Slovenije, in sicer Nacionalni inštitut za javno zdravje in Inštitut za ekonomska raziskovanja.

Zaščita dokumenta

© 2015 NIJZ

© 2015 IER

Vse pravice pridržane. Reprodukcijska po delih ali v celoti na kakršenkoli način in v kateremkoli mediju ni dovoljena brez pisnega dovoljenja avtorja. Kršitve se sankcionirajo v skladu z avtorsko, pravno in kazensko zakonodajo.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.345/.351-006(4)(0.034.2)

ČOKL, Taja

Nacionalna prilagoditev primerjalne analize uporabe presejalnih testov FIT in gFOBT v organiziranem presejanju raka na debelem črevesu in danki v Evropi [Elektronski vir] / Taja Čokl, Valentina Prevolnik Rupel. - El. knjiga. - Ljubljana : Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2015

ISBN 978-961-6911-84-9 (pdf)

1. Prevolnik Rupel, Valentina

282948352

Kazalo vsebine

Povzetek	V
Zdravstveni problem in trenutna uporaba tehnologije	1
Uvod	1
Metodologija	1
Zdravstveni problem	1
Zdravstveni problem in breme bolezni v Sloveniji	2
Metode odkrivanja bolezni in ciljna populacija	3
Odkrivanje bolezni, faze bolezni in zdravljenje bolezni	6
Zaključek	8
Tehnične značilnosti tehnologije	9
Uvod	9
Metode	9
Princip imunokemijske metode za določanje prikrite krvi	9
Določitev prazne vrednosti pri imunokemijski kvantitativni metodi	10
Materiali in oprema	11
Evidenca vodenja presejalnega programa	12
Zaključek	12
Varnostni vidik	13
Uvod	13
Metode	13
Psihološki vidiki lažno pozitivnih in lažno negativnih izidov rezultatov testiranja	13
Kolonoskopije in zapleti v Programu Svit	16
Posebnosti FIT tehnologije in tveganja škodnih dogodkov	17
Varnost FIT v primerjavi z alternativnimi tehnologijami, ki se uporabljajo za isti namen	18
Sprejemljivost FIT	18
Poklicna škoda pri uporabi FIT	19
Vprašanje dokazov povečanega ali zmanjšane pojavljanja škode v različnih organizacijskih okoljih	19
Zaključek	19
Klinična učinkovitost	20
Uvod	20
Metodologija	20
Analiza in sinteza	20
Vpliv FIT v primerjavi z gFOBT v presejalnem testiranju na splošno umrljivost	21
Vpliv uporabe tehnologije FIT vs. gFOBT na simptome oziroma odkrivanje in preprečevanje napredovanja adenomov	22
Vpliv uporabe FIT tehnologije na upravljanje oziroma spreminjanje potreb preostalih tehnologij	22
Preskus natančnosti, ukrepi točnosti	23
Natančnost zaznavanja prikrite krvavitve v blatu s FIT v različnih okoljih	24
Razlike med intra- in inter- opazovalci variacij FIT razlag	26
Zaključek	27

Ekonomski vidik	28
Metodologija	28
Vrste virov za presejanje pri uporabi testa FIT v primerjavi z uporabo testa gFOBT	29
Porabljeni viri pri uporabi testov FIT in gFOBT v okviru organiziranega presejanja	31
Mejni učinki testa FIT v primerjavi s testom gFOBT	33
Stopnje mejne stroškovne učinkovitosti (ICER)	35
Etični vidik	38
Organizacijski vidik	39
Uvod	39
Metodologija	39
Analiza in sinteza	39
Organiziranost presejalnega programa	40
Odzivnost vabljenih za sodelovanje v programu	43
Kadri	45
Komunikacijske dejavnosti	46
Zagotavljanje kakovosti centraliziranega programa in strošek programa	48
Zaključek	51
Družbeni vidik	52
Družbena področja, na katera vpliva uporaba testov FIT in gFOBT	52
Posredovanje navodil za odvzem, hrambo in vrnitev vzorcev blata udeležencem presejanja s testoma FIT in gFOBT	54
Kaj vpliva na odločitev pacientov oziroma državljanov o tem, kateri test bodo uporabili, FIT ali gFOBT?	55
Pravni vidik	57
Prostovoljnost sodelovanja udeležencev	57
Zahteva do ustreznega svetovanja in informacij, ki naj bodo na voljo udeležencu	58
Enakost dostopnosti do testiranja	58
Postopki za zagotovitev informacij in podatkov, potrebnih za potek programa presejanja	59
Literatura	60
Priloga 1	68

Povzetek

Priprava vrednotenja presejanja raka na debelem črevesu in danki (v nadaljevanju RDČD) na evropski ravni je potekala v okviru Joint Action 2 EUnetHTA, v okviru 4. delovnega paketa. Pri pripravi vrednotenja so kot uredniki sodelovale številne agencije in inštituti iz evropskih držav, iz Slovenije sta pri omenjenem 4. delovnem paketu sodelovala Inštitut za ekonomska raziskovanja in Nacionalni inštitut za javno zdravje. Glavni urednik publikacije vrednotenja na evropski ravni je Jesús Gonzales-Enriquez iz Italije, uredniški odbor pa so sestavljali AAZ, Hrvaška; UTA, Estonija; ISCIII, Španija; GÖG, Avstrija; HVB, Avstrija; IER, Slovenija; HVB, Avstrija.

Vrednotenje je vsebovalo pregled vseh 9 domen: zdravstveni problem in uporaba tehnologije, tehnične značilnosti, varnost tehnologije, klinična učinkovitost, ekonomska učinkovitost, etični vidik, organizacijski vidik, družbeni in pravni vidik.

Pri nacionalni prilagoditvi evropske študije za Slovenijo sva izhajali iz narejene študije ter obdržali vsebine, ki so za Slovenijo relevantne. Dodatna iskanja so se nanašala na nacionalne podatke in pregled nacionalne ravni, prenos študije pa ne vsebuje dodatnih, novih analiz na nacionalni ravni, ki v okviru evropske študije niso bile izdelane. Prvi poizkus prenosa študije iz evropske na nacionalno raven je pokazal, da je kar nekaj vprašanj v okviru študije, ki se na evropski ravni zdijo smiselna, na nacionalni ravni pa niso zadostna za razumevanje dogajanja ali so odvečna in nepotrebna. Pri vseh domenah so bile potrebne dopolnitve in precejšnja preoblikovanja teksta. V veliki meri je to posledica razlik v analizi posameznih domen na evropski ravni – vsako domeno je oblikoval drug partner, druga agencija. Kljub enotnim navodilom so razlike in razhajanja v oblikovanju odgovorov in analizi med domenami izjemno velike.

RDČD je 3. najpogostejši rak na svetu, in drugi najpogostejši v razvitih državah. Večina rakov debelega črevesa izhaja iz nemalignih adenomov v obliki adenomatoznih polipov. Zato je presejalni test še posebej primeren za pregledovanje. Cilj presejalnih pregledov je zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti. S preventivno odstranitvijo adenomov, še preden postanejo maligni, in z zgodnjo postavitvijo diagnoze RDČD ter pravilnim zdravljenjem lahko pacienti živijo naprej skoraj brez posledic. V razvitih državah se približno pri 40 do 50% prebivalstva v času njihovega življenja razvije ena ali več oblik adenomov, vendar večina teh adenomov nikoli ne napreduje v RDČD. Le pri 5,6% populacije se dejansko razvije RDČD. Povprečno trajanje razvoja adenoma do RDČD, ki sicer poteka neopaženo, se ocenjuje, da traja vsaj 10 let. Ta dolga latentna faza zagotavlja priložnost za zgodnje odkrivanje bolezni.

Po podatkih OECD (2012) se je umrljivost zaradi raka na debelem črevesu v Sloveniji povečala za 0,8 % v desetletnem obdobju. Leta 2000 je smrtnost znašala 25,4%, v letu 2010 pa 25,6%.

V zadnjih 10 letih se je groba incidenčna stopnja raka v Sloveniji zvečala pri moških za 3,5% povprečno letno, pri ženskah pa za 2,6%. Groba stopnja umrljivosti se je v zadnjih 10 letih višala pri moških za 1,8% povprečno letno, pri ženskah pa za 2,2%. Več kot polovica zvečanja incidence gre na račun staranja prebivalstva.

V Sloveniji so v Program Svit, državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja raka na debelem črevesu in danki, od 1. julija 2015 dalje vabljeni osebe med 50. in vključno 74. letom starosti. Za namene presejanja različne države uporabljajo različne metode. Najbolj razširjeni sta metodi hematest z gvajak (gFOBT) in imunokemični test (FIT). Testa FIT in gFOBT na prikrito krvavitev v blatu sta neinvazivna testa in zato ni pričakovati neposredne škode za udeležence. Posredno škodo lahko povzroči napačna ali prepozno postavljena diagnoza in poznejša kolonoskopija, katere cilj je odkritje in odstranitev adenomov. Na skupno število neželenih dogodkov lahko vplivamo s številom kolonoskopij, ki so odvisne od občutljivosti in specifičnosti presejalnih testov. Poleg tega imata lahko oba testa, gFOBT in FIT pozitiven psihološki učinek, povezan s postopkom pri negativnem rezultatu testiranja. Skupno število neželenih učinkov je odvisno od specifičnosti in občutljivosti testov, zato se ti lahko razlikujejo med FOBT in FIT.

V pregledu klinične učinkovitosti primerjalne študije uporabe tehnologij FIT in gFOBT zagotavljajo informacije glede specifične umrljivosti, prav nobena pa ne poroča o vplivu posamezne tehnologije na smrtnost udeležencev v presejalnih testiranjih. Trenutni podatki iz sistematičnih pregledov in kliničnih preskušanj kažejo na večjo občutljivost za odkrivanje RDČD in adenomov in višjimi stopnjami odkrivanja RDČD in adenomov pri presejanju s FIT v primerjavi s standardno gFOBT. Z razpoložljivimi dokazi o učinkovitosti FIT lahko trdimo, da imamo argumente za primernejše izvajanje testiranja s FIT namesto z gFOBT (brez neposrednih dokazov za visoko kakovostni RCT na umrljivosti zaradi kolorektalnega raka), saj predstavlja enako visoko specifičnost in višje stopnje zaznavanja za napredovane adenome in raka.

Rezultati analiz stroškov in učinkovitosti na splošno ugotavljajo, da ima presejanje z uporabo FIT ali FOBT testa relativno ugoden ICER v primerjavi z možnostjo brez presejanja. Čeprav za nobenega od testov ne moremo trditi, da je vedno bolj stroškovno učinkovit kot drug, modeli stroškovne učinkovitosti večkrat izpostavijo FIT kot test z bolj ugodnim ICER. Kljub temu je potrebno opozoriti, da FIT zaradi svoje višje občutljivosti v primerjavi z gFOBT zahteva več kapacitet za izvajanje diagnostičnih kolonoskopij. Posledica je večja poraba resursov ter potencialna škoda in stroški, ki so povezani z izvajanjem dodatnih kolonoskopij pri uporabi FIT testa. V Sloveniji so v Splošnem dogovoru za leto 2014 partnerji sklenili, da je financiranje presejalnega in diagnostičnega programa Svit na podlagi realizacije eno od prioritarnih področij financiranja. Program SVIT se izvaja s testom FIT. Program SVIT se načrtuje na podlagi realizacije preteklega leta. ZZS posebej, kot ločeno zaračunljiv material plačuje testerje za ugotavljanje prikrite krvavitve v blatu (po ceni 6,54 EUR) in sredstva za čiščenje črevesja pred kolonoskopijo (po ceni 11,99 EUR) (SD za leto 2014). Zavod izvajalcem plača vse realizirane storitve v okviru državnega presejalnega programa Svit. Skupaj so stroški za izvedbo programa SVIT v Sloveniji v letu 2014 znašali 3.455.157 EUR.

Primerjava obeh testov za presejanje z etičnega vidika ne predstavlja pomembnih etičnih pomislekov. Glavna vprašanja se nanašajo na vprašanje avtonomije posameznika, za kar moramo poskrbeti z objektivnimi informacijami, z objektivnim merjenjem koristi in tveganj in pravičnosti pri definiranju zajema populacije.

Pogled na organizacijo presejanja RDČD v Sloveniji nam razkrije, da ima Slovenija na nacionalni ravni organiziran in centralno voden program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in

raka na debelem črevesu in danki - Program SVIT, ki se izvaja od leta 2009. Nosilec programa je Nacionalni inštitut za javno zdravje.

Program SVIT temelji na odkrivanju prikrite krvavitve v blatu z imunokemičnim testom (Fecal occult Blood Test – FOBT). Namenjen je ženskam in moškim, starim 50 do vključno 74 let, ki so vključeni v osnovno zdravstveno zavarovanje. Posamezniki iz ciljne populacije so vključeni v program na vsaki dve leti. Rezultati preverjanja omogočajo zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb na debelem črevesu in danki, ki bi se lahko morebiti razvile v kolorektalnega raka. Posamezniki z pozitivnim testom so povabljeni na kolonoskopijo.

Pri presejalni kolonoskopiji bodo odkriti polipi odstranjeni, odvzeto tkivo pa poslano na histopatološko preiskavo. Celoten postopek sodelovanja v programu je za udeležence brezplačen. Postopek je voden centralno iz Centra Svit, v katerem opravljajo tudi teste FOBT. Ob pozitivnem izvidu se v postopek vključi osebni zdravnik, ki sodeluje v pripravah na kolonoskopijo in kasneje spremlja pacientovo nadaljnjo obravnavo skladno z diagnozo, ter zdravniki specialisti gastroenterologi v izbranih centrih za opravljanje kolonoskopije.

Z vidika družbene sprejemljivosti študije trdijo, da je FIT test bolj sprejemljiv, saj ne zahteva prilagoditev v dieti ali pri jemanju zdravil. Vseeno tudi pri uporabi FIT testa določene omejitve pri jemanju zdravil so: npr. potrebno je prekiniti jemanje antikoagulantov. Višjo odzivnost v FIT skupini študije pripisujejo tudi manjšemu številu potrebnih vzorcev kot pri testu g-FOBTin bolj preprostemu načinu jemanja vzorca.

Pravna vprašanja se osredotočajo predvsem na enakost dostopa do presejanja preko definiranja skupin populacije z večjim tveganjem za raka, na pravico posameznika do zavrnitve presejanja ter ustreznost zagotavljanja informacij posamezniku, saj gre za posameznike, ki so »zdravi«.

Zdravstveni problem in trenutna uporaba tehnologije

Uvod

Cilj domene je pregled nad zdravstvenim problemom RDČD in sedanja uporaba različnih metod presejalnih testov na prikrito krvavitev v blatu v Evropi, kot tudi uporaba FIT alternativno ime za imunokemični preizkus prikritekrvavitve (iFOBT) v blatu, razred testov na prikrito krvavitev v blatu, ki predstavlja eno od nekaj različnih možnosti presejalnih testov na prikrito krvavitev v blatu.

Metodologija

Metode, ki so bile uporabljene za pridobivanje podatkov o domeni in opisno analizo: sistematični pregled literature za iskanje recenziranih člankov, pregled slovenskih podatkovnih virov in pregled sive literature.

Prvi korak vključuje sistematično iskanje literature z uporabo ene slovenske in 6 mednarodnih spletnih zbirk podatkov: Digitalne knjižnice Slovenije, PubMed, EBSCO Host / Medline, JSTOR, Springer Link, Science direct in Wiley Online Library. Drugi korak postopka predstavlja pregled pomembnih slovenskih znanstvenih revij in publikacij, na temo slovenskega presejalnega programa - programa Svit in RDČD v Sloveniji. Pregledanih je bilo petustreznih slovenskih časopisov: Zdravniški vestnik, Onkologija, Zdravstveno Varstvo, Endoskopska revija in Radiologija in onkologija. Pregledana je bila siva literatura za vse ocenjevalne elemente domene. Iskanje je bilo izvedeno za obdobje od leta 2006, ki je leto začetka pobude za presejalni program zgodnjega odkrivanja RDČD, do julij 2015. Z uporabo te iskalne strategije je bilo najdenih pet pomembnih člankov, pet ustreznih publikacij; Nacionalni program za nadzor raka, Slovensko poročilo za leto 2011, podatki iz SLORA (Register raka RS) in nekaj dodatnih sivih virov preko internetnega brskalnika Google.

Zdravstveni problem

Rak debelega črevesa in danke je 3. najpogostejši rak na svetu, in drugi najpogostejši v razvitih državah (NIJZ, 2014). Večina RDČD izhaja iz nemalignih adenomov v obliki adenomatoznih polipov. Zato je presejalni test še posebej primeren za pregledovanje. Cilj presejalnih pregledov je zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti. S preventivno odstranitvijo adenomov preden postanejo maligni in z zgodnjo postavitvijo diagnoze RDČD, ter pravilnim zdravljenjem, lahko pacienti živijo naprej skoraj brez posledic. V razvitih državah, približno 40 do 50% prebivalstva v času svojega življenja razvije eno ali več oblik adenomov, vendar se večina teh adenomov nikoli ne razvije v RDČD. Le pri 5,6% populacije se dejansko razvije RDČD. Povprečno trajanje razvoja adenoma do RDČD, ki sicer poteka neopaženo, se ocenjuje, da traja vsaj 10 let. Ta dolga latentna faza zagotavlja priložnost za zgodnje odkrivanje bolezni (NIJZ, 2014; EPAAC, 2013).

V Evropi, v letu 2008, je RDČD predstavljal 12,4% smrti, 11,5% pri moških in 13,5% vseh smrti pri ženskah. V Evropi je bilo opaziti trend naraščanja povprečne incidence RDČD v zadnjih letih, in v

prihodnosti je pričakovati, da se bo število novih primerov in smrtnih primerov, povezanih z RDČD povečalo (Seliarova-Foucher et al., 2012). Na Mednarodni agenciji za raziskave raka (IARC) ocenjujejo, da se bo število novih primerov RDČD v Evropi povečalo na 502.000 v letu 2020, medtem ko naj bi se letno število smrtnih primerov zaradi RDČD v Evropi povečala na 248.000 (EUCAN, 2015).

Zdravstveni problem in breme bolezni v Sloveniji

Epidemiološki podatki za Slovenijo:

Slika 1. Pojavnost raka debelega črevesa in danke v Sloveniji za obdobje 1999 – 2011



Po podatkih Registra raka Republike Slovenije je leta 2011 v Sloveniji za RDČD zbolelo 1.633 ljudi, od tega 991 moških (86,5/100.000) in 642 žensk (61,2/100.000), umrlo pa 771 bolnic in bolnikov, kar je 13,5% vseh smrti zaradi raka. Največ rakov je vzniknilo na debelem črevesu (57%), 9% na rektosigmoidni zvezi, 44% pa jih je nastalo v danki. To je druga najpogostejša vrsta raka pri moških (15,9% vsega raka) in tretji najpogostejši rak pri ženskah (13,6% vsega raka). RDČD v Sloveniji je, po podatkih iz leta 2011, drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka (SLORA, 2015a).

Incidenca se veča od sredine 50. let prejšnjega stoletja, nekoliko hitreje v zadnjih dvajsetih letih. Petletno preživetje teh bolnikov je le 54-odstotno, kar je 3 % pod evropskim povprečjem. Petletno relativno preživetje se postopno izboljšuje zaradi večjega odstotnega deleža zdravljenih bolnikov, izboljšanja operacijske tehnike in več systemskega zdravljenja (Primic Žakelj et al., 2013).

V preventivi RDČD je najpomembnejši zdrav življenjski slog z vzdrževanjem normalne telesne teže, z nekajenjem, zdravo prehrano in telesno dejavnostjo. K odkrivanju bolezni v začetnem stadiju oziroma odstranitvi predrakavih sprememb pa največ prispeva organizirano populacijsko presejanje prebivalcev v Programu Svit (Primic Žakelj et al., 2013).

Pri dedno obremenjeni populaciji se RDČD začne pojavljati že krog dvajsetega leta starosti, v populaciji z običajno ogroženostjo pa se incidenca začne večati po 50. letu starosti. V letih 2005–2008 je povprečno letno po 65. letu starosti zbolelo 70% bolnikov in bolnic z rakom debelega črevesa (708 od 1.008) in 64% bolnikov in bolnic z rakom danke (506 od 789) (Primic Žakelj et al., 2013).

Po podatkih OECD se je umrljivost zaradi RDČD v Sloveniji povečala za 0,8 %, v desetletnem obdobju. Leta 2000 je smrtnost znašala 25,4%, v letu 2010 pa 25,6% (OECD, 2012).

V zadnjih 10 letih se je groba incidenčna stopnja RDČD v Sloveniji zvišala pri moških za 3,5% povprečno letno, pri ženskah pa za 2,6%. Groba umrljivostna stopnja se je v zadnjih 10 letih višala pri moških za 1,8% povprečno letno, pri ženskah pa za 2,2%. Več kot polovica zvišanja incidence gre na račun staranja prebivalstva (SLORA, 2015b).

Odkrivanje bolezni v začetnem stadiju oziroma odstranitev predrakavih sprememb je ključnega pomena pri zmanjševanju bremena bolezni, k čemur nedvomno veliko pripomore organiziran državni Program Svit.

Metode odkrivanja bolezni in ciljna populacija

Cilj presejalnih programov je pravočasno odkriti predrakave spremembe in RDČD pri čim večjem deležu ciljne populacije, saj zgodaj odkrite primere lahko zelo uspešno pozdravimo, s pravočasnim odstranjevanjem polipov pa lahko nastanek tega raka celo preprečimo.

Najustreznejši starostni razpon za presejanje ni posebej raziskan. Po priporočilu Sveta in evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejalnih programih in diagnostiki RDČD, ki se nanaša na FOBT, je za moške in ženske priporočen razpon starosti od 50 do vključno 74 let, ob upoštevanju, da je s povprečnim tveganjem v tej starostni skupini več kot 100 milijonov žensk in moških v EU (EC, 2003).

Dejavniki, ki dajejo posamezniku večjo izpostavljenost tveganju, vključujejo družinsko anamnezo z RDČD ali adenomom, osebno anamnezo RDČD ali adenom in kronične vnetne črevesne bolezni. Posamezniki z visokim tveganjem, niso vključeni v ciljne populacije v tem poročilu. Priporočila se lahko nekoliko razlikujejo, za posebne skupine prebivalstva, na primer v ZDA; Inštitut za klinično izboljšanje sistemov (ICSI) priporoča rutinske preglede za odkrivanje RDČD za vse povprečno tvegane bolnike od 45 let in več za afriške Američane ali ameriške Indijance (Medical Advisory Secretariat, 2009a). V nekaterih primerih se priporoča zgornja starostna omejitev. Ameriški Multi-Society Task Force za raka debelega črevesa (USMSTF) priporoča rutinske presejalne preglede do starosti 75 let (Medical Advisory Secretariat, 2009a).

Posredni dokazi kažejo, da je zmanjšanje umrljivosti zaradi udeležbe v presejalnem programu podobna v različnih starostnih skupinah med 45 in 80 let. V skladu s smernicami EU (Segnan, Patnick and von Karsa, 2010), mora testiranje v okviru nacionalnega programa vključevati starostni razpon vsaj 60 do 64 let, v katerih sta incidenca in umrljivost zaradi RDČD visoka, pričakovana življenjska doba pa je še vedno precejšnja. Od tam se lahko starostni razpon razširil tudi

na mlajše in starejše posameznike, pri čemer se upošteva ravnovesje med tveganjem in koristmi in razpoložljivimi sredstvi.

V Slovenijiso v Program Svit, državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja RDČD, od 1. julija 2015 dalje vabljeni osebe med 50. in vključno 74. letom starosti (Program Svit, 2015). Marca 2015 je bila v Uradnem listu objavljena sprememba Pravilnika za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni, ki je omogočila vključitev populacije do vključno 74 let. V drugi polovici leta 2015 bo tako vabljeni populacija med 69. in vključno 74. letom, ki doslej v Program Svit še ni bila vključena. V posameznem ciklu bo tako presejanih 110.000 oseb več kot doslej, to je 55.000 oseb več letno. V program, ki v Sloveniji poteka že od leta 2009, so bile doslej vabljeni vsi prebivalci Slovenije, stari med 50 in vključno 69 let in z urejenim osnovnim zdravstvenim zavarovanjem. V posameznem ciklu izvajanja programa, ki traja dve leti, je vabilo za sodelovanje v Programu Svit prejelo nekaj več kot pol milijona oseb (SLORA, 2015a). Program je finančno v celoti pokrit s strani zdravstvene zavarovalnice ZZZS.

Za namene presejanja različne države uporabljajo različne metode (Segnan, Patnick and von Karsa, 2010). Najbolj razširjeni sta metodi hematest z guaiac (gFOBT) in imunokemični test (FIT). Oba izpolnjujeta merila za populacijsko presejanje, ki jih je priporočila Svetovna zdravstvena organizacija. Alternativne metode so dražje: DNK testiranje blata, fleksibilna sigmoidoskopija s hematestom ali brez njega, kapsularna endoskopija, totalna kolonoskopija, magnetna resonanca, tomografska kolonografija in rentgensko slikanje z uporabo kontrastnega sredstva (barijev klistir). Presejalni test naj bi bil hiter, poceni in preprost, njegov namen ni postavljanje končne diagnoze. Bolnike s pozitivnim testom je potrebno napotiti na dodatne diagnostične preiskave in zdravljenje mora biti uspešno.

FOBT na osnovi guaiac' je še vedno pogosto uporabljena metoda za odkrivanje krvi v blatu. V letu 2007, po poskusnem priporočilu Sveta Evropske unije iz leta 2003, je bila ta metoda edina uporabljena presejalna metoda v dvanajstih državah: Bolgarija, Češka, Finska, Francija, Madžarska, Latvija, Portugalska, Romunija, Slovenija, Španija, Švedska in Združeno kraljestvo (Agenas, 2014). Vendar se v Sloveniji gFOBT ni uporabljal za namen populacijskega presejanja ampak le kot oportunistična metoda predno se je leta 2009 začel Program Svit. Hematest (gvajak metoda) izkorišča peroksidazno dejavnost hema, ki se po stiku z gvajakom obarva modro. Njegova učinkovitost je bila analizirana v številnih randomiziranih kontroliranih preskušanjih. Test zazna komponento hema hemoglobina, ki je identična človeških in živalskih vrsti, je kemično stabilen in se le delno razgradi med prehajanjem skozi prebavni trakt. Vzorec je stabilen do 21 dni. Test je sorazmerno poceni, preprost za izvedbo, vendar ni primeren za avtomatčno odčitavanje rezultata, torej je njegova slabost subjektivna ocena odčitane testa in se pri tem zgreši preveč napredovalih polipov in rakov. Test ni specifičen le za krvavitve s področja debelega črevesa in danke, ampak zazna krvavitve v celotnih prebavilih. Test zahteva 3 dnevno dieto brez mesa ali živil, ki vsebujejo kri (hem) pred testiranjem, da bi izločili lažno pozitivne rezultate (OECD, 2012). Pred testiranjem je potrebno opustiti uživanje nekaterih tablet (kot aspirin) in uživanje limone. Nedavna študija je pokazala omejeno občutljivost tega testa za napredne adenome (11%) in karcinomov (13%) (Mandel et al., 1993). Za FOBT na osnovi guaiac' je dokazano, da je klinično in ekonomsko učinkovit, kadar se uporablja za test na prikrito

krvavitev v blatu in je bila do leta 2009 najpogosteje uporabljena metoda (Program SVIT, 2015). Trenutno je na tržišču veliko testov, ki temeljijo guaiac', kot Coloscreen, Helena Laboratories, Texas, ZDA; Hema zaslonom Immunostics Inc.; Hemocult, Beckman Coulter Inc.; Hemocult Sensa, Beckman Coulter Inc.; MonoHaem, Chemicon Europe Ltd.; Hema-Check, Siemens PLC; HemaWipe, MEDTEK Diagnostics LLC.

Imunokemični test (FIT) v nasprotju z guaiac' (gFOBT) zazna protitelesa, ki so specifična za človeški hemoglobin. FIT test je kvantitativna metoda določanja hemoglobina v blatu na avtomatiziranih analizatorjih, kar pomeni možnost analize velikega števila vzorcev udeležencev v presejalnem programu in pridobivanja več rezultatov hkrati, po standardiziranih pogojih. Ob tem FIT zagotavlja visoko kakovost pridobljenih rezultatov analiziranja. V primerjavi z guaiac' zazna tudi večji delž polipov in rakov, čemur je presejanje za zgodnj odkrivanje patologije tudi namenjeno. Test je tudi bolj specifičen za odkrivanje krvavitev v delu debelega črevesa in danke. Test ne zahteva dodatnih priprav za udeleženca v obliki diete in ne prepoveduje uživanja zdravil. Na voljo je široka paleta kvalitativnih in kvantitativnih testov, z različno stopnjo občutljivosti in specifičnosti, kot so Hem-SP / MagStream H, Fujirebio Inc. Japonska, OC-Sensor, Eiken Chemical Co., Tokio, Japonska; FOB Gold, Medinostics; Sentinel Diagnostics SpA, Milano, Italija. Strokovna javnost se vse bolj nagiba k uporabi imunokemičnega testa za presejanje CRC, saj ima v primerjavi s testom guaiac' boljše razmerje med občutljivostjo in specifičnostjo testa, kar omogoča odkrivanje udeležencev z večjo verjetnostjo malignih sprememb. S tem testom lahko v višjem odstotku zmanjšamo tudi umrljivost (Morikawa et al., 2005). Imunokemične teste uporabljajo tudi na Japonskem, Avstraliji, Franciji, Angliji in Kanadi (Medical Advisory Secretariat, 2009b).

Iz podatkov, ki smo jih prejeli s pomočjo ankete članic EUnetHTA, so uporabo testiranja z imunokemičnim (FIT) testom poročali: Avstrija (provinca Burgenland), Rusija, Luksemburg, Litva, Italija (Veneto in Lazio), Japonska, Škotska, Španija, Romunija, Francija, Hrvaška in Slovenija (Huic et al., 2014). Po podatkih Mednarodnega Cancer Screening omrežja (maj 2008), imunokemične tehnike izvajajo tudi na Madžarskem (2 pilotna programa).

V Sloveniji presejalni program temelji na (Institute of Biostatistics and Analysis, 2013; EPAAC, 2013):

- analizi vzorcev s presejalnim FIT testom na avtomatskem analizatorju,
- osebe s pozitivnim presejalnim testom so napotene na kolonoskopijo.

Slovenija že od uvedbe nacionalnega presejanja v okviru Programa Svit od leta 2009 uporablja kvantitativno FIT metodo na avtomatskem analizatorju (EPAAC, 2013), najprej MagStreamHT, Fujirebio Inc., Japan, od novembra 2011 uporablja FIT test proizvajalca EIKEN, Japan, s statusom CE certificate (Program Svit, 2015).

Stopnja udeležbe v različnih presejalnih programih RDČD (pilotni programi, uvedeni programi) se v Evropi in v svetu na splošno gibljejo od 14,4% do 63,8%. Kolonoskopija pa ostaja zlati standard in omogoča odvzem biološkega tkiva za histologijo. V Sloveniji se je v prvem in drugem krogu vabljenja za sodelovanje odločilo 56,9% in 57,7% povabljenih (NIJZ, 2014).

Vsi laboratoriji, ki opravljajo presejalno storitev morajo po pravilniku, ki določa strokovne in tehnične pogoje za izvajanje laboratorijskih preiskav na področju laboratorijske medicine, imeti zaposlen ustrezno usposobljen kader in imeti dovoljenje za delo izdano s strani Ministrstva za zdravje (Komisija za laboratorijsko dejavnost) (Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicine, 2004). Laboratoriji izvajajo postopke notranjega nadzora kakovosti in sodelujejo v zunanji mednarodni kontroli kakovosti (Segnan, Patnick and von Karsa, 2010).

Številne države članice so vzpostavile nacionalne programe, ki temeljijo na presejalnih testih gFOBT, nekatere še načrtujejo, spet druge imajo poskusno različico. Nekatere države so sprejele le gFOBT, nekaj držav samo FIT, druge spet neko mešanico med FOBT in endoskopijo, ali pa samo kolonoskopijo. Slovenija že od uvedbe nacionalnega presejanja RDČD v okviru Programa Svit leta 2009 uporablja FIT tehnologijo, ki kaže boljše rezultate odkrivanja patoloških sprememb v debelem črevesu. Populacijski vzorec vabljenih v presejalni program RDČD je za oba spola med 50. in vključno 74. letom starosti.

V skladu s smernicami EU iz leta 2010 in po ugotovitvah, da ima FIT izboljšane testne lastnosti kot gFOBT, je trenutno priporočilo izbora za presejalni program RDČD test FIT (Council Recommendation on cancer screening, 2010). Pri sprejemanju odločitev med različnimi testi, je potrebno upoštevati tudi skladnost in splošno sprejemljivost presejalnega testa med uporabniki.

Odkrivanje bolezni, faze bolezni in zdravljenje bolezni

V presejanju se uporablja imunokemični test na prikrito krvavitev v blatu, s katerim se med navidezno zdravimi išče tiste posameznike, ki imajo povečano tveganje za raka. Ob pozitivnem presejalnem testu, torej če je prisotna kri v blatu, se osebo napoti na kolonoskopijo, ki pojasni vzrok krvavitve v črevesju. Med testiranimi je bilo v prvem krogu 6,2%, v drugem pa 6% pozitivnih. Med 908 raki, odkritimi v prvem presejalnem krogu, jih je bilo kar 70% v zgodnji fazi (stadij I in II). Od tega je bilo 862 rakov odkritih znotraj programa in 46 primerov raka na kolonoskopijah izven Programa Svit (NIJZ, 2014).

Od junija 2009 do decembra 2013 je bilo pri 33.207 osebah, ki so sodelovale v prvih treh krogih Programa Svit in imele pozitiven test na prisotnost prikrite krvavitve v blatu, opravljenih 33.969 kolonoskopij. Vzorci za histopatološko preiskavo so bili odvzeti pri 65% kolonoskopij, ta delež pa se s časom ni spreminjal. Število odvzetih vzorcev je variiralo od 1 do 26, njihovo povprečje (2,3) pa se je počasi večalo – od 2,1 v letu 2009 do 2,5 v letu 2013. Delež kolonoskopij z vsaj eno odkrito spremembo in povprečno število sprememb sta signifikantno pozitivno korelirala z moškim spolom in višjo starostjo. Med 51.268 pregledanimi spremembami jih je bilo 1.163 (2,3%) diagnosticiranih kot karcinom, 162 (0,3%) kot suspektno za karcinom, 35.275 (68,8%) kot adenom in 8.476 (16,5%) kot hiperplastični polip ali sesilna serirana lezija. Med preostalimi 6.192 spremembami (12,0%) je bilo 669 vnetnih polipov, 146 leiomiomov, 71 lipomov, 26 nevroendokrinih tumorjev, 3 limfomi in 3 metastatski ovarijski karcinomi (NIJZ, 2014).

Glede najhujših najdb pri kolonoskopiranih osebah so podatki zbrani le za prvi krog. Pozitivna napovedna vrednost (PNV) kolonoskopije je bila 6,2% za karcinom, 37,0% za napredovali adenom (definiran kot adenom ≥ 10 mm in/ali adenom z displazijo visoke stopnje ali z vilozno komponento) in 55,6% za neoplazijo (adenom ali karcinom). PNV je bila signifikantno višja pri moških in starejših osebah. Preliminarne analize kažejo, da se v naslednjih krogih PNV za neoplazijo le minimalno niža, izrazito nižja pa je PNV za napredovali adenom in karcinom (NIJZ, 2014).

Pri zdravljenju raka debelega črevesa in danke se Slovenija opira na Strokovne smernice (2010), ki so bile izdelane s številnimi strokovnjaki v okviru Onkološkega inštituta Ljubljana.

Zdravljenje raka debelega črevesa je predvsem kirurško, ob upoštevanju načel onkološke kirurgije, ki zahtevajo odstranitev primarnega tumorja v zdravo in z zadostnim varnostnim robom in odstranitev regionalnih bezgavk z morebitnimi metastazami (Maučec Zakotnik et al., 2009). Uveljavljene so tudi laparoskopsko podprte resekcije. Z ultrazvočno preiskavo in računalniško tomografijo ugotavljamo morebitno metastatsko bolezen, z endoskopsko ultrazvočno preiskavo in magnetno resonanco pa lokalno stanje bolezni. Pri raku spodnje in srednje tretjine debelega črevesa v kliničnih stadijih T1-2, N0 bolnike najprej operiramo in se za pooperativno zdravljenje odločimo na podlagi patohistološkega zvida. Pri višjih stopnjah bolezni je primarno zdravljenje onkološko z radioterapijo in kemoterapjo, sledi jima operacija (Young and Rozen, 2006).

Operacija primarnega tumorja je torej prvi način zdravljenja, izvedba je odvisna od njegove lege. Potrebna je tudi pri razširjeni bolezni, saj bi tumor lahko povzročil zaporo črevesa. Odstrani se lahko le del črevesa, včasih pa v celoti, sledi povezava med tankim črevesom in danko; odvajanje blata je normalno. Če je tumor v spodnji tretjini danke, je potrebna amputacija danke; nato črevo navzdol slepo zapreti, zgornji del črevesa pa izpeljati skozi trebušno steno – anus preater (stoma).

Zdravljenja raka debelega črevesa (Maučec Zakotnik et al., 2009):

- Stadij I - potreben le operativni poseg.
- Stadij II in slaba prognoza (agresivni tip tumorja) - običajno sledi operaciji še dodatna (adjuvantna) kemoterapija.
- Stadij III – tudi ti bolniki imajo adjuvantno kemoterapijo. S tem uničimo morebitne mikro-zasevke in izboljšamo preživetje.
- Stadij IV - tudi pri razširjeni bolezni je zdravljenje s citostatiki učinkovito. Zmanjšamo obseg bolezni, njene znake in izboljšamo preživetje. Manjše število zasevkov samo v enem organu (1–3 v jetrih ali pljučih) je mogoče tudi operativno odstraniti. Operacija je včasih mogoča tudi po zdravljenju s kemoterapijo, ko se je obseg bolezni toliko zmanjšal, da je preostanek tumorja možno kirurško odstraniti.

Zdravljenje raka danke je nekoliko drugačno zaradi lege - končni del je fiksiran v mali medenici. O zdravljenju danke se odloči po zamejitvi bolezni. Lokalno napredovali tumor je možno z obsevanjem zmanjšati in nato operirati. Bolnike v stadiju II in III po operaciji se tudi obseva, da se zmanjša

možnost lokalne ponovitve. Bolniki s stadijem III in IV so zdravljeni enako kot tisti z rakom debelega črevesa v enakih stadijih.

Zaključek

Ugledne mednarodne agencije za raziskave raka ocenjujejo, da se bo število novih primerov RDČD v Evropi tudi v bodoče povečevalo. Ocenjena dolga latentna faza zagotavlja priložnost za zgodnje odkrivanje bolezni in odkrivanje bolezni v začetnem stadiju oziroma odstranitev predrakavih sprememb, kar je ključnega pomena pri zmanjševanju bremena bolezni, k čemur nedvomno veliko pripomore organiziran državni Program Svit.

Slovenija že od uvedbe nacionalnega presejanja RDČD v okviru Programa Svit leta 2009 uporablja imunokemični test oziroma FIT tehnologijo, ki kaže boljše rezultate odkrivanja patoloških sprememb v debelem črevesu. Zaključuje se že tretji dvoletni krog presejanja. Trend gibanja odzivnosti kaže, da se stopnja odziva iz leta v leto povečuje, vendar še vedno nismo dosegli željene 70% odzivnosti. V novem presejalnem krogu bo k sodelovanju v program povabljenih 110.000 oseb več, saj je od julija 2015 populacijski vzorec vabljenih v presejalni program, za oba spola, med 50. in vključno 74. letom starosti. Zelo razveseljivo je, da je med vsemi odkritimi primeri RDČD odkritih kar 71% v zgodnji fazi, ko onkološko zdravljenje po odstranitvi bolnega tkiva ni potrebno. To je pomembna razlika med stanjem brez presejanja pred začetkom izvajanja Programa Svit, kajti brez testiranja je v tako zgodnji fazi odkritih le okoli 12% rakov na debelem črevesu. Še bolj pa nas veseli, da lahko odstranimo že napredovale polipe, predrakave spremembe, s tem pa razvoj raka preprečimo.

Slovenija poskuša upravljati raka in adenome na podoben način kot druge evropske države. Pri tem se opira na svoje strokovne (nacionalne) smernice, izdelane s strani številnih strokovnjakov v okviru Onkološkega inštituta Ljubljana, ki so v skladu z ameriški in evropski priporočili in se osvežijo na vsaki dve leti.

Tehnične značilnosti tehnologije

Uvod

FIT (Faecal Immunochemical Test) je alternativno ime za imunokemično testno prikrivo krvavitev v blatu. Uporablja kri kot indikator prisotnosti tumorja (Segnan, Patnick and von Karsa, 2010).

Prikriva kri je nepričakovano prisotna kri v blatu. Fiziološka izguba krvi z blatom je 2 do 3 mL/dan, kar predstavlja 2,42 mg hemoglobina/g blata. Kadar je izguba krvi z blatom povečana ali kadar je blato pomešano s svetlo krvjo in sluzjo, ali kadar gre za prisotnost temne krvi v blatu, lahko posumimo na raka debelega črevesa in danke (Melanson, Petersen and Lewandrowski, 2006). Ker gre za izredno zahrbtno bolezen so presejalni programi pomembno orodje za preprečevanje in zgodnje odkrivanje te bolezni. Od leta 2009 poteka v Sloveniji Program Svit, ki je zasnovan na imunokemični kvantitativni metodi, ki zazna človeški hemoglobin v blatu. Pri pozitivnem izidu presejalnega testa se izvede kolonoskopija (Program Svit, 2007). Pred preiskavo s FIT ni potrebna dieta, dovoljeno je uživanje zdravih. Analiza vzorcev blata je popolnoma avtomatizirana. Diagnostična specifičnost imunokemične preiskave za odkritje RDČD je 95%, diagnostična občutljivost pa od 70-90%. S presejalno kolonoskopijo, ki jo zagotavlja Program Svit, se diagnosticirajo in obenem odstranjujejo (zdravijo) tako predrakaste, kot rakaste spremembe. Z odstranjevanjem polipov se preprečuje razvoj raka v prihodnosti (Program Svit, 2007).

Primarni cilj presejalnega programa je zmanjšanje umrljivosti zaradi raka na debelem črevesu in danki za 30% ter z odkrivanjem in odstranjevanjem polipov tudi zmanjšanje obolevnosti zaradi raka na debelem črevesu in danki za 20% (Koren, b.d.). Sekundarni cilji programa pa so tudi: večji delež bolnikov z rakom, odkritih v zgodnji fazi bolezni, zmanjšanje stroškov zdravljenja bolezni, izboljšanje kakovosti življenja ljudi, ki zbolijo za rakom na debelem črevesu in danki, ter zadovoljstvo ljudi zaradi pozitivnih in smiselnih ukrepov za varovanje njihovega zdravja v zdravstvenem sistemu (Melanson, Petersen and Lewandrowski, 2006).

Metode

Cilj je opis tehnične značilnosti iFOBT oziroma FIT (Faecal immunochemical test). Za pridobivanje podatkov o tehničnih značilnostih tehnologije je bila uporabljena osnovna domenska literatura, spletna in ročno iskana literatura in literatura nacionalnega presejalnega programa. Opisna analiza je bila izvedena iz več različnih virov informacij.

Princip imunokemijske metode za določanje prikrive krvi

Metoda za določanje okultne krvi v blatu je imunokemijska, saj temelji na aglutinacijski reakciji antigena in protiteles, vezanih na polistirenskih delcih lateksa. Antigen predstavlja človeški hemoglobin v ekstraktu vzorca blata. Protitelesa so poliklonska in zanje velja, da so specifično in imajo afiniteto za določen antigen. Poliklonska protitelesa so uporabljena zaradi velikih variacij pri sestavi

globulinov in različic pri posameznikih. Pridobljena so z imunizacijo glodalcev (zajci, kunci): antigen, ki ga injiciramo živali, povzroči, da B limfociti proizvedejo imunoglobuline - protitelesa, specifična za ta antigen, ki jih lahko nato izoliramo iz živalskega seruma. Nastalo motnost po imunokemični reakciji merimo turbidimetrično, kar pomeni, da merimo padec intenzitete prepuščene svetlobe zaradi motnosti suspenzije. Motnost se meri pod kotom 0° od vpadnega žarka. Analizator daje signal, ko žarek svetlobe naleti na kompleks hemoglobin – protitelo. To pomeni, da se motnost suspenzije vzorca, ki jo izmerimo pri valovni dolžini 660nm, poveča, in je obratnosorazmerna s koncentracijo človeškega hemoglobina v vzorcu blata (Rozen, Waked, Vilkin, Levi and Niv, 2006; Kac, 2013). Količina svetlobe, ki jo blokira nastala suspenzija delcev, ni odvisna samo od koncentracije, ampak tudi od velikosti delcev (Černe, Ostanek; 2012).

K analznemu kompletu imunokemijske kvantitativne metode sodijo testne epruvete s pufrom, ki stabilizira molekulo hemoglobina (Rozen, et al., 2006; Kac, 2013). Puffer je raztopina ene ali več spojin, ki zagotavlja stabilnost pH vrednosti in zadrži kompleksno obliko proteina. Na pH pufernih raztopin vpliva sprememba temperature in dodatek nevtralnih soli (Fakulteta za farmacijo, 2002; Kac, 2013). Kot pufri so pomembni tudi proteini, predvsem tisti z veliko histidina. Če pogledamo iz fiziološkega vidika, tudi hemoglobin, ki vsebuje 36 histidinskih ostankov, sodi k sekundarnemu fiziološkemu puferskemu sistemu, saj pomaga vzdrževati pH krvi v zelo ozkih mejah okrog 7,4 (Pivk, 2013, 2006; Kac, 2013).

Preiskovanci v Programu Svit sami odvzamejo dva zaporedna vzorca blata v časovnem zamiku 3 do 4 dni in ju pošljejo po pošti v laboratorij na analizo (Program Svit, 2015). Postavlja se vprašanje zanesljivosti rezultatov pri podaljšanem časovnem zamiku od odvzema vzorca blata do izvedbe preiskave. To vprašanje temelji na dejstvu, da se pri presejalnih programih prikritih krvavitev v blatu ne sme spregledati in dobiti moramo čim manjše število lažno negativnih rezultatov. Le tako doseže raziskovanje prikrite krvi v blatu svoj temeljni namen. Eden od dejavnikov povečanja verodostojnosti raziskave je zagotovo puffer. Koncentracija hemoglobina v vzorcih blata se spreminja pri podaljšanem shranjevanju pred analizo v laboratoriju. V puftru se hemoglobin ekstrahira iz blata in različna sestava pufrov vpliva na spreminjanje koncentracije hemoglobina v vzorcih blata, merjenes časom (Kac, 2013). Koncentracije hemoglobina v vzorcu blata v sestavi pufrja morajo biti čim bolj stabilne. Najnovejši puffer proizvajalca Eiken, ki se uporablja v Programu Svit, je bil izdelan z namenom, da bi zmanjšali izgube hemoglobina do analize vzorcev, zato so ga obogatili s proteini, antioksidanti, stabilizatorji in solmi (Program Svit, 2015). Natančna sestava pufrja sodi v poslovno skrivnost podjetja Eiken.

Določitev prazne vrednosti pri imunokemijski kvantitativni metodi

Pražno vrednost določimo tako, da med navidezno zdravimi odkrije tiste, ki imajo bolezen in se jih loči od tistih, ki je nimajo (Castiglione, 2009; Kac, 2013). Pražna koncentracija je najnižja smiselna koncentracija, ki ima klinični pomen in je tista vrednost hemoglobina v blatu, s katero opredelimo ali je rezultat pozitiven ali negativen. Pri imunokemijski kvantitativni metodi je pražna koncentracija hemoglobina nastavljiva. Pomembno je, da metoda ni preobčutljiva, saj bi s tem dobili nizko klinično uporabnost zaradi zaznavanja fiziološke količine krvi v blatu, ki ne odraža prisotnosti bolezni. Prav

tako pa metoda ne sme biti premalo občutljiva, saj bi s tem spregledali rakava obolenja kolorektalnega trakta. Prag hemoglobina lahko nastavimo navzgor tako, da se pokriva s klinično pomembnimi rezultati, navzdol pa jo lahko pomaknemo samo do meje določitve, ki je objektivna omejitev metode. Za določitev prazne koncentracije se upoštevajo tudi stroški in dostop do kolonoskopije. Meja zaznavanja ali analitska občutljivost metode je merilo za spoznavo čim manjše količine merjene snovi v vzorcu (Kotnik, 2005; Levi 2007; Kac, 2013). Levi s sodelavci je v članku zapisal ugotovitev, da je diagnostična občutljivost za klinično pomembne neoplazme (rak in napredovali polipi) 72,5% in diagnostična specifičnost 88,6% pri prazni vrednosti 50 µg/L. Če prazno vrednost povečamo na 100 µg/L se diagnostična občutljivost zmanjša na 61,5%, diagnostična specifičnost pa se poveča na 93,4% (Levi 2006; Kac 2013).

V nacionalnem presejalnem programu je ob upoštevanju dejstva, da gre za preiskovance z zmernim tveganjem, določena prazna vrednost 100µg/L, oziroma 17 µgHb/g blata, kadar pa imamo simptomatske preiskovance, kjer je potrebna občutljivejša diagnostika adenomov in malignih obolenj, pa prazno koncentracijo nastavimo na 50 µg/L oziroma 8,5 µg/g blata (Program SVIT; 2015).

Čas, ki preteče od odvzema vzorca blata do analize v laboratoriju, je pomemben, saj lahko dobimo rezultate, ki ne odražajo dejanskega stanja pacienta. Zato je v presejalnem programu ob upoštevanju vseh dejstev, določena prazna vrednost, ki daje maksimalne izide preiskav glede na namen programa.

Materiali in oprema

V Programu Svit za potrebe presejanja uporabljamo posebne epruvete II. generacije pufra, ki omogoča daljšo stabilnost odvzetih vzorcev. Preiskovanci prejmejo navodilo o načinu odvzema blata in pripravljanja vzorcev blata ter priporočilo, da odvzete vzorce blata hranijo na hladnem do pošiljanja po pošti (Program SVIT, 2015).

Za analizo in določanje krvi v vzorcu blata se pri imunokemijskem FIT testu uporabljajo sledeči materiali in oprema (Program SVIT, 2015):

- posebne epruvete II. generacije pufra za pripravo vzorcev blata, proizvajalca Eiken Chemical, Tokio, Japonska,
- biokemični analizator OC – Senzor Diana podjetja Eiken Chemical, Tokio, Japonska,
- avtomatske pipete,
- hladilni prostor, ki zagotavlja temperaturo shranjevanja reagentov, kalibratorjev, pufrov 2-8°C,
- zaboji za ločevanje in odstranjevanje odpadkov (za sežig),
- rokavice, maske in delovne obleke kot del zaščitne opreme laboratorijskega osebja,
- aparat za redistilacijo vode določene kvalitete.

Izbira analizatorjev, način dela, posebnosti odvzema in priprave vzorcev blata, naj bi bila predvsem dobra, zadovoljiva za izvajanje presejanja in prijazna uporabniku (preiskovancu) z namenom znižanja predanalitičnih napak, saj le na tak način zagotovimo finančno in logistično dobre rezultate. Vsi zaposleni v Programu Svit se redno udeležujejo izobraževanj in izpolnjujejo znanje z novostmi.

Evidenca vodenja presejalnega programa

Vsak presejalni program zahteva beleženje več vrst podatkov, kar v Sloveniji dosledno upoštevamo. Pri tem se opiramo naevropske smernice iz leta 2010 (Segnan, 2010) in zbiramo pomembne podatke o vsakem posamezniku, ki je opravil testiranje v nacionalnem presejalnem programu, kot so: podatki o vsakem posameznem udeležencu, rezultati testiranja po spolu in starosti za vsak presejalni preskus (pozitivni, negativni, neustrezen in napotitev na kolonoskopijo), beleženje odločitve, sprejete kot posledica rezultata, diagnostika in postopek zdravljenja, vključno z izidi zdravljenja, in navedba zapleta, ki nastane med izvajanjem postopkov presejalnega programa.

Podatki so povezani na individualni ravni iz vseh zunanjih podatkovnih virov, vključno z registrom prebivalstva in registrom raka v ciljni populaciji. Vendar pa Program Svit še ni neposredno povezan z registrom vzroka smrti, ker še ni zakonske podlage. Podatkovna baza je sestavljena iz posameznih zapisov, en zapis na osebo je za vsako presejalno epizodo. Predhodno so bila pridobljena vsa pravna dovoljenja za evalvacijo programa. Z doslednim beleženjem lahko ocenimo učinkovitost presejanja.

Zaključek

V Sloveniji uporabljamo imunokemijsko metodo za določanje okultne krvi v blatu že od uvedbe presejalnega programa Svit, leta 2009. V presejalnih programih prikritih krvavitev v blatu ne smemo spregledati in dobiti moramo čim manjše število lažno negativnih rezultatov. Le tako doseže odkrivanje prikrite krvi v blatu svoj temeljni namen. Eden od dejavnikov je zagotovo pufer. V Sloveniji uporabljamo najnovejši pufer proizvajalca Eiken, ki je bil izdelan z namenom, da bi zmanjšali izgube homoglobina do analize vzorcev in je v ta namen obogaten s proteini, antioksidanti, stabilizatorji in solmi. Čas, ki preteče od odvzema vzorca blata do analize v laboratoriju, je pomemben, saj lahko dobimo rezultate, ki ne odražajo dejanskega stanja pacienta. Zato je v presejalnem programu ob upoštevanju vseh dejstev, določena prazna vrednost, ki daje maksimalne izide preiskav glede na namen programa. Pri pozitivnem izidu presejalnega testa se izvede kolonoskopija, ki velja za zlati standard. V laboratorijih se uporablja napredna tehnologija in vsi zaposleni v Programu Svit se redno udeležujejo izobraževanj in izpolnjujejo znanje z novostmi. Da bi čimbolje ocenili učinkovitost presejanja, v presejalnem programu beležimo več vrst podatkov, pri čemer se opiramo naevropske smernice (2010).

Varnostni vidik

Uvod

Test FIT za analizovzorcev blata na prikrito krvavitev jeneinvaziven test in zato ni pričakovati neposredne škode za udeležence. Posredna škoda je lahko povzročena z napačno ali prepozno postavljeno diagnozo in v zvezi s poznejšo kolonoskopijo, katere namen je odkritje in odstranitev adenomov. Na skupno število neželenih dogodkov je mogoče vplivati s številom kolonoskopij, ki so odvisne od občutljivosti in specifičnosti presejalnih testov(Hewitson, 2003). Poleg tega ima lahko test FIT pozitiven psihološki učinek v zvezi s postopkom pri negativnem rezultatu testiranja.

Metode

Cilj je opisati varnost metode FIT z morebitnimi neželenimi ali škodljivimi učinki. Ker je kolonoskopija neposredno povezana s FIT so opisani tudi neželeni učinki kolonoskopij. Pri iskanju virov je kot glavni vir informacij uporabljena domenska literatura in interni podatki Programa Svit. Uporabljene so tudi študije HAS (Haute Autorité de Santé, 2008; Haute Autorité de Santé, 2013). Opravljen je sistematičen pregled baze Cochrane ter dodatno iskanje literature preko spletnega orodja Google, z najdenimi usmeritvami, priporočili in nekaj prosto dostopnih študij iz revij Oxford, PubMed ipd..

Psihološki vidiki lažno pozitivnih in lažno negativnih izidov rezultatov testiranja

Sčasoma nas lahko skrbijo psihološki vplivi presejalnih rezultatov, s psihološkimi posledicami rezultatov lažno pozitivnih in lažno negativnih testov in neudobje udeležencev v zvezi s postopki. Skupno število neželenih učinkov je odvisno od občutljivosti in specifičnosti presejalnih testov. Prav tako je skupno število neželenih učinkov kolonoskopije odvisno od izkušenosti kolonoskopista (Hewitson, 2007).

Lažno pozitivni rezultati testov lahko povzročijo tesnobo in stres pri preiskovancih. Prav tako obstaja možnost napačne diagnoze (ki vodi do nepotrebnih preiskav ali zdravljenja) in zapletov, povezanih z zdravljenjem. Tako lažno pozitivni kot lažno negativni testi lahko povzročijo anksioznost, stres, napačno diagnozo in zamudo pri začetku zdravljenja. Lažno negativni rezultati testov lahko odložijo začetek zdravljenja (NHS Centre for Reviews and Dissemination, 2007).

Postopki presejanj s FIT, s pozitivnim rezultatom, ki jim sledi kolonoskopija, imajo lahko psihološki učinek na vsakodnevno življenje preiskovancev in raven tesnobe, so poročali v več študijah. Rezultati teh raziskav so bili psihična obolevnost, anksioznost, stres, skrbi in vpliv na vsakdanje življenje (NHS Centre for Reviews and Dissemination, 2007).

Pogostost kolonoskopijskih zapletov se med študijami razlikuje. Obolevnost, povezana s kolonoskopijo, je ocenjena na 5%, in sicer so to poročanja o manjših zapletih, kot so napihnjenost, bolečine v trebuhu ali drugi zapleti, povezani s pripravo črevesa na kolonoskopijo. Večji zapleti so redki in vključujejo predrtje črevesja in krvavitve(MSAC, 2004; HAS, 2013).

Opaziti je mogoče tudi zaplete, povezane s sedacijo (hipoksije) ali kardiovaskularne zaplete, vendar so večji zapleti redki. Tveganja okužbe so zelo redka (MSAC, 2004; HAS, 2013). Ena od študij opisuje zadrego, ki jo doživljajo preiskovanci med endoskopijo (Senore et al., 2011).

Senore (Senore et al., 2011) so ugotovili, da so simptomi pri približno 90% primerov kratkotrajni in so nastali v dveh urah po opravljeni kolonoskopiji terizzveneli v štirih urah. HAS v Nacionalnih priporočilih 2013 navaja oceno manjših zapletov pri kolonoskopiji na 5%, večji zapleti so redki. Svetovalni zdravstveni komite v Poročilu o presoji navaja občasne zaplete, povezane s pripravo črevesja in zaradi pomirjeval pred kolonoskopijo (MSAC, 2004). Hewitson (Hewitson et al., 2007, posodobitev 2011), Cochrane (sistematični pregled) navajajo stopnjo perforacije med kolonoskopijo, ki je približno 1 na 1400 postopkov, večje krvavitve pri 1 od približno 1100-1500 postopkov. Quintero (Quintero et al., 2012) navajajo, da je od 24 preiskovancev pri kolonoskopiji, 12 (50%) doživelo krvavitve, 10 (42%) hipotenzijo ali bradikardijo, 1 (4%) perforacijo, in 1 (4%) manjšo nasičenost krvi s kisikom. Guittet (Guittet et al., 2007) omenjajo, da je do perforacije črevesja prišlo pri 1 (0,2 %) od 644 preiskovancih pregledanih s kolonoskopijo.

Tveganja hudih zapletov, kot so perforacija črevesja in krvavitve, lahko nastopijo takoj ali z zakasnitvijo (7-21 dni po kolonoskopijo) (HAS, 2013).

Ena od študij je posebej preučila nevarnost takojšnjih in poznih reakcij (Senore, 2011). Med takojšnjimi reakcijami, so preiskovanci poročali pripravo črevesja (bolečine v trebuhu, predvsem črevesno napihnjenost (najpogostejše post-procesne pritožbe) in analno draženje, hude bolečine takoj po kolonoskopiji in zadrego) (Senore et al., 2011).

NHS Centre for Reviews and Dissemination iz Yorka v sistematičnem pregledu, opravljenim leta 2007 (NHS Centre for Reviews and Dissemination, 2007), o diagnostični natančnosti in stroškovni učinkovitosti testov na prikrito krvavitev v blatu v presejalnih programih za zgodnje odkrivanje RDČD, citira tri študije: Parker, et al. (2002), Mant, et al. (1990) in Lindholm, et al. (1997), ki navajajo, da ni bilo značilne razlike v deležu udeležencev s psihično obolevnostjo, pred in tri mesece po tem, ko jim je bil ponujen tester FOBT. Za preiskovance z lažno pozitivnim izidom (FOBT), je do najvišje stopnje anksioznosti prišlo takoj po obvestilu o pozitivnem testu in pred preiskavo s kolonoskopijo. Najnižja stopnja anksioznosti je bila doživeta dan po kolonoskopiji in je bila prisotna še tudi mesec dni kasneje. Trajna anksioznost ni bila zabeležena.

Ker nas zanimajo psihološki vidiki, za katere menimo, da lahko nastanejo neodvisno od uporabljene metode v presejalnih pogramih, sta za primerjavo zanimivi študiji Manta in Lindholma, čeprav obravnavata udeležence, testirane z metodo gFOBT.

V Mantovi študiji je bilo zajetih 68% preiskovancev, ki so imeli lažno pozitiven gFOBT in so v vprašalniku poročali doživljajskestiske (62% rahlo stisko, 24% zmerno stisko in 14% veliko stisko). Največja skrb je bila, da imajo raka. 43% preiskovancev je navedlo prehransko omejitev kot motečo, 6% pa zmerno motečo in 4% zelo motečo. Zamude v procesu, kot rezultat izvida z nekajdnevno

zamudo, so povzročale rahlo skrb za 26% preiskovancev, zmerno zaskrbljenosti pri 6%, 4% so bili zelo zaskrbljeni.

V študiji Lindholma je 46% povabljenih v presejalni program v vprašalniku poročalo, da so v skrbeh, izražen je bil strah zaradi povabila in so zavrnili sodelovanje, in med temi je 15% poročalo, da so zelo zaskrbljeni. 16% tistih, ki so sodelovali pri pregledu, je bilo zelo zaskrbljenih. Med preiskovanci z negativnim gFOBT, je hudo skrb doživelo 19% in od teh je 18% dejalo, da je bil njihov vsakdan pod vplivom negativnih občutkov strahu. Pri prvem pozitivnem FOBT, je 60% udeležencev doživelo hude skrbi, in 3% jih je odgovorilo, da je rezultat negativno vplival na njihovo vsakdanje življenje.

Kakovost življenja in stopnjo tesnobe so preučevali pri nizozemskih udeležencih v programu zgodnjega odkrivanja raka debelega črevesa, ki so bili testirani s FIT ali sigmoidoskopijo, in sicer so primerjali odzive med tistimi s pozitivnim rezultatom testa v primerjavi z udeleženci z negativnim rezultatom testa. Vprašalnik je pokazal nekoliko slabše rezultate vpliva na kvaliteto življenja med pozitivnimi udeleženci FIT v primerjavi s FIT negativnimi udeleženci. Anksioznost je bila bistveno višja pri obeh pozitivnih, FIT in sigmoidoskopiji, kar kaže, da je pozitiven rezultat testa negativno vplival na čustveno počutje udeležencev, čeprav so bile razlike majhne in niso klinično pomembne (Kapidžić, 2012). V tej isti študiji so nekateri udeleženci vrnili izpolnjen vprašalnik do 5 let po preteku pregleda in odgovori glede anksioznosti so se pokazali kot specifični.

Psihološki vpliv je torej mogoče opaziti v celotnem obdobju testiranja, vključno s časom pred testiranjem in po pridobitvi rezultatov. Ni neposredne škode, ki bi jo povzročil bodisi gFOBT ali FIT. Posredna škoda je lahko posledica napačne ali zapoznele diagnoze ali škode, nastale v zvezi s poznejšo kolonoskopijo.

Skupno število neželenih dogodkov se lahko razlikuje med gFOBT in FIT glede na število kolonoskopij, ki je povezano s specifičnostjo in občutljivostjo testerjev. Zajem udeležencev nekaterih analizah študij (Quintero, 2012; Senore et al., 2011) se nekoliko razlikuje glede starosti od ciljne populacije popriporočilih EU, saj ne zajema celotne starostne skupine 50-74 let. Vse študije so se razlikovale glede na njihov pristop k izračunu odstotkov zapletov.

Iz literature ni znano, da bi bila katerakoli skupina bolnikov bolj dovzetna za nastalo škodo z uporabo FIT ali gFOBT. Vendar pa obstaja študija, ki obravnava tveganja škodljivosti kolonoskopije pri bolnikih s sočasnimi boleznimi. S študijo (Hughes et al., 2005) ugotavljajo, da se zapleti, povezani s kolonoskopijo, povečajo, če so med pozvanimi na kolonoskopijo vključeni tudi bolniki s sočasnimi boleznimi. Pri 1 od 92 bolnikov, ki so imeli izvedeno kolonoskopijo, se je razvilo srčno popuščanje med kolonoskopijo. Tveganje za zaplete pri kolonoskopiji in sigmoidoskopiji se lahko zmanjša z izkušenim endoskopistom (HAS, 2013).

Incidenca škode na udeleženca se lahko sčasoma spremeni. Nevarnost pojavov lažnih negativnih rezultatov se lahko zmanjša z večjo občutljivostjo testa za presejanje. FIT je specifična za človeški hemoglobin (HAS, 2013), njena uporaba zmanjša število lažnih pozitivnih rezultatov, povezanih z omejitvijo prehrane. Da bi dodatno izboljšali kakovost izida rezultatov presejalnih testov, smo v Sloveniji leta 2011 zamenjali testerje. Zdaj so v uporabi testerji proizvajalca EIKEN CHEMICAL CO., ki

omogočajo boljšo kakovost v primerjavi s testerji proizvajalca FUJIREBIO. Vzorci so manj občutljivi na nihanje okoljske temperature, so bolj obstojni, lahko se jih tudi zamrzne, manj je napak pri odvzemu vzorcev blata (Program Svit, 2015).

Za ohranjanje ravni kakovosti in izboljševanje izvedbe Programa Svit, se izvaja redno anketiranje udeležencev. Udeleženci, približno 10-14 dni po opravljeni kolonoskopiji, po pošti prejmejo vprašalnik o mnenju glede kolonoskopije, ki jim ga posreduje Centralna enota Svit na NIJZ. Vprašalnik je anonimno izpolnjen in zajema subjektivno oceno doživljanja preiskave in subjektivno oceno osebja, ki je sodelovalo pri preiskavi, pa tudi zadovoljstvo z informiranostjo in opolnomočenjem. V letu 2013 je bilo poslanih 7.903 po kolonoskopskih vprašalnikov. Do 31.12.2013 je bilo vrnjenih 6.197 (78,4%) izpolnjenih vprašalnikov. Izsledki analize se uporabljajo v nadzorih za spremljanje kakovosti dela v kolonoskopskih centrih (NIJZ, 2014).

Kolonoskopije in zapletiv Programu Svit

V Programu Svit, kot vodilo za kakovost izvajanja programa s pokolonoskopskim vprašalnikom, spremljamo stališča pacientov o razumljivosti in jasnosti navodil za odvzem vzorcev blata in za čiščenje črevesa, zadovoljstvo z osebnim izbranim zdravnikom glede pomoči in informiranja o pripravah na kolonoskopijo, stališče do odnosa kolonoskopista in medicinskih sester, stališče glede pojasnitve poteka in rezultatov kolonoskopije s strani kolonoskopista, ocena stopnje bolečine med kolonoskopijo, ocena izkušnje kolonoskopije, pripravljenost na ponovitev pregleda in priporočilo svojcem/prijateljem/znancem, ocena zadovoljstva s klicnim centrom in spletno stranjo Programa Svit (Program Svit, 2015).

Stresa pacientov (razen pokolonoskopske ocene stopnje bolečine med kolonoskopijo, kar je omenjeno zgoraj) in pripomb/pritožb glede priprav na odvzem vzorcev blata in na kolonoskopijo, ne spremljamo sistematično. Psihološkega vidika škode na pacienta ne beležimo (Program Svit, 2015a).

Spremljamo zaplete po kolonoskopiji, ki jih javijo kolonoskopisti sami ali bolnišnice in potrebujejo dodatne preiskave ali obravnave. Te zaplete se obravnava v nadzoru posameznega kolonoskopskega centra. Posamezen kolonoskopski center je nadzorno obravnavan na dve leti. Dogodki (krvavitve,...) med kolonoskopijo se načeloma razrešijo takoj in jih ne spremljamo posebej kot zaplete (Program Svit, 2015b).

V spodnji tabeli so predstavljeni podatki o številu opravljenih kolonoskopij v Programu Svit in številu opravljenih kolonoskopij v posameznem letu (Program Svit, 2015b).

Tabela 1: Število opravljenih kolonoskopij v okviru Programa Svit v Sloveniji, 2010-2014

	2010	2011	2012	2013	2014	Skupaj
Št. kolonoskopij	7.794	7.872	9.016	7.968	7.932	40.282

Tabela 2: Podatki o zapletih po kolonoskopiji v okviru Programa Svit v Sloveniji, 2010-2014

Zaplet	2010	2011	2012	2013	2014	Skupaj
Krvavitev	2	4	7	12	13	36
Perforacija	5	4	7*	1	2	19
Kolaps	0	0	0	0	1	1
Skupaj	7	8	14	13	14	56

* posledica ene izmed perforacij je bila smrt pacienta

Iz zbranih podatkov je razvidno, da je najštevilčnejši pokolonoskopski zaplet krvavitev, čeprav so zapleti na skupno število opravljenih kolonoskopij redki.

Posebnosti FIT tehnologije in tveganja škodnih dogodkov

Pri FIT se uporablja avtomatsko določanje hemoglobina v blatu s pomočjo analizatorjev in pri tem laboratorijsko osebje zagotavlja dobro in kvalitetno pripravo analizatorjev za analizo, ob rednih notranjih in zunanjih kontrolah kakovosti (NHC Centre for Reviews and Dissemination, 2007).

Zapleti pri kolonoskopiji so lahko odvisni od izobrazbe in izkušenj zdravstvenega delavca (Hughes et al., 2005).

NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York, je leta 2007 v sistematičnem pregledu »diagnostična natančnost in stroškovna učinkovitosti presejalnih testov za odkrivanje prikrite krvi v blatu« ugotovil, da je natančna razlaga gFOBT lahko problematična, če jo odčita neizkušena oseba (NHC Centre for Reviews and Dissemination, 2007). V retrospektivnem pregledu vprašalnikov, ki se uporabljajo za akreditirano laboratorijsko osebje (da se določi njihova zmožnost interpretacije rezultatov FOBT), je analiza pokazala, da jih 12% ne zna pravilno interpretirati testnih vzorcev. Te ugotovitve so povzročile zaskrbljenost, saj so pacienti samo zaradi napake v razlagi lahko napačno obravnavani in prepozno zdravljeni. Eden od predlogov za izboljšanje testne razlage je uporaba testov z avtomatizirano obravnavo. Druga možnost bi bila centralizirana lokacija za zbiranje, obdelavo in interpretacijo vseh testov.

Testi gvajak so na splošno bolj dovzetni za napačnotolmačenjerezultatov, vključujejo prehranske dejavnike, na primer živalski hemoglobin/mioglobin v rdečem mesu, sadjein zelenjavo, ki vsebuje veliko aktivne peroksidaze (lažno pozitivni rezultati), visoke odmerke vitamina C (lažno negativni rezultati), aspirin ali druga zdravila, ki lahko povzroči krvavitev iz prebavil (lažno pozitivni rezultati) in fekalno hidracijo. Sušenje fekalnega vzorca in izpostavljenost visoki temperaturi okolice tudi lahko povzroči lažno negativne rezultate. Nasprotno pa lahko rehidracija vzorca izključi peroksidaze iz sadja in zelenjave, ki zmanjšujejo število lažnih pozitivnih rezultatov. Sistematičen pregled petih randomiziranih varnostnih pregledov RDČD, ki uporabljajo test guaiac'(Haemoccult), jepokazal, da morda prehranske omejitve ne bodo potrebne med nerehidriranim FOBT, saj ni videti da vplivajo na pozitivnost rezultatov. Vendar pa pregled ni vseboval dokazovo uporabi novejših testov guaiac (kot Haemoccult Sensa), za katere so verjeli, da so bolj občutljivi na učinke prehrane (NHC Centre for Reviews and Dissemination, 2007).

Nevarnost škodljivih dogodkov se lahko poveča zaradi neizkušenosti laboratorijskega osebja (izkušnje zdravstvenih delavcev in sprotno izboljševanje kakovosti preko rednega izobraževanja laboratorijskega osebja), prehranskih omejitev in omejitve pri zdravilih (gFOBT)(Hughes, 2005).FIT test nima prehranskih omejitev ali omejitev glede jemanja zdravil.

Varnost FIT v primerjavi z alternativnimi tehnologijami, ki se uporabljajo za isti namen

Alternativne tehnologije, ki se uporabljajo za isti namen, so: kolonoskopija, fleksibilna sigmoidoskopija, računalniška tomografija (CT) in barijev klistir. Alternativne tehnike so invazivne (nevarnost perforacije debelega črevesa, ionizirajočega sevanja ali sedacije), FIT in gFOBT sta neinvazivni tehniki in sta za preiskovanca v tem pogledu varnejši.

Levin (Levin et al., 2002),govorijo v poglavju o zapletih presejalne fleksibilne sigmoidoskopije, kot invazivni obliki diagnostičnega testiranja, ki lahko povzroči perforacijo v sluznici črevesa, krvavitev in okužbo. Sedacija lahko povzroči težave z dihanjem, srčnim utripom in krvnim tlakom. Glavna ugotovitev te raziskave je, da je stopnja zapletov po fleksibilnisigmoidoskopijiredka. Približno 1 od 5000 preiskovanih oseb je bila hospitalizirana zaradi zapletov v prebavilih in 1 od 16000 preiskovanih oseb je bila sprejeta v bolnišnico z resnim zapletom. Pri 1 od 50.000 preiskovanih oseb je bila potrebna operacija zaradi perforacije, hude krvavitve in divertikulitisa.

Broadstock(Broadstock, 2007),v ugotovitvah navaja slabosti računalnišketomografije, kolonografije za odkrivanje kolorektalnega raka, da soproiskovanci izpostavljeni ionizirajočemu sevanju, čeprav protokol odmerja nizko sevanje. Napačen rezultat se lahko pojavi kot posledica zadržanega blata v črevesju, divertikularne bolezni, ali odebeljenih črevesnih gub. Tako računalniška tomografija kot barijev klistir sta povezana z zelo majhnim tveganjem perforacije debelega črevesa.

SprejemljivostFIT

Raziskava Hol(Hol et al., 2010) v primerjavi zaznanega testnega bremena in sprejemljivosti, ki temelji na uporabi gFOBT in FIT na reprezentativnem vzorcu prebivalcev Nizozemske, naključno povabljenih na obe testiranji, je pokazala, da je FIT veljal med zbiranjem vzorcev blata za namen presejalnega testaza nekoliko manj nelagodnega kot gFOBT. Velika večina udeležencev bi spodbudila prijatelje ali sorodnike, da opravijo bodisi gFOBT ali FIT in so se bili pripravljene udeležiti naslednjega kroga presejanja. Ena študija omenja negativno stališče udeležencev predvsem zaradi zadrege ob vrnitvi vzorcev med Afroameričani v Severni Karolini (Harden, 2011).

Ugotovitve kažejo, da dejavnik, ki vpliva na sprejemljivost, ni toliko zaznavanje tveganja, ampak bolj nelagodje med preskusnimi postopki (Hol et al., 2010; Wong, 2012; Wong, 2010). Preference za FIT pred kolonoskopijo lahko vplivajo na zaznane nelagodje in zadrege, povezane z njimi, vendar se zdi, da je še veliko drugih dejavnikov, kot so starost, izobrazba, poklicni status ali družinska anamneza raka debelega črevesa, ki jih je treba dodatno raziskati (Wong, 2012).

Čeprav je za FIT glede na gFOBT potrebnih številčno manj vzorcev blata, podatki kažejo, da sta oba testa enako sprejemljiva (Hol, 2010). Preiskovanci bi oba testa priporočali članom družine ali prijateljem. Medtem ko nekatere študije sicer kažejo, da bi bila udeležba podobna ali celo nekoliko višja pri uporabi gFOBT (Birkenfeld et al., 2011), druge študije zopet navajajo, da je pri osebah, ki prejmejo FIT komplet, približno dvakrat bolj verjetno, da sodelujejo, kot pri tistih, ki prejmejo komplet guaiac' (Hughes, 2005).

Poklicna škoda pri uporabi FIT

Ugotovili smo, da ni narejenih nobenih študij, ki bi obravnavale poklicno škodo pri uporabi FIT in gFOBT.

Univerzalna priporočila vključujejo previdnosti pri postopkih, in sicer uporabo oblek in rokavic za zaščito kože pred kontaminacijo z blatom. Tako konjunktivitis kot sistemska okužba se lahko pojavita ob dotiku oči z onesnaženimi prsti ali drugimi predmeti. Rokavice je treba nositi pri vseh postopkih. Dolgotrajna uporaba rokavic iz lateksa lahko povzroči občutljivost kože, kontaktni dermatitis ali alergijo na lateks.

Vprašanje dokazov povečanega ali zmanjšane pojavnosti škode v različnih organizacijskih okoljih

Le dva organizacijska faktorja bi lahko bila relevantna za povzročitev škode, in sicer prehranske ter z jemanjem zdravil povezane omejitve in ukrepi za hlajenje vzorcev blata.

Natančnost gFOBT je odvisna od ustrezne zmogljivosti zdravstvenega osebja in razlag rezultatov testa laboratorijskega osebja. Še posebej je lahko problematično branje rezultatov testa gFOBT, če rezultate bere neizkušeno osebje. Da bi zmanjšali verjetnost lažno pozitivnih rezultatov, je običajno priporočljivo, da se pred izvedbo testiranja s testi, ki temeljijo na guaiac', izvede omejevalna dieta. FIT testi nimajo prehranskih in z jemanjem zdravil povezanih omejitev (Hughes, 2005). Vendar ena študija navaja zahtevo, da se FIT testni vzorci (po tem, ko se hranijo doma v hladilniku) na kliniko dostavijo v hladilni torbi (Birkenfeld et al., 2011).

Zaključek

Psihološki vpliv je mogoče opaziti v celotnem obdobju testiranja, vključno s časom pred testiranjem in po pridobitvi rezultatov. Ugotovili smo, da testerja gFOBT ali FIT ne povzročata neposredne škode za pacienta. Posredna škoda je lahko posledica napačne ali zapoznele diagnoze ali škode, nastale v zvezi s poznejšo kolonoskopijo. Skupno število neželenih učinkov je odvisno od specifičnosti in občutljivosti testov, zato se ti lahko razlikujejo med gFOBT in FIT.

Rezultati, kot odgovori na različna varnostna vprašanja, so precej omejeni. Poleg tega so med študijami razlike (različnost pri zajetih populacijah, različni modeli študij, različni pristopi pri izračunu odstotkov zapletov), kar poda oteženo razlago in sintezo rezultatov.

Klinična učinkovitost

Uvod

Glavni cilj domene je izbrati informacije o učinkovitosti uporabe imunokemijskih testov (FIT) za odkrivanje prikrite krvi v blatu, povezane s kolorektalnimi lezijami sluznice (adenomov in RDČD), v presejalnih programih prebivalstva za odkrivanje raka debelega črevesa in danke v primerjavi z guaiac' testi (gFOBT).

Domena klinična učinkovitost v Core HTA upošteva vsa pomembna vprašanja, povezana z učinkovitostjo tehnologije, s poudarkom na oceni koristi za zdravje. Pri tem so upoštevani za pacienta pomembni rezultati (umrljivost, obolevnost, kakovost življenja) in značilnost učinkovitosti posredovanja (natančnost) ter učinki intervencij (sprememba v upravljanju).

Metodologija

Odgovori na izbrana raziskovalna vprašanja v tej domeni v glavnem temeljijo na sistematičnem pregledu literature iz naslednjih virov: osnovno iskanje literature za tehnologijo FIT (MEDLINE, Embase, Cochrane Library: CDSR, DARE, HTA baza podatkov, CENTRAL, Scopus). Ko podatki iz sistematičnega pregleda literature niso zagotovili ustreznih informacij, so bile dodatno pregledane reference v izbranih študijah in siva literatura.

Analiza in sinteza

Prednost je bila dana povzetkom poročil o učinkih ukrepov iz sistematičnih pregledov in randomiziranih kliničnih raziskav. Sintetizirani podatki na raziskovalna vprašanja se začenjajo glede na najboljšo kakovost razpoložljivih dokazov.

Randomizirana klinična raziskava (Nakajima, 2003) in tri opazovalne študije so proučile vpliv uporabe testerjev FIT (v primerjavi s takimi brez opravljenih testiranj) na umrljivost za RDČD in vse kažejo na zmanjšanje umrljivosti (Saito et al., 2000; Saito et al., 1995; Hewitson et al., 2008). Tudi tri japonske opazovalne študije z visokim tveganjem pristranosti so ugotovile zmanjšanje umrljivosti med osebami, ki jim je bil opravljen presejalni test FIT v primerjavi s tistimi, ki niso sodelovali v presejalnem programu (Jesús, et al., 2014). Iz študij ni na voljo nobenega neposrednega dokaza glede vpliva na smrtnost s primerjavo med testerji FIT in gFOBT v okviru presejalnih programov zgodnjega odkrivanja RDČD.

Postopek testiranja gFOBT je standardni preskus odkrivanja prikrite krvavitve v blatu (FOBT) - lahko zazna majhne količine krvi v blatu na podlagi treh zaporednih testiranj. Pozitiven test ne pomeni prisotnosti polipov, saj test ni specifičen samo za sledi človeške krvi (vpliv prehrane in uživanja zdravil). Test gFOBT se rutinsko uporablja že več kot 30 let, je široko dostopen in poceni. Če je test pozitiven, sledi kolonoskopski pregled za potrditev vzroka krvavitve (Jesús et al., 2014). Postopek

testiranja FIT za odkrivanje raka debelega črevesa in danke, imenovan tudi kot iFOBT (imunokemični FOBT) presejalni test, je bolj natančen kot FOBT saj je specifičen za humani hemoglobin. Testiranje je enostavnejše, saj je potreben le en vzorec blata, čeprav v Programu Svit odvzamemo dva vzorca. Če je test pozitiven, sledi kolonoskopija za potrditev vzroka krvavitve (Maučec Zakotnik et al., 2009).

Vendar pa ima na podlagi več posameznih študij in sistematičnega pregleda FIT tehnologije, FIT višje stopnje zaznavanja adenomov kot gFOBT, na račun padca specifičnosti. Ugotovili smo, da je FIT na splošno bolj uspešen od standardnega gFOBT v presejalnih programih pri odkrivanju kolorektalnega raka in napredovalih adenomov (Jesús et al., 2014).

Po priporočilih EU se v presejalnih programih uporabljata oba testa. Da bi zagotovili učinkovitost presejalnih testov, intervali pregleda v nacionalnem programu pregledovanja ne smejo presegati dveh let za gFOBT in treh let za FIT (Jesús et al., 2014).

Vpliv FIT v primerjavi z gFOBT v presejalnem testiranju na splošno umrljivost

Primerjalne študije uporabe tehnologij FIT in gFOBT zagotavljajo informacije glede specifične umrljivosti, prav nobena pa ne poroča o vplivu posamezne tehnologije na smrtnost udeležencev v presejalnih testiranjih. Randomizirano klinično preskušanje (Zheng et al., 2003) in štiri opazovalne študije (Wada et al., 1996; Nakajima, 2003; Saito et al., 2000; Saito et al., 1995), ki so preučile učinke uporabe tehnologije FIT za presejanje v primerjavi brez presejalnega testiranja populacije na smrtnost ali incidenco, vendar ne na celotno umrljivost. Primerjalna študija (Hewitson et al., 2008) navaja podobne rezultate opažanj med učinki uporabe tehnologije gFOBT in populacije brez presejalnega testiranja. Zaradi pomanjkanja neposrednih dokazov na raziskovalno vprašanje, profil GRADE ni bil izdelan.

Osemletna kumulativna smrtnost zaradi raka debelega črevesa je bila 2,08 na 1.000 za skupino, testirano s FIT (95% CI: 1,96-2,18) in 2,44 (95% IZ: 2,33-2,55) za skupino brez opravljenega presejalnega testiranja ($p=0,19$). Pri specifični umrljivosti za rakom debelega črevesa je bila osemletna kumulativna stopnja umrljivosti 0,90 na 1000 za skupino, testirano s FIT (95% CI: 0,83-0,97), in 0,83 za skupino brez opravljenega presejalnega testiranja (95% IZ: 0,76-0,90) ($p=0,222$). Osemletna kumulativna smrtnost zaradi raka danke (na 1.000) je bila bistveno drugačna ($p < 0,05$) za skupino, testirano s FIT (1,10, 95% IZ: 1,02-1,18) v primerjavi s skupino brez opravljenega presejalnega testiranja (1,61; 95% CI: 1,52-1,70) (Hewitson et al., 2008; Parente et al., 2009).

V domenski literaturi ni bilo najdene nobene študije, ki bi primerjala vpliv testov FIT in gFOBT na smrtnost v presejalnih programih. Študije zagotavljajo informacije le glede specifične umrljivosti glede na obolevnost. Katerakoli opazovalna študija s predvideno visoko kakovostjo dokazov o učinku FIT in gFOBT v primerjavi s tistimi brez opravljenih presejalnih testiranj in temelji na presejalnem programu prebivalcev, pomeni zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki in s tem vpliv na kvaliteto življenja posameznika in na zmanjšanje umrljivosti ob pravočasnem odkritju sprememb in takojšnjem zdravljenju.

Vpliv uporabe tehnologije FIT vs.gFOBT na simptome oziroma odkrivanje in preprečevanje napredovanja adenomov

Trenutni podatki iz sistematičnih pregledov in kliničnih raziskav kažejo na večjo občutljivost za odkrivanje RDČD in adenomov in višjimi stopnjami odkrivanja RDČD in adenomov pri presejanju s FIT v primerjavi s standardno gFOBT (Zhu et al., 2010; Rabeneck et al., 2012; OHTAS, 2009; Burch et al., 2007; CADTH, 2010), kar dokazuje večjo preventivnoučinkovitost. Če so vsi napredovali adenomi in RDČD ugotovljeni, se lahko izognemo napredovanju lezij. Endoskopska odstranitev premalignih lezij vpliva tudi na incidenco s preprečitvijo napredovanja v raka. Faza distribucije TNM odkrivanja RDČD v presejalnih programih, ki uporabljajo FIT, kaže zgodnje odkrivanje in zgodnje zdravljenje kolorektalnih lezij, predno postanejo simptomatske in lahko zmanjšajo obolevnost in umrljivost, povezano z RDČD.

Retrospektivna primerjava odkrite stopnje raka in faze s pomočjo FIT med udeleženci s povprečnim tveganjem in tistimi, ki v presejalnem programu niso sodelovali, je pokazala podobno stopnjo odkritega raka v obeh populacijah (1,23 v primerjavi z 1,20 na 1000 oseb na leto), vendar so bile razlike v fazi distribucije TNM med obema skupinama (faza III-IV raka 0,24 v primerjavi z 0,74 na 1000, $p=0,009$). Glavni cilj presejalnega programa je diagnosticiranje predrakavih sprememb in raka v zgodnji fazi, s čimer je omogočeno kurativno zdravljenje po nižji ceni. V tem presejalnem programu je bila večina raka diagnosticiranega v zelo zgodnji fazi; 81% s TNM stopnjo I ali II v primerjavi z samo 44%, odkritih v isti starostni skupini pri populaciji, ki ni sodelovala v presejalnem programu. Ta velika presečna študija poroča, da je bil s FIT presejalnim testom zaznan kolorektalni rak v zgodnejši patološki fazi in tako s pomembnejšo prognozično in ekonomsko prednostjo za pregledano populacijo (Parente et al., 2009).

Udeležba v presejalnem programu vpliva na spreminjanje stanja oziroma na povečanje časa preživetja. Ob tem se nam zdi, da udeleženci presejalnih programov živijo dlje. Presejalni test s FIT z večjo občutljivostjo in višjo stopnjo odkrivanja sprememb v kolorektumu dokazuje boljšo učinkovitost. Zgodnje odkrivanje patologij predstavlja pomembnejšo prognozično in ekonomsko prednost.

Vpliv uporabe FIT tehnologije na upravljanje oziroma spreminjanje potreb preostalih tehnologij

Iz sistematičnega pregleda referenc o primerjavah uporabe FIT vs gFOBT v smislu učinkovitosti nadaljnjih intervencij (kolonoskopija in kirurgija), v presejalnih programih, nismo našli virov.

Sistematične ocene razpoložljivih virov poročajo o statistično značilni višji stopnji udeležbe FIT v primerjavi z gFOBT (Zhu et al., 2010; van Rossum et al., 2008; Rabeneck et al., 2012). To pomeni višje stroške diagnostičnih kolonoskopij pri populaciji, udeleženi v presejalnem programu zgodnega odkrivanja RDČD. Trenutni dokazi o zmogljivosti FIT v primerjavi s standardno gFOBT, kažejo večjo občutljivost in višjo stopnjo odkrivanja RDČD in napredovalih adenomov. Te prednosti FIT se izravnavajo z višjo stopnjo pozitivnosti testov (odvisno od uporabljene ravni mejne vrednosti) in lahko v

zameno zahtevajo večje število kolonoskopij. Večja občutljivost in višja stopnja odkrivanja adenomov je razpoznavna prednostna značilnost FIT v primerjavi z gFOBT. Ta značilnost učinkovitosti se spremeni, ko se spremeni mejna koncentracija hemoglobina, ki jo omogoča presejalni program glede izbire optimalne mejne vrednosti (cilj je ugotoviti čim več RDČD in premalignih lezij z minimalnim številom kolonoskopij).

Deleži pozitivnih testov, med randomiziranimi kliničnimi poskusi variirajo od FIT 5,5% in 3,2% gFOBT (van Rossum et al., 2008); FIT 4,8% in 2,8% gFOBT (Hol, 2009); FIT 11,2% in 7,9% gFOBT (Rabeneck et al., 2012) do FIT 3,2% in 10,1% gFOBT (Allison et al., 2007). Razlike v pozitivnih napovedanih vrednostih za RDČD ali napredovale adenome niso bile statistično značilne (Jesús, et al., 2014).

Večja občutljivost in višja stopnja odkrivanja adenomov je razpoznavna prednostna značilnost FIT v primerjavi z gFOBT. Zaradi enostavnejše uporabe in večje odzivnosti je odločitev številnih držav, za uporabo FIT v okviru nacionalnih presejalnih programov, čedalje pogostejša (Jesús, et al., 2014). V Sloveniji uporabljamo tehnologijo FIT od leta 2009. Z nastavitvijo optimalne mejne vrednosti pufra (po priporočilih proizvajalca) je pozitivna stopnja odkritosti patoloških sprememb v kolorektalnem traktu višja in posledično pomeni več nadaljnjih postopkov oziroma kolonoskopij.

Preskus natančnosti, ukrepi točnosti

Identificirali smo 5 sistematičnih pregledov (Zhu et al., 2010; Rabeneck et al., 2012; OHTAS, 2009; Burch et al., 2007; CADTH, 2010) in 3 dodatne diagnostične preizkuse kohort (Faivre et al., 2012; Raginel et al., 2013; Wong et al., 2012) in neposredno primerjali FIT vs gFOBT in tveganje pristranskosti rezultatov. Prav tako najnovejši in visoko kakovosten pregled (Rabeneck et al., 2012) analizira značilnosti delovanja FIT v primerjavi z gFOBT, vključno z dvema randomiziranimi kontrolnima preskušanjima (van Rossum et al., 2008; Hol et al., 2009) in dve opazovalni študiji (Park et al., 2010; Allison et al., 2007). Sklepamo, da je v presejalnih testiranjih natančnost za odkrivanje RDČD in napredovalih adenomov pri FIT boljša kot pri gFOBT.

V dveh randomiziranih kontrolnih preskušanjih je bila specifičnost za odkrivanje RDČD in napredovalih adenomov sicer manjša pri uporabi FIT v primerjavi z gFOBT. Po drugi strani pa ti dve raziskavi poročata višje stopnje zaznavanja napredovalih neoplazem za FIT v primerjavi z gFOBT. PPV za odkrivanje RDČD in napredovalih adenomov se z uporabo FIT ne razlikuje od standardne gFOBT. Na splošno so pri prikazanih stopnjah koncentracije hemoglobina pri FIT uporabljene standardne ravni mejne vrednosti proizvajalca in so višje kot za gFOBT.

Odkrivanje raka je vsaj dvakrat večje s FIT kot z gFOBT in najdeno število napredovalih adenomov je okoli tri do štirikrat višje (Faivre et al., 2012).

Za referenčni standard se v večini presejalnih pregledov (Zhu et al., 2010; Rabeneck et al., 2012; Burch et al., 2007; Allameh, 2011; Maučec Zakotnik et al., 2009) uporablja kolonoskopija.

V splošnem je uspešnost FIT boljša od standardnega gFOBT in ima pomembne prednosti v primerjavi z gFOBT: višje stopnje udeležbe presejalnih testiranj, potencial za avtomatizacijo v laboratoriju in možnost izbora stopnje mejne koncentracije hemoglobina, ki določa pozitiven test, lažja interpretacija rezultatov. Vendar pa je potrebno upoštevati potencialne slabosti, kot so npr. večja nestabilnost vzorca in morda višje stopnje pozitivnih testov. Potrebna bo določitev enotnih standardov za poročanje o natančnosti diagnostičnih študij in ukrepah. Za dokončno potrditev sprememb v debelem črevesu in danki je v Sloveniji referenčni standard kolonoskopija.

Natančnost zaznavanja prikrite krvavitve v blatu s FIT v različnih okoljih

Na učinke sprememb pri zaznavanju prikrite krvi pri presejalnem testiranju s FIT vplivajo različni dejavniki, zbrani v spodnji preglednici, povzeti po EUnetHTA HTA Core Model (Jesús, et al., 2014).

Tabela 3: Učinki sprememb pri zaznavanju prikrite krvi pri presejalnem testiranju s FIT

Dejavnik	Rezultati	Zaključki	Reference
Krog odkrivanja	Zaznano je bilo pomembno zmanjšanje PPV napredovelega raka med prvim in drugim krogom, od 55% (132/239) do 44% (112/252; P= .017). PPV za CRC je bil 8% (20/239) v prvem krogu v primerjavi s 4% (9/252) v drugem krogu (P= .024). Diagnosticiranih je bilo deset intervalnih rakov.	Kljub pomembnemu zmanjšanju PPV za RDČD v drugem krogu presejanja je odkrito znatno število pomembnih lezij v drugem krogu presajanja. To se bolj tiče napredovalih adenomov kot raka in se zdi neodvisno od vrste testa, uporabljenega v prvem krogu (guaiaac FOBT ali FIT).	Denters et al., 2012
Temperatura	Povprečna vrednost log ₁₀ Hb v skupini z nizko temperaturo je bila pomembno višja od vrednosti v skupini z visoko temperaturo (0.36 proti 0.25 ng/ml, P=0.000). Povišanje temperature za 1°C je zmanjšalo verjetnost za pozitiven FIT za 3.1%, vendar brez učinka na stopnjo odkrivanja RDČD. Visoka temperatura okolice ni bila pomemben dejavnik tveganja tako glede pozitivnih FIT izvidov kot odkrivanja kolorektalnega raka. Kljub temu pa avtorji* poročajo, da so FIT pozitivne stopnje poleti pomembno nižje kot pozimi, in pojasnjujejo, da so takšni rezultati odraz zmanjšanja vrednosti fekalnega hemoglobina poleti.	Treba je upoštevati morebitno nestabilnost fekalnega hemoglobina ob visokih temperaturah okolice; vendar pa se lahko njen vpliv na uspešnost FIT zmanjša s časovno kratko izpostavljenostjo fekalnih vzorcev visoki temperaturi okolice (tj. sistem hitrega povratka).	Cha et al., 2012

Zamik med fekalnim vzorčenjem in dostavo v laboratorij	Zamuda pri vračanju vzorcev je povečala lažno negativne imunokemijske FOBTe. Zaradi zamud pri vračanju vzorcev bodo neodkrite predvsem predhodne lezije, pa tudi RDČD. Zmanjšanje uspešnosti FIT zaradi zamud pri vračanju vzorcev je bilo neodvisno od mejne vrednosti za pozitivnost FIT.	Čeprav ima pristranskost izbora lahko v določeni meri za posledico lažno negativen rezultat, dokazi v tej študiji kažejo, kako pomemben je nadzor nad vsemi vidiki in logistiko presejalnih protokolov. Osebe, povabljene za presejanje, morajo biti ustrezno obveščene o nujnosti takojšnjega vračila vzorca in poročanja datuma odvzema vzorca. Vendar pa bolj zapletene informacije in napor, kot tudi pritisk za pravočasno vračanje vzorcev, lahko pripomorejo k nižji udeležbi. Predlagana je izdelava manj občutljivega puferja za stabilizacijo hemoglobina z izboljšano stabilnostjo. Dokler se ne izdelata manj občutljivega puferja za stabilizacijo hemoglobina, bi moralo biti spremljanje zakasnitev med fekalnim vzorčenjem in laboratorijsko raziskavo sestavni del nadzora kakovosti za presejanje z imunokemičnim FOBT. Pri zamudah 5 dni ali več bi lahko prišlo v poštev ponovno povabilo udeležencem na drugo testiranje.	van Rossum et al., 2009
Omejitve prehrane	Podskupina z omejeno prehrano in podskupina z neomejeno prehrano sta pokazali pomembno razliko glede stopnje odkrivanja napredovalih rakov ter glede stopnje skladnosti.	FIT odpravlja potrebo po prehranskih omejitvah. Kljub temu pa so nekateri FIT priporočili omejevanje vnosa alkohola in acetilsalicilne kisline ter podobne omejitve 48 ur pred odvzemom vzorca blata (Rabeneck 2012).	Zhu et al., 2010
Vrsta izvajalca	Rezultati kažejo pomembne razlike v analitični uspešnosti med različnimi FOBT metodami.	Zelo občutljive in posebne FIT metode bi lahko bile najbolj primerne za izvedbo presejanja za RDČD tam, kjer se testiranje izvaja v okviru osrednje lokacije. Metode, katere temeljijo na sistemu guaiac, so hitre in enostavno izvedljive ter primerne za testiranje ob bolniški postelji, čeprav je treba pričakovati visoko stopnjo lažno pozitivnih rezultatov.	Tannous et al., 2009
Uporabljena strategija vzorčenja: multipli vzorec iz konsekut. blata ali en vzorec	Število vzorcev za FIT: za večino testnih kompletov je potreben en vzorec, za Hemoglobin NS-PLUS pa sta potrebna dva vzorca za dva dni, HEMOCCULT 3 vzorce/3dni. Enodnevna strategija dosega srednje pozitivne stopnje.	FIT je v primerjavi z gFOBT boljši v stopnji udeležbe (manj vzorcev, manj rokovanja z blatom). Vendar pa neka druga raziskava iz Francije poroča, da naj dvodnevno testiranje (izbira na podlagi dejstva, da je krvavitev RDČD pogosto s prekinitvami) ne bi bilo ovira za skladnost (Faivre 2012).	Rabeneck et al., 2012
Zmogljivost kolonoskopije in variacije	Na vseh ravneh zmogljivosti kolonoskopije je bilo FIT presejanje klinično učinkovitejše v smislu stroškov v primerjavi z gFOBT presejanjem.	FIT je treba uporabiti pri višji mejni vrednosti hemoglobina, ko je zmogljivost kolonoskopije omejena v primerjavi z neomejeno, ter je bolj učinkovito glede zdravstvenih izidov in stroškov, v primerjavi z guaiac FOBT pri vseh stopnjah zmogljivosti kolonoskopije. Povečanje zmogljivosti kolonoskopije občutno poveča zdravstvene koristi FIT presejanja.	Wilschut et al., 2011

Občutljivosti levo-proti-desno-stranskemu RDČ	Občutljivosti pri preiskovancih z napredovalim levo-proti-desno-stranskim rakom so bile 33 % (95 % CI, 26 – 41 %) in 20 % (95 % CI: 11 – 31 %) pri specifičnosti 95% (splošna občutljivost 29 %), območja pod krivuljo prejetih-obratovalnih značilnosti pa so bila 0.71 (CI, 0.69 - 0.72) in 0.60 (CI, 0.58 - 0.63).	Ob zaključku ugotavljamo, da je bil v naši raziskavi imunokemijski FOBT bolj občutljiv za odkrivanje preiskovancev z levo-proti-desno-stranskim napredovalim RDČ. Naše ugotovitve lahko spodbudijo nadaljnje raziskave na tem področju, kot tudi analize modeliranja za ocenjevanje potencialnega učinka izvedbe preskusa ter uspešnosti pri na-mesto-osredotočenem testiranju s programsko občutljivostjo in učinkovitostjo letnih ali dvoletnih presejalnih programov na podlagi FOBT, še zlasti v povezavi z zaščito pred desno-stranskim RDČ.	Haug et al., 2011
---	---	---	-------------------

* Grazzini, G, Ventura L, Zappa M, et al. Influence of seasonal variation in ambient temperatures on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from Florence district. Gut. 2010;59:1511– 1515.

Razlike med intra- in inter-opazovalci variacij FIT razlag

Razvoj avtomatiziranih sistemov interpretacij rezultatov testiranj je povečal prednost FIT. Natančna razlaga gFOBt ni enostavna in zahteva dobro utečene laboratorije. Avtomatizirano FIT je lažje interpretirati, prav tako se zmanjšuje možnost človeške napake v procesu testiranja, z objektivnimi laboratorijskimi testi in odlično kontrolo kakovosti. Koncentracija hemoglobina se meri v pufru, pri čemer je mogoče izbrati mejno vrednost. Možna je tudi ponovna interpretacija testa v primeru tehničnega problema (Favre et al., 2012).

Raziskana je bila neposredna primerjava med kvantitativnimi in kvalitativnimi FIT testi odkrivanja prikrite krvavitve v blatu. Ena kohortna študija poroča, da kvantitativni FIT omogoča prednosti v smislu preglednosti in prožnosti pri pragu pozitivnosti (npr. specifičnost je lahko usmerjena na razpoložljivo kolonoskopijo) in na višjo raven standardizacije glede testne analize in interpretacije (Haug, 2010). Te ugotovitve je potrdila tudi druga študija, ki je poročala o deležu pozitivnih testov: 8,1% za kvalitativno in 2,5% za kvantitativno FIT. Stopnja odkrivanja je znašala 5,2%, za kvalitativno in 14,4% za kvantitativno FIT. Razmerje obetov o "sum na raka in rak" proti "normalni" rezultat je bil 2,73 (95% CI=2,22-3,35) za kvantitativno primerjavo v primerjavi z kvalitativno FIT (Park et al., 2012).

Z razpoložljivimi dokazi o učinkovitosti FIT lahko trdimo, da imamo argumente za primernejše izvajanje testiranja s FIT namesto z gFOBt (brez neposrednih dokazov za visoko kakovostni RCT na umrljivosti zaradi kolorektalnega raka), saj predstavlja enako visoko specifičnost in višje stopnje zaznavanja za napredovane adenome in raka.

Pri natančnem poročanju rezultatov presejalnih testiranj je priporočljiva uporaba standardov za poročanje. Ne glede na izid rezultata presejalnega testiranja, je za postavitev končne diagnoze potrebno uporabiti rezultate kolonoskopije in o rezultatih ločeno poročati. V praksi naj bi bil na voljo dostop do kliničnih podatkov. Tip FIT in s tem povezani stroški, primerna mejna vrednost hemoglobina za uporabo, in sposobnost kapacitet za opravljanje kolonoskopij ali prožnih sigmoidoskopij lahko prispeva k dokazovanju o ustreznosti uporabe FIT kot presejalnega orodja.

FIT ima dodatne pomembne prednosti v primerjavi s gFOBT: večjo sprejemljivost in večjo stopnjo udeležbe, potrebuje manjše število vzorcev blata, ni potreb po prehranskih omejitvah, je potencial za avtomatizacijo v laboratoriju in nudi možnost izbire mejne koncentracije hemoglobina, ki definira pozitiven test. Potencialna slabost je morda višja stopnja pozitivnosti.

Globalno ravnotežje med vsemi koristmi in škodo za zdravje in povezanimi stroški, je izven področja domene klinične učinkovitosti. Globalni vpliv lažno pozitivnih in lažno negativnih rezultatov presejalnih testiranj in morebitni učinki prekomernih diagnoz in prekomernih zdravljenj, niso bili upoštevani. Tako globalno bilanco je mogoče pridobiti s celovitim vpogledom v vse dele informacij iz vseh domen CoreHTA in potrebuje oblikovanje posebnega analitičnega modeliranja.

Zaključek

Dokazana je zmanjšana umrljivost med osebami, ki jim je bil opravljen presejalni test FIT v primerjavi s tistimi, ki niso sodelovali v presejalnem programu. Iz študij ni na voljo nobenega neposrednega dokaza glede vpliva na smrtnost s primerjavo med testerji FIT in gFOBT v okviru presejalnih programov zgodnjega odkrivanja RDČD. Odkrivanje raka je vsaj dvakrat večje s FIT kot z gFOBT in najdeno število napredovalih adenomov je okoli tri do štirikrat višje.

V splošnem je uspešnost FIT boljša od standardnega gFOBT in ima pomembne prednosti v primerjavi z gFOBT: višje stopnje udeležbe presejalnih testiranj, avtomatizirano FIT je lažje interpretirati, prav tako se zmanjšuje možnost človeške napake v procesu testiranja, z objektivnimi laboratorijskimi testi in odlično kontrolo kakovosti. Koncentracija hemoglobina se meri v pufu, pri čemer je mogoče izbrati mejno vrednost. Možna je tudi ponovna interpretacija testa v primeru tehničnega problema.

Vendar pa je potrebno upoštevati potencialno slabost, kot je npr. višja stopnja pozitivnih testov. Za dokončno potrditev sprememb v debelem črevesu in danki je v Sloveniji referenčni standard kolonoskopija. Potrebna bo določitev enotnih standardov za poročanje o natančnosti diagnostičnih študij in ukrepov.

Ekonomski vidik

Rezultati analiz stroškov in učinkovitosti na splošno ugotavljajo, da ima presejanje z uporabo FIT ali gFOBT testa relativno ugodno mejno stopnjo stroškovne učinkovitosti (incremental cost effectiveness ratio – ICER) v primerjavi z možnostjo brez presejanja. Čeprav za nobenega od testov ne moremo trditi, da je vedno bolj stroškovno učinkovit kot drug, modeli stroškovne učinkovitosti večkrat izpostavijo FIT kot test z bolj ugodnim ICER. Kljub temu je potrebno opozoriti, da FIT zaradi svoje višje občutljivosti v primerjavi z gFOBT zahteva več kapacitet za izvajanje diagnostičnih kolonoskopij. Posledica je večja poraba resursov ter potencialna škoda in stroški, ki so povezani z izvajanjem dodatnih kolonoskopij pri uporabi FIT testa. Neposrednih dokazov na podlagi randomiziranih kontroliranih študij (RCT), ki bi obravnavali vpliv testa FIT na umrljivost, ni. S prihodom vedno dražjih zdravljenj bo stroškovna učinkovitost obeh testov še naraščala. Čeprav FIT odkrije več asimptomatičnih primerov raka kot gFOBT, ravno višja občutljivost testa zvišuje stroške diagnostičnih testov ter prav tako tveganj za nevarnosti, ki jih lahko povzroči kolonoskopija.

V okviru ekonomske domene bomo povzeli rezultate sistematičnega pregleda literature na temo stroškov in stroškovne učinkovitosti testa FIT v primerjavi s testom gFOBT, ki se uporabljata v organiziranem presejanju zgodnjega odkrivanja RDČD. Domena vključuje pregled vseh objavljenih analiz stroškovne učinkovitosti, ki vsebujejo (neposredno ali posredno) primerjavo testa FIT s testom gFOBT (Colon, 2013).

Metodologija

Pri iskanju virov v okviru sistematičnega pregled literature smo uporabili baze CRD, Cochrane in PubMed. Z anketo, ki je bila izvedena med evropskimi agencijami za vrednotenje zdravstvenih tehnologij "Anketa za pridobitev informacij o uporabi tehnologij v evropskih državah" nismo pridobili koristnih informacij o stroških presejanja z uporabo FIT in gFOBT, zato rezultatov ankete nismo mogli uporabiti v analizi.

V sistematičnem pregledu literature je bil poudarek na študijah stroškovne učinkovitosti, objavljenih v strokovnih revijah (peer reviewed journals). Ocene, pisma, komentarji itd. niso bili vključeni v analizo, čeprav so bila HTA poročila ter druga literatura uporabljeni za pridobivanje globlje perspektive (na primer HTA, 2009; Lansdorp-Vogelaar et al., 2010).

Iskanje je bilo usmerjeno na recenzirane članke in literaturo, ki so vsebovali modele stroškovne učinkovitosti o organiziranem presejanju zgodnjega odkrivanja RDČD s pomočjo FIT vs. gFOBT. Študije, ki so primerjale druge strategije presejanja (npr. fleksibilna sigmoidoskopija ali računalniško-tomografska kolonografija) le z eno od dveh strategij, bodisi FIT ali gFOBT, so bili izključene. Prav tako smo izključili študije, ki ne temeljijo na modeliranju. Članki, ki poročajo klinične izide in študije, ki raziskujejo le stroške, smo izključili, saj je glavni cilj te domene pridobiti vpogled v rezultate in sestavo modelov stroškovne učinkovitosti.

Po končanem pregledu literature smo izvedli ponovno iskanje med citiranimi viri ter izvedli nesistematično iskanje literature. Dodatno iskanje se je izkazalo za bistveno, saj izrazoslovje za razmeroma nove imunokemične presejalne tehnologije še ni poenoteno. V literaturi se uporabljajo različni izrazi ali kratice za presejanje z imunokemičnim testom, za pregled blata na prikrito krvavitev. Nekatere od njih smo našli šele na podlagi nesistematičnih rezultatov iskanja: najpogostejši izrazi so FIT (fekalni imunokemični test), iFOBT (imunokemični test blata na prikrito krvavitev) ali FOBT s HemeSelect, ki je specifični imunokemični test. Slednji izraz se pogosto uporablja v starejših študijah (do leta 2000), medtem ko se FIT pogosto uporablja v najnovejših študijah.

Odločitev o izključitvi študij je temeljila na glavnih dveh kriterijih:

- (1) študija ne primerja testa blata na prikrito krvavitev na osnovi gvajaka z imunokemičnim testom in
- (2) študija ne vključuje modela stroškovne učinkovitosti.

Drugi razlogi za izključitev so bili nezadostna relevantnost članka za evropsko okolje, osredotočanje na druge bolezni, študija primera, predstavitev s kongresa, pismo uredniku, itd. Po pregledu povzetkov in ocenjevanju celotnih besedil smo izbrali 16 ustreznih člankov (Ballrgooijrn et al., 2003; Berchi et al., 2010; Berchi et al., 2004; Hassan et al., 2011; Heitman et al., 2009; Heitman et al., 2010; Heresbach et al., 2010; Lejeune et al., 2010; Parekh et al., 2008; van Rossum et al., 2011; Sharp et al., 2012; Sobhani et al., 2011; Telford et al., 2010; Whyte et al., 2012; Wilschut et al., 2011; Zauber, 2010), ki smo jih vključili v pregled.

Vrste virov za presejanje pri uporabi testa FIT v primerjavi z uporabo testa gFOBT

Berchi (Berchi et al., 2010) v svoji študiji stroške presejanja deli v naslednje kategorije: (a) stroške organizacije kampanje (b) stroške testov presejanja, ki vključujejo stroške nakupa, razdeljevanja in interpretacije rezultatov testov, (c) stroške izvedbe presejalnih kolonoskopij (d) stroške zdravljenja odkritih tumorjev.

Berchi (Berchi et al., 2004) je v analizi stroškovne učinkovitosti primerjal dve strategiji za presejanje v Franciji (časovno obdobje 20 let) s perspektive organizatorja presejanja. Modeliranje stroškov je vsebovalo vse neposredne stroške, ki se nanašajo na presejanje, diagnosticiranje in management raka. Stroški so vključevali stroške organizacije programa presejanja (javne informacije, tekoči stroški), stroške nabave, razdeljevanja in interpretacije testov, stroške preiskav za posameznike s pozitivnim testom, stroške diagnosticiranja raka pri posameznikih z negativnim testom, stroške zdravljenja raka in stroške sledenja.

Lejeune (Lejeune et al., 2010) so raziskovali stroškovno učinkovitost presejanja raka debelega črevesja v Franciji ter primerjali uporabo FIT testa v primerjavi z gFOBT testom. Opazovano časovno obdobje je bilo 20 let. Stroške so razdelili v naslednje kategorije:

- stroški organizacije programov presejanja, vključno s stroški dela in opreme (ti stroški se niso razlikovali med gFOBT and FIT).

- stroški informiranja in vabljenja populacije (stroški so podobni za gFOBT in FIT). Ti stroški vključujejo oblikovanje in tisk vabil in informativnih brošur, ki so poslane na začetku vsakega obdobja presejanja, stroški dela za pripravo pošte in poštnino, stroški izobraževanja splošnih zdravnikov in stroške obveščanja medicinskega osebja.
- stroški distribucije, ki vključujejo stroške presejanja med rednimi obiski pri zdravniku družinske medicine (stroški testa in stroški dela zdravnika), stroški testa, poslanega po pošti v primeru, da test ni bil izveden med obiskom pri splošnem zdravniku (stroški testa, pisma, kuverte, navodil za uporabo, poštnine) in stroški pošiljanja opomnika.
- stroški analize testa v centralnem laboratoriju, ki je vključevalo posredne stroške, amortizacijo, tekoče stroške in stroške dela ter stroške pošiljanja rezultatov posameznikom in njihovim splošnim zdravnikom.
 - stroški kolonoskopije po pozitivnem testu
 - stroški spremljanja po resekciji velikih adenomov
 - stroški spremljanja zdravljenih rakov
 - stroški zdravljenja po posameznih fazah

Parekh (Parekh et al., 2008) je v svoji študiji, modelirani na populaciji ZDA, preveril potencialni vpliv nepopolne adherence na učinkovitost in stroškovno učinkovitost strategij presejanja (časovni horizont: do starosti 100 let ali do smrti). Vključil je stroške presejanja, diagnostično testiranje, zdravljenje možnih zapletov (npr. predrtje črevesne stene pri kolonoskopiji) in zdravstveno nego. Če sta bila gFOBT ali FIT testa pozitivna, bi sledila kolonoskopija s polipektomijo in biopsijo, če je to potrebno. Če je bila kolonoskopija normalna po pozitivnem ne-invazivnem testu, je ne-invazivni test označen kot lažno pozitiven in presejanje se ponovi čez 10 let.

Nizozemska raziskava van Rossum (van Rossum et al., 2011) z 10-letnim časovnim obdobjem, ki je primerjala opcijo presejanja z opcijo brez presejanja ter tudi primerjala testa FIT in gFOBT, je prav tako upoštevala le neposredne stroške zdravstvenega varstva. Stroške so razdelili na stroške, ki so neodvisni in stroške, ki so odvisni od vrste testa, ki je bil uporabljen. Stroški, ki so neodvisni od vrste testa, so stroški v zvezi z vabili na testiranje (npr. pisma in informacijske brošure), osnovna administracija testa, povratne informacije o rezultatih testov bolniku, poštni stroški. Stroški, ki so odvisni od vrste testa, so stroški testa in stroški laboratorijske analize. Na celotne stroške je velik vpliv imela odzivnost na vabila.

Sharpova (Sharp et al., 2012) študija temelji na stroškovni učinkovitosti organiziranega presejanja in primerja teste gFOBT, FIT in fleksibilno sigmoidoskopijo (časovno obdobje: kohorta pri starosti 30 let do starosti 100 ali smrti), ovrednotena na Irskem. Študija je vključevala neposredne stroške, vrednotene v evrih 2008. Stroški gFOBT in FIT testnih kompletov in s tem povezana obdelava so bili ocenjeni po razpravi z National Cancer Screening službo, dobavitelji testov in z laboratorijskim osebjem in uporabo plačnih lestvic Ministrstva za zdravje. Model ni vključeval stroškov vzpostavitve organiziranega presejanja, upošteval pa je perspektivo plačnika, v tem primeru pokrajinske organizacije, ki odloča o sredstvih za deželne presejalne programe za raka debelega črevesja.

Wilschut (Wilschut et al., 2011) v analizi stroškovne učinkovitosti primerja testa gFOBT in FIT v razmerah, ko je zmogljivost za kolonoskopijo omejena. Njihova raziskava temelji na 30 letnem časovnem obdobju. V analizo so vključili stroške presejalnih pregledov s testi FOBT: organizacijske stroške, stroške testov, stroške analize testov (materialne stroške, stroške dela v postopku registracije, analize in avtorizacije vrnjenih testov) in stroške zdravljenja RDČD, razdeljene na tri klinično pomembne faze oskrbe: začetno zdravljenje, stalno nego in paliativno oskrbo.

Zauber (Zauber, 2010) ima zajete naslednje stroške: stroške, ki se pojavljajo v postopkih, stroške testov, stroške zapletov presejanja in stroške zdravljenja. Stroški vključujejo stroške objekta in stroške zdravniških storitev. Doplačila niso vključena med stroške. Opravili so tudi analizo s širšega družbenega vidika, ki je vključevala neposredne stroške, oceno stroškov izgubljenega časa pacientov, ne pa tudi stroškov izgubljene produktivnosti zaradi prezgodnje smrti ali invalidnosti.

Na podlagi pregleda literature lahko zaključimo, da organizirano presejanje vključuje:

- stroške presejanja (organizacija, postopek itd),
- stroške diagnostičnega spremljanja v primeru pozitivnih rezultatov,
- stroške zdravljenja v primeru odkritih bolezni (stroški zdravljenja v vseh fazah bolezni) ter stroške zdravljenja potencialnih zapletov npr. predrtje črevesne stene),
- nemedicinske stroške (bolnikov/oskrbnikov čas in stroški prevoza).

Na splošno lahko zaključimo, da so viri ob uporabi testov FIT in gFOBT pri presejanju podobni, saj je postopek presejanja ob obeh testih zelo podoben. Stroški vključujejo stroške organizacije presejanja (npr. stroške pošiljanja vabil, razdeljevanja testov, pošiljanja opomnikov in zbiranja vzorcev), stroške postopkov presejanja (npr. stroške laboratorijske analize, pošiljanja informacij o rezultatih in diagnostično spremljanje v primeru pozitivnih rezultatov), in stroške zdravljenj v primeru odkritih bolezni. Večina raziskav je vključila le neposredne stroške in ni upoštevala stroškov izgubljene produktivnosti.

Porabljeni viri pri uporabi testov FIT in gFOBT v okviru organiziranega presejanja

Podatki o povračilu stroška presejalnega pregleda s FIT, ki jih je zagotavilo enajst v anketi odzivnih partnerjev EUnetHTA so bili, da so stroški uporabe FIT tehnologije v celoti povrnjeni, v kolikor nastanejo v okviru organiziranega državnega presejalnega programa. V Sloveniji je strošek delovanja Programa Svit v celoti povrnjen s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje.

Ocenjeno je bilo, da znaša zdravljenje bolnika s kolorektalnim rakom, odkritim v omejeni obliki, v Sloveniji 10,253 € in 29,955 €, odkritim v napredovali oziroma razsejani obliki bolezni. V izračun povprečnih stroškov zdravljenja so zajeti stroški kolonoskopije, diagnostični postopki pred operacijo, operacija, onkološko zdravljenje brez obsevanja danke (stroški obsevanj niso bili pridobljeni), specialistične ambulantne dejavnosti, zdraviliško zdravljenje, obiske v osnovni zdravstveni dejavnosti, nadomestilo plače za bolniško odsotnost in stroške paliativnega zdravljenja. Za leto 2003 so skupni stroški zdravljenja bolnikov, katerih bolezni je bila odkrita v omejeni obliki, znašali 1.712.274 €

(14,7% bolnikov) in za bolnike z napredovalo oziroma razsejano obliko bolezni 29.116.780 € (85,3% bolnikov) (Maučec Zakotnik et al., 2009).

Večina študij, ki je vključevala pregled porabljenih resursov, je upoštevala predvsem finančne vire, čeprav so nekatere študije navajale tudi druge vrste virov: npr. število testov za presejanje, število kolonoskopij, kolonografij, polipektomij, število ultrazvokov, PET scanov, magnetnih resonanc, radioterapij ipd. Število porabljenih presejalnih testov je bilo višje pri uporabi gFOBT testa v primerjavi s FIT (Hassan et al., 2011; Heitman et al., 2009; Heitman et al., 2010; Sharp et al., 2013). Poleg tega vse študije nakazujejo, da je število opravljenih kolonoskopij in polipektomij po opravljenem primarnem presejanju večje pri uporabi FIT testa kot pa pri uporabi gFOBT testa (Hassan et al., 2011; Heitman et al., 2009; Heitman et al., 2010; Sharp et al., 2012; Sharp et al., 2013).

Večina študij je pokazala, da je uporaba testa FIT v presejanju nekoliko dražja od uporabe gFOBT testa (Berchi et al., 2010; Berchi et al., 2004; Hassan et al., 2011; Lejeune et al., 2010; Sharp et al., 2012; Sobhani et al., 2011; Telford et al., 2010; Zauber, 2010; Labianca et al., 2005; Ballegooijen et al., 2003; Heitman et al., 2009). Vendar pa je nekaj študij pokazalo tudi ravno obratno situacijo (Heitman et al., 2010; Heresbach et al., 2010; Parekh et al., 2008; van Rossum et al., 2011; Whyte et al., 2012). Razlogi za to niso neposredno razvidni iz literature. Kljub temu bi bilo mogoče sklepati, da se stroški razlikujejo glede na mejne vrednosti in občutljivosti testov FOBTs (tj. FIT in gFOBT). Nekatere študije nakazujejo, da je potrebno FIT uporabiti pri višjih mejnih vrednosti hemoglobina, kadar je zmogljivost za izvedbo kolonoskopij omejena. Če se torej FIT uporablja pri nizkih mejnih vrednostih, bo potrebno večje število kolonoskopij – skupni stroški kolonoskopij bodo posledično višji (in obratno).

V Sloveniji so v Splošnem dogovoru za leto 2014 partnerji sklenili, da je financiranje presejalnega in diagnostičnega programa Svit na podlagi realizacije eno od prioritarnih področij financiranja. Program Svit se izvaja s testom FIT. Program Svit se načrtuje na podlagi realizacije preteklega leta. ZZS posebej, kot ločeno zaračunljiv material plačuje testerje za ugotavljanje prikrite krvavitve v blatu (po ceni 6,54 EUR) in sredstva za čiščenje črevesja pred kolonoskopijo (po ceni 11,99 EUR) (SD za leto 2014). Zavod izvajalcem plača vse realizirane storitve v okviru državnega presejalnega programa Svit.

Tabela 4: Cene posameznih preiskav v okviru Programa Svit so naslednje (na preiskavo):

1.	Presejalna kolonoskopija SVIT	ZD ZAS II/a	preiskava	186,87
2.	Presejalna terapevtska kolonoskopija SVIT	ZD ZAS II/a	preiskava	269,93
3.	Delna kolonoskopija SVIT	ZD ZAS II/a	preiskava	45,90
4.	Histopatološke preiskave SVIT	ZD ZAS II/a	preiskava	103,82
5.	Vabljenje v program SVIT	ZD ZAS II/a	primer	1,37
6.	Testiranje na prikrito krvavitev v blatu SVIT	ZD ZAS II/a	primer	1,91

Vir: Priloga Ic SD14

Stroški programa Svit so v Sloveniji v letu 2014 v skladu s Prilogo ZD ZAS 14 IIa-7 razdeljeni na:

1. stroške managementa – 995.120 EUR
2. stroške laboratorija – 188.917 EUR
3. stroške vabljenja – 416.509 EUR
4. stroški testiranja na prikrito krvavitev v blatu – 377.876 EUR
5. posebej zaračunljiv material (testerji za ugotavljanje prikrite krvavitve v blatu (po ceni 6,54 EUR) in sredstva za čiščenje črevesja pred kolonoskopijo) - 1.516.735 EUR

Skupaj so stroški za izvedbo programa Svit v Sloveniji v letu 2014 znašali 3.455.157 EUR. Podrobna razdelitev stroškov po kategorijah je prikazana v Prilogi 1.

Mejni učinki testa FIT v primerjavi s testom gFOBT

Izidi v študijah stroškovne učinkovitosti so merjeni v različnih enotah. Osem študij uporablja pridobljena leta življenja (LYG) (Ballegooijen et al., 2003; Berchi et al., 2010; Hassan et al., 2011; Heresbach et al., 2010; Lejeune et al., 2010; Parekh et al., 2008; van Rossum et al., 2011; Zauber, 2010), šest jih uporablja kakovostno prilagojena pridobljena leta življenja (QALY) (Heitman et al., 2009; Heitman et al., 2010; Sharp et al., 2012; Sobhani et al., 2011; Telford et al., 2010; Whyte et al., 2012; Wilschut et al., 2011), ena študija pa vmesni izid "odkriti napredovani tumorji" (Berchi et al., 2010). Ker obstajajo različni designi študij (vrsta modela, perspektiva, časovno obdobje, populacija, itd) in vhodni parametri (občutljivost, specifičnost, stopnja compliance itd), rezultati modelov niso nujno primerljivi.

Pridobljena leta življenja (LYG), če uporabljamo FIT v primerjavi z gFOBT:

- Na splošno rezultati modelov stroškovne učinkovitosti pokažejo, da uporaba FIT povečuje LYG na osebo. Mejni učinki segajo od 0,041 LYG na osebo v življenju, če se letno presejanje opravi pri starosti od 65-79 (Ballegooijen et al., 2003), do 0.003 LYG po 10 let, če je opravljeno samo eno presejanje v kohorti od 50-75 let (van Rossum et al., 2011).
- Obstajata dve različni vrsti testov, ki temeljijo na gvajaku, ki se pogosto uporabljajo kot komparator v študijah stroškovne učinkovitosti: Hemocult II in Hemocult Sensa. Učinek na LYG pri testu Heocult Sensa je podoben kot pri imunokemičnih testih (Ballegooijen et al., 2003; Zauber, 2010).
- Večina študij, ki so kot merilo za učinkovitost uporabile LYG, temeljijo na podatkih iz ZDA in Francije (Ballegooijem et al., 2003; Berchi et al., 2004; Hassan et al., 2011; Heresbach et al., 2010; Lejeune et al., 2010; Parekh et al., 2008; Zauber, 2010). Samo ena raziskava temelji na podatkih z Nizozemske (van Rossum et al., 2011).

Tabela 5: Mejni učinki testa FIT vs. gFOBT v LYG:

Avtor (leto)	LYG ⁽¹⁾	Komparator	Starost pri presejanju	Stopnja odzivnosti	Diskontna stopnja	Država
van Ballegooijen et al.,(2003)	0.041	FIT 98%-specifičnost vs. gFOBT (Hemoccult II); letno	65-79	100%	3%	ZDA
	0.04	FIT 95% specifičnost vs. gFOBT (Hemoccult II); letno				
	0.0008	FIT 98% specifičnost vs. gFOBT (Hemoccult Sensa); letno				
	0.00003	FIT 95% specifičnost vs. gFOBT (Hemoccult Sensa); letno				
Berchi et al.,(2004)	0.0198	FIT vs. gFOBT; po 20. letu; vsako drugo leto	50-74	43.7%	5%	Francija
Hassan et al. (2011)	0.01707	Letni FIT vs. gFOBT vsako drugo leto	50-74	Adherenca(2): 40%; komplianca(3): 100%	3%	Francija
	0.01337	FIT vs. gFOBT; vsako drugo leto				
Heresbach et al. (2010)	0.02744	FIT vs. gFOBT; po 30 letih; vsako drugo leto	50-74	42%	3%	Francija
Lejeune et al. (2010)	0.01329	FIT vs. gFOBT; po 20 letih; vsako drugo leto	50-74	55%	3%	Francija
Parekh et al. (2008)	0.00919	FIT vs. gFOBT; letno	50-80	100%	3%	ZDA
van Rossum et al. (2011)	0.003	FIT vs. gFOBT; po 10 letih; 1 presejanje	50-75	gFOBT: 47% FIT: 60%	3%	Nizozemska
Zauber (2010)	0.0144	FIT vs. gFOBT (Hemoccult II); letno	50-80	100%	3%	USA
	-0.00005	FIT vs. gFOBT (Hemoccult Sensa); letno				

Pridobljeni QALY pri uporabi FIT v primerjavi z gFOBT:

Vse vključene študije stroškovne učinkovitosti, ki uporabljajo QALY kot mero učinkovitosti se skladajo z rezultati študij, ki izide izrazijo v LYG. Rezultati primerjave med FIT in gFOBT so v razponu od 0.036 do 0.01 QALY pridobljenih na osebo v življenju ob presejanju kohorte 50-75 letletno z FIT namesto z gFOBT (Telford et al., 2010). Študija z najvišjim QALY predvideva tudi najvišjo complianco s strategijami presejanja (75%). Najmanjše razlike med učinkovitostjo FIT in gFOBT se pojavijo, če predvidimo nizko občutljivost testiranja. Študije, ki uporabljajo QALY kot mero učinkovitosti, temeljijo na podatkih iz Kanade (Heitman et al., 2009; Heitman et al., 2010; Telford et al., 2010), Anglije (Whyte et al., 2012; Sobhani et al., 2011), Francije in Irske (Sharp et al., 2012).

Porast v odkritih napredovanih tumorjih pri uporabi FIT v primerjavi z gFOBT:

Ena od študij je kot izid uporabila odkrite napredovane tumorje (Berchi et al., 2010). To je vmesni rezultat, ki se uporablja v kliničnih študijah in na osnovi katerega lahko le domnevamo, da je povezan s končnimi rezultati, LYG in QALY. Rezultati te raziskave kažejo, da višja kot je mejna stopnja FIT (v razponu 20-148 ng / ml), manj učinkovit postane FIT v primerjavi z gFOBT (mejni učinki segajo od 188 več odkritih tumorjev ob uporabi FIT v primerjavi z gFOBT do 99 manj odkritih tumorjev). Razlog za to je, da se pozitivna napovedna vrednost poveča z rastjo mejne stopnje, kar pomeni, da višja mejna stopnja zmanjšuje nepotrebne nadaljnje kolonoskopije, prav tako pa tudi zmanjšuje možnost odkritja tumorja ob nizki prisotnosti krvi v blatu (npr 20ng / ml).

Tabela 6: Mejni učinki testa FIT v primerjavi s testom gFOBT pri izračunu QALY:

Avtor (leto)	LYG(1)	Komparator	Starost pri presejanju	Stopnja odzivnosti	Diskontna stopnja	Država
Heitman et al. (2009)	0.020	FITmid vs. gFOBT; letno	50-74	Adherenca: 68%; Komplianca: 63%	5%	Kanada
	0.020	FIThigh vs. gFOBT; letno				
	0.010	FITlow vs. gFOBT; letno				
Heitman et al. (2010)	0.035	FIThigh vs. gFOBThigh; letno	50-75	Adherenca(3): 68%; Komplianca(4): 63%	5%	Kanada
	0.011	FITlow vs. gFOBTlow; letno				
Sharp et al. (2012)	0.016	FIT vs. gFOBT; vsako drugo leto	55-74	53%	4%	Irska
Sobhani et al. (2011)	0.013	FIT vs. gFOBT; vsako drugo leto	50-75	57.3%	3%	Francija
Telford et al. (2010)	0.036	FIT vs. gFOBT; letno	50-75	73%	5%	Kanada
Whyte et al. (2012)	0.016	FIT vs. gFOBT; vsako drugo leto	60-74	Adherenca: 54%; Komplianca: 85%	3.5%	Anglija

Stopnje mejne stroškovne učinkovitosti (ICER)

Vse študije vsebujejo oceno stroškovne učinkovitosti, kjer se učinki merijo v LYG ali QALY. Mejno razmerje med stroški in učinki (ICER) se med študijami v skladu s pričakovanji razlikuje zaradi različnih struktur modelov in predpostavk parametrov. Kljub temu, da so se študije izvajale v različnih okoljih (državah in sistemih zdravstvenega varstva) in uporabljale podatke v različnih časovnih točkah, je bil FIT konsistentno ocenjen kot "dominanten test" oz. je imel nižji ICER v primerjavi z gFOBT.

Ker ima lahko presejanje za raka debelega črevesja potencialne posledice skozi celotno življenje udeleženca, je prav, da je časovni okvir v študijah življenjska doba. Seveda pa moramo za to imeti na voljo dovolj informacij, da določenih stroškov ali učinkov ne prezremo. Stroški presejanja se pojavijo takoj, medtem ko se učinki običajno pojavijo kasneje v življenju. Krajši časovni okvir lahko tako podcenjuje stroškovno učinkovitost tehnologije. Tri študije, vključene v ta pregled, uporabljajo krajše časovno obdobje (10 (van Rossum et al., 2011), 11, 20, 12, 17 in 30 let (Heresbach et al., 2010; Wilschut et al., 2011)).

Stroški na LYG pri uporabi FIT v primerjavi z gFOBT:

V tretjini študij FIT dominira gFOBT, kar pomeni, da je FIT povezan z nižjimi stroški in večjimi učinki kot gFOBT. Večina študij temelji na podatkih iz ZDA (Ballegooijen et al., 2003; Parekh et al., 2008). Ena od študij ocenjuje da gFOBT dominira nad FIT, če presejanje izvajamo na populaciji med 50 in 80 let (Zauber, 2010); to je študija, kjer je bil uporabljen test Hemeoccult SENSE, ki ima podobne učinke kot FIT, njegova cena pa je nižja. Preostale ocene ICER se gibljejo med približno 3.000 € in 17.500 € na LYG (Ballegooijen et al., 2003; Berschi et al., 2004; Hassan et al., 2011; Heresbach et al., 2010; Lejeune et al., 2010; Zauber, 2010). Datum objave študij ne vpliva na ICER.

Tabela 7: ICER z uporabo LYG

Avtor (leto)	ICER[1] (=Δstroški/ ΔLYG)	Komparatorji	Starost ob presejanju	Vključeni stroški	Diskontna stopnja	Država
van Ballegooijen et al. (2003)	FITdominira gFOBT	FIT 98% specifičnost vs. gFOBT (Hemoccult II and Hemoccult Sensa); letno	56-79	Neposredni stroški temeljijo na tarifah Medicare in vključujejo doplačila s strani pacinetov (2002 US\$)	3%	ZDA
	FITdominira gFOBT	FIT 95% specifičnost vs. gFOBT (Hemoccult Sensa); letno				
	6,400 US\$ per LYG (~ 4,700 €)	FIT 95% specifičnost vs. gFOBT (Hemoccult II)				
Berchi et al. (2004)	3,000€ na LYG	FIT vs. gFOBT; po 20 letih; vsako drugo leto	50-74	Neposredni stroški temeljijo na francoskem zdravstvenem zavarovanju (v 2003(b) EUR)	5%	Francija
Hassan et al. (2011)	8,600 € na LYG	FIT vs. gFOBT; vsako drugo leto	50-74	Neposredni stroški temeljijo na francoskem zdravstvenem zavarovanju (v 2010(b) EUR)	3%	Francija
	17,600 € na LYG	Letni FIT vs. vsako drugo leto gFOBT				
Heresbach et al. (2010)	5,500 € na LYG	FIT vs. gFOBT; po 30 letih; vsako drugo leto	50-74	Neposredni stroški temeljijo na francoskem zdravstvenem zavarovanju (v 2005/07(a) EUR)	3%	France
Lejeune et al. (2010)	3,000 € na LYG	FIT vs. gFOBT; po 20 letih; vsako drugo leto	50-74	Neposredni stroški temeljijo na francoskem zdravstvenem zavarovanju (v 2006 EUR)	3%	Francija
Parekh et al. (2008)	FITdominira gFOBT	FIT vs. gFOBT; letno	50-80	Neposredni stroški temeljijo na tarifah Medicare (v 2006 US\$)	3%	ZDA
van Rossum et al. (2011)	FITdominira gFOBT	FIT vs. gFOBT; po 10 letih; 1 presejanje	50-75	Neposredni stroški temeljijo na nizozemskih tarifah v zdravstvenem sistemu in drobnoprodajnih cenah (v 2009(a) EUR)	3%	Nizozemska
Zauber (2010)	22,100US\$ na LYG (~ 16,400 €)	FIT vs. gFOBT (Hemoccult II)	50-80	Neposredni stroški temeljijo na tarifah Medicare in ne vključujejo doplačil (v 2007 US\$)	3%	ZDA
	FITje dominiran z gFOBT	FIT vs. gFOBT (Hemoccult SENSa); letno				

Stroški na QALY pri uporabi FIT v primerjavi s gFOBT:

Vse študije, ki uporabljajo QALY kot merilo učinkovitosti, so bile izvedene med letoma 2009 (Heitman et al., 2009) in 2012 (Sharp et al., 2012).

V polovici študij FIT dominira nad gFOBT. (Heitman et al., 2009; Heitman et al., 2010; Whyte et al., 2012; Wilschut et al., 2011). Država (Kanada, Anglija in Nizozemska), starost presejanja (50-74, 60-74 in 45-80) in diskontne stopnje (3%, 3,5% in 5%), se med študijami razlikujejo. ICER se giblje med okoli 400 € in skoraj 9.000 € na QALY, kar je precej pod predlaganim pragom (threshold) v katerikoli državi.

Tabela8: ICER pri uporabi QALY

Avtor (leto)	ICER[1] (=Δstroški/ ΔQALY)	Komparatorji	Starost ob presejanju	Vključeni stroški	Diskontna stopnja	Država
Heitman et al. (2009)	FITdominira gFOBT	FIT-low vs. gFOBT; letno	50-74	Neposredni stroški temeljijo na kanadskem zdravstvenem sistemu, vključeni so stroški pacientovega časa in stroški prevoza (v 2007 CAN dolarjih)	5%	Kanada
	FITdominira gFOBT	FIT-mid vs. gFOBT; letno				
	5,000 CAN\$ na QALY (~3,600 €)	FIT visoko vs. gFOBT; letno				
Heitman et al. (2010) {15}	FITdominira gFOBT	FIT-mid,-nizko in visoko vs. gFOBT nizko in visoko	50-75	Neposredni stroški temeljijo na kanadskem zdravstvenem sistemu, vključeni so stroški pacientovega časa in stroški prevoza (v 2007 CAN dolarjih)	5%	Kanada
Sharp et al. (2012) {20}	400 € na QALY	FIT vs. gFOBT; vsako drugo leto	55-74	Neposredni stroški temeljijo na Health Service Executive (v 2008 EUR)	4%	Irska
Sobhani et al. (2011) {21}	8,800 € na QALY	FIT vs. gFOBT; vsako drugo leto	50-75	Neposredni stroški na podlagi literature (v 2010 EUR)	3%	Francija
Telford et al. (2010) {22}	600 CAN\$ na QALY (~ 400€)	FIT vs. gFOBT; letno	50-75	Neposredni stroški na podlagi Deželnega MZ (v 2007 CAN Dolarjih)	5%	Kanada
Whyte et al. (2012) {23}	FITdominira gFOBT	FIT vs. gFOBT; vsako drugo leto	60-74	Neposredni stroški na podlagi NHS National Health Service	3.5%	Anglija
Wilschut et al. (2011) {24}	FITdominira gFOBT	FIT vs. gFOBT; po 30 letih; letno	45-80	Neposredni stroški na podlagi danskega zdravstvenega sistema (v 2010(a) EUR)	3%	Nizozemska

V vseh študijah, kjer imajo tehnologije potencialne posledice skozi celo življenjsko obdobje, je primerno časovno obdobje za analizo življenjska doba, celo življenje. Seveda pa je uporaba takega obdobja odvisna od razpoložljivosti ustreznih podatkov, razpoložljivosti statističnih in matematičnih modelov, ki nam omogočajo oceniti stroške in učinke.

Čeprav je bila za stroške in učinke najpogosteje uporabljena diskontna stopnja 3% (Ballegoijem et al., 2003; Hassan et al., 2011; Heresbach et al., 2010; Lejeune et al., 2010; Parekh et al., 2008; Sobhani et al., 2011; Wilschut et al., 2011; Zauber, 2010), je imela prav diskontna stopnja velik vpliv na končni ICER skupaj z izbranim časovnim obdobjem. Prav zaradi tega je še posebej pri dolgih časovnih obdobjih priporočljivo, da naredimo analizo občutljivosti in vključimo različne diskontne stopnje (Malila et al., 2008).

Etični vidik

Primerjava dveh testov, ki imata podobne lastnosti, podobno natančnost in identične posledice, ne more imeti veliko etičnih pomislekov. Variabilnost ICER v ekonomskih analizah je pokazala, da sta si testa zelo podobna. Oba dominirata strategijo brez presejanja, posredna primerjava obeh testov pa daje nejasne rezultate. Modeli večinoma dominantnost pripisujejo testu FIT.

Zdravstveni sistem intervencijo priporoča. Zato je odgovornost zaposlenih v zdravstvenem sistemu, da udeležencem zagotovijo zadostne informacije, na osnovi katerih se bodo lahko odločili za informiran pristanek in sodelovanje v programu. Informacije morajo biti nepristranske, iz njih morajo biti razvidne vse negotovosti in tveganja (Endel, 2014).

Intervencija se izvaja na populaciji brez simptomov, kar pomeni, da se izvaja na »zdravi« populaciji. Varnost, kakovost in omejitev škod so tako prva prioriteta. Kakovost storitev je potrebno nadzorovati, rezultati morajo biti evalvirani, objavljeni, podatki o programu morajo biti razpoložljivi. Raba javnih sredstev mora biti utemeljena in dokazana.

Primerjava obeh testov za presejanje z etičnega vidika ne predstavlja pomembnih etičnih pomislekov. Glavna vprašanja se nanašajo na vprašanje avtonomije posameznika, za kar moramo poskrbeti z objektivnimi informacijami, z objektivnim merjenjem koristi in tveganj in pravičnosti pri definiranju zajema populacije (Endel, 2014).

Organizacijski vidik

Uvod

Organizacijski vidiki so redko zajeti v kliničnih študijah ali poročilih HTA. Testiranje (FOBT) na prikrito krvavitev iz debelega črevesa in danke je najbolj pogosto uporabljena metoda, ne samo v Evropi, ampak tudi v Sloveniji. Svet Evropske unije je namreč leta 2007 kot test na prikrito krvavitev v blatu priporočil presejalno metodo. Kot edini uporabljen presejalni program, se je takrat uporabljal v dvanajstih evropskih državah: Bolgarija, Češka, Finska, Francija, Madžarska, Latvija, Portugalska, Romunija, Slovenija, Španija, Švedska in Združeno kraljestvo (Zavoral et al., 2009). gFOBT se v Sloveniji nikoli ni uporabljal za namen populacijskega presejanja, temveč le kot oportunistična metoda predno je bil leta 2009 sprejet nacionalni program presejanja raka na debelem črevesu in danki (RDČD). Od leta 2009 presejalni program v Sloveniji temelji na (Program Svit, 2013):

- imunokemični metodi testa na prikrito krvavitev v blatu z avtomatskim odčitavanjem rezultatov,
- osebe s pozitivnim presejalnim testom se napoti na kolonoskopijo.

Protokol presejanja v Sloveniji poteka podobno kot v drugih evropskih državah, po opredeljenih evropskih smernicah.

Metodologija

Sistematičen pregled literature ni zadostoval vsem odgovorom na raziskovalna vprašanja tega področja. Dodali smo sivo literaturo in smernice. Objavljena literatura je bila pridobljena z iskanjem: Academic Search Complete (EBSCO), WILEY ONLINE KNJIŽNICA, ZNANOST DIRECT, priročnik za zdravnike splošne medicine, dodatne iskanja so bila izvedene prek Google: smernice, Poročila Svit, Onkološki inštituta, Nacionalni program za nadzor raka.

Analiza in sinteza

Slovenija ima na nacionalni ravni organiziran in centralno voden program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki - Program Svit, ki se izvaja od leta 2009. Nosilec programa je Nacionalni inštitut za javno zdravje (MZ, 2013; Program Svit, 2013; EPAAC, 2013).

Program Svit temelji na odkrivanju prikrite krvavitve v blatu z imunokemičnim testom (Fecal occult Blood Test – FIT). Namenjen je ženskam in moškim, starih od 50 – vključno 74let (Program Svit, 2015), ki imajo urejeno osnovno zdravstveno zavarovanje. Posamezniki iz ciljne populacije so vključeni v program na vsaki dve leti. Izvajanje testiranja na prikrito krvavitev v blatu omogočajo zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb na debelem črevesu in danki, ki bi se lahko morebiti razvile v raka debelega črevesa in danke. Posamezniki z pozitivnim testom so povabljeni na kolonoskopijo (EPAAC, 2013).

Pri presejalni kolonoskopiji bodo odkriti polipi odstranjeni, odvzeto tkivo pa poslano na histopatološko preiskavo. Celoten postopek sodelovanja v programu je za udeležence brezplačen. Postopek je voden centralno iz Centra Svit, v katerem se izvaja analiza vzorcev blata na prikrito krvavitev. Ob pozitivnem izvidu se v postopek vključi osebni izbrani zdravnik, ki sodeluje v pripravah na kolonoskopijo in kasneje spremlja pacientovo nadaljnjo obravnavo skladno z diagnozo, ter zdravniki specialisti gastroenterologi v izbranih centrih za opravljanje kolonoskopije.

Organiziranost presejalnega programa

Organizacija presejalnega programa je večstopenjski postopek, in sicer (Segnan et al., 2013):

- identifikacija ciljne populacije,
- zaposlovanje ustrezno usposobjenega kadra,
- dobava presejalnega testa,
- spremljanje in poročanje o rezultatih presejalnih testov,
- pošiljanje opomnikov neodzivnim osebam v presejalni program,
- spremljanje ljudi s pozitivnimi testi, diagnostičnih postopkov in zdravljenja, vključno z varnostnim sistemom za zagotavljanje sledenj, in
- spremljanje in vrednotenje celotnega programa.

Minister, pristojen za zdravje, je na predlog Zdravstvenega sveta imenoval nosilca programa. V Sloveniji je to Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ), ki Program Svit izvaja ter organizira, vodi, koordinira, spremlja in evalvira delo drugih izvajalcev zdravstvene dejavnosti v okviru programa.

Programske inštitucije in izvajalci (Program Svit, 2013):

- Nosilec programa: Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ),
- Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije,
- Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije,
- Programski svet Programa Svit.
- Izvajalci programa:
 - Centralna enota programa - Center Svit (centralni laboratorij, poštni terminal, klicni center),
 - osebni izbrani zdravniki preiskovancev,
 - pooblaščen ustanove za izvajanje presejalne kolonoskopske diagnostike in pripravo načrta zdravljenja pri odkritem raku debelega črevesa in danke (56 pooblaščenih kolonoskopistov v 23 kolonoskopijskih centrih),
 - pooblaščen ustanove za izvajanje presejalne histopatološke diagnostike (14 pooblaščenih patohistologov v 4 patohistoloških centrih).

Promocijo in podporo programu izvajajo:

- zdravstveno vzgojni centri v zdravstvenih domovih, območne enote NIJZ, nevladne organizacije,
- lekarne,
- mediji,

- bolniki, ki so že sodelovali v programu.

Dejavnosti programa vključujejo izvajalske, informacijske in upravljaljske procese. Izvajalski procesi programa so zdravstvene storitve (NIJZ, 2013):

- laboratorijska preiskava vzorcev blata na prikrito krvavitev po imunokemični metodi v Centralni enoti Programa (Centru Svit) z izdajalaboratorijskega izvida,
- pregled preiskovanca pred endoskopsko preiskavo debelega črevesa in danke (kolonoskopijo) pri osebnem izbranem zdravniku,
- kolonoskopija brez/s polipektomijo pri pooblaščenem specialistu,
- histopatološki pregled odvzetega tkiva pri pooblaščenem specialistu,
- konziliarna obravnava bolnika z odkritim rakom in napotitev na zdravljenje.

Nezdravstvene storitve:

- ozaveščanje, informiranje in motiviranje prebivalstva za vključevanje v program zgodnjega odkrivanja in zdravljenja predrakavih sprememb in raka debelega črevesa in danke,
- vabljenje ciljne skupine v program,
- pošiljanje testov za ugotavljanje prikrite krvavitve v blatu,
- obveščanje o rezultatih testiranja blata na prikrito krvavitev,
- organiziranje kolonoskopskih pregledov in pogovor o pripravi na koloskopijo,
- obveščanje preiskovancev in osebnih izbranih zdravnikov ter
- osebno/telefonsko svetovanje v zvezi s programom.

Informacijski procesi programa:

Opredelitve, zajemanja, procesiranja, shranjevanja in varovanja podatkov in informacij, potrebnih za izvajanje temeljne, upravljaljske in informacijske dejavnosti Programa ter poročanje o Programu SVIT.

Upravljaljski procesi Programa Svit so sistemske dejavnosti:

- načrtovanja programa,
- koordiniranja izvajalcev zdravstvenih storitev,
- spremljanja in nadzora pogojev, procesov in učinkov programa.

Program Svit zahteva izjemno veliko osebno aktivnost udeležencev v programu. Enakopravno, aktivno in odgovorno sodelovanje pacienta (v našem primeru vsakega povabljenega v Program Svit in do neke mere tudi posamezniki v najširši javnosti) pri vseh odločitvah je postavljeno v središče zdravstvene strategije EU 2008–2013(EC, 2007).

Vsak udeleženeec mora aktivno storiti celo vrsto korakov oziroma dejanj:

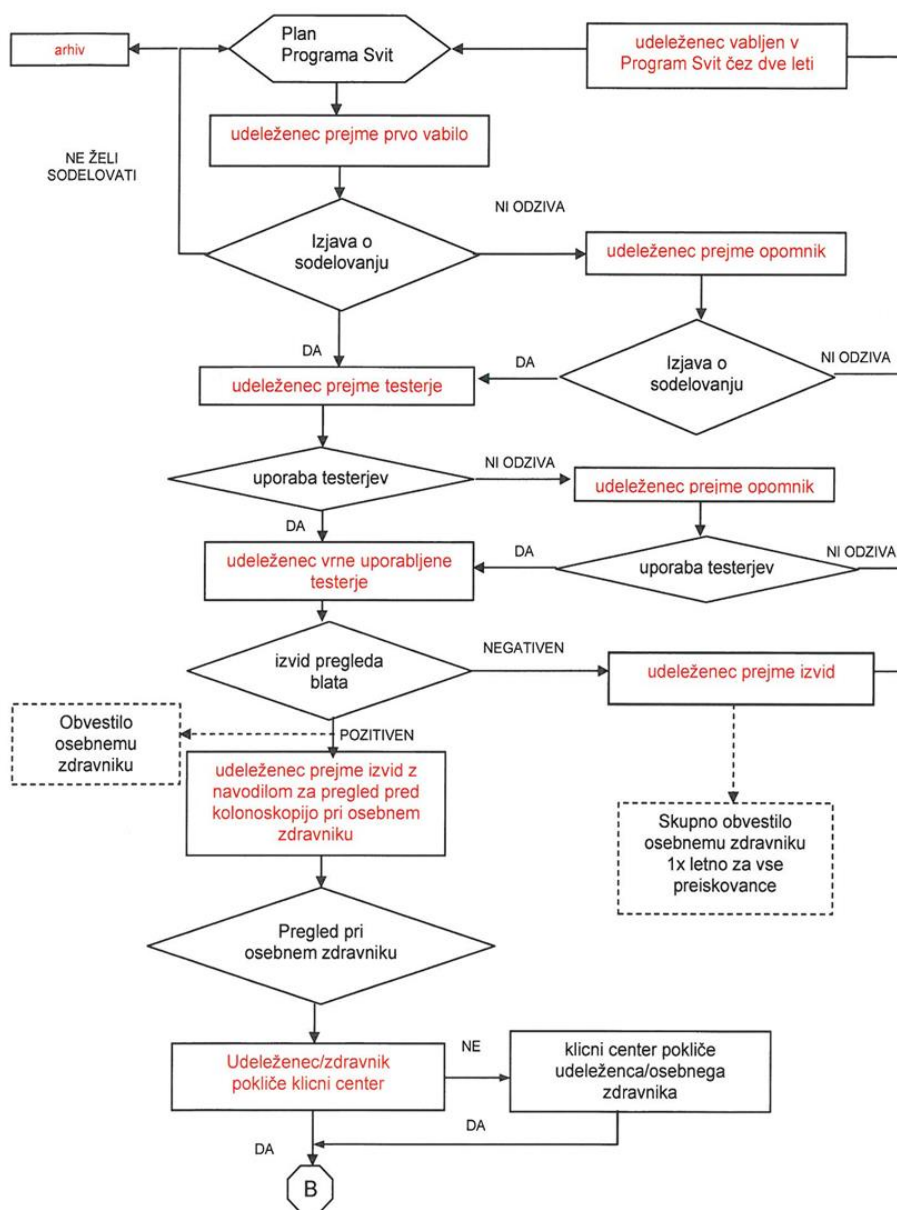
- poslati v Center Svit pravilno izpolnjeno Izjavo o prostovoljnem sodelovanju v programu,
- pravilno odvzeti dva vzorca blata,
- poslati vzorca po pošti v Center Svit (svetuje se, da se pošiljka odnese na pošto, da bi se s tem zagotovil čim manjši vpliv okoljske temperature na stabilnost vzorca pred izvedbo analize),

ob pozitivnem izvidu FOBT pa še:

- obiskati svojega osebnega izbranega zdravnika,
- poklicati v Klicni center Svit in se dogovoriti za kraj in datum kolonoskopije,
- v lekarni dvigniti sredstvo za čiščenje črevesa (Moviprep),
- opraviti čiščenje črevesa,
- opraviti kolonoskopijo (lahko neprijetna in boleča).

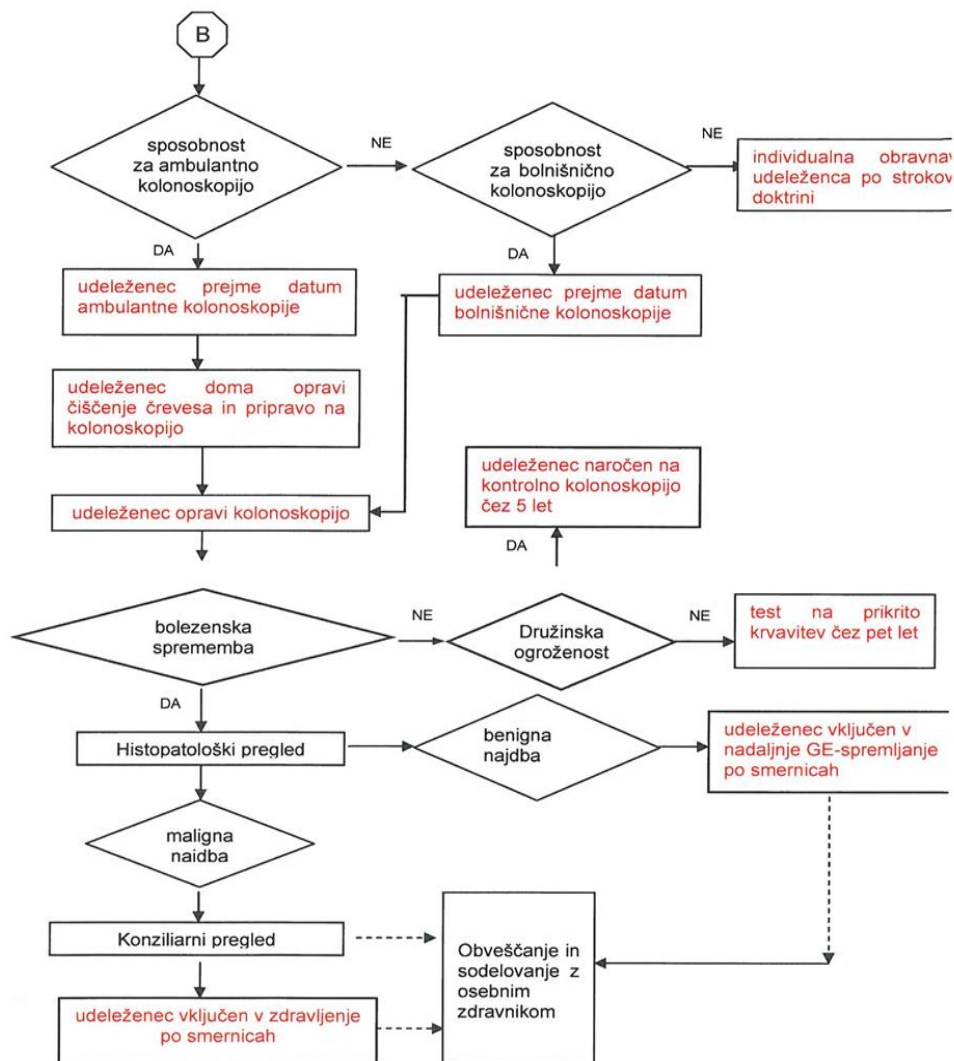
Vsaka oseba iz ciljne populacije bo povabljena v program vsaki dve leti in vse naštetu naj bi postalo del rutinskega, ponavljajočega se procesa. V primeru opravljene kolonoskopije pri kateri ni najdene patologije, ki povečuje tveganje za rak debelega črevesa in danke se osebo povabi na FIT po preteku pet let.

Slika 2: Algoritem diagrama Programa Svit



Se nadaljuje ...

... nadaljevanje



Vir: Interno gradivo Programa Svit, 2013

Do sedaj zbrani in obdelani podatki potrjujejo, da je Program Svit učinkovit preventivni program, ki dosega kratkoročne cilje, to je zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in zgodnjih oblik raka na debelem črevesu in danki, kar bo dolgoročno pomembno vplivalo na zmanjšanje incidence raka na debelem črevesu in danki(RDČD) in umrljivosti zaradi RDČD.

Odzivnost vabljenih za sodelovanje v programu

Vabila so poslana ustrezni ciljni populaciji iz centralne enote presejalnega programa, skupaj z vsemi potrebnimi informacijami o sodelovanju v presejanju in z izjavo o prostovoljni udeležbi v Programu Svit. Kot je zapisano v informativnem dokumentu, lahko vabljeni udeleženci za nadaljnja vprašanja pokličejo vključni center programa. Vsak udeleženec vrne v center izpolnjeno in podpisano izjavo o prostovoljni udeležbi. Nato mu presejalni center pošlje komplet za odvzem dveh vzorcev blata in navodila o izvedbi odvzemov vzorca. Po izvedeni analizi vzorcev blata se o izidu presejalnega testa obvesti udeležence s pisnim laboratorijskim izvidom. Izbrani osebni zdravnik ima veliko vlogo, saj je v

primeru pozitivnega rezultata presejalnega testa, udeleženec povabljen na pogovor in prejme napotilo na kolonoskopijo (Štern et al., 2008).

Slovensko prebivalstvo je obveščeno o poteku Programa Svit, kot navajajo evropske smernice (Segnan et al., 2013). V ta namen je izvedeno več programskih aktivnosti, kot so pisne informacije v obliki letakov ljudem, ki prejmejo vabila na testiranje, v podporo programa so tudi organizirane množične medijske kampanje. Udeleženci dobijo popolne informacije o koristih in tveganjih, kot tudi prednostih in slabostih sodelovanja v presejalnem programu. Pacient, ki se odloči za sodelovanje v postopku pregleda, se mora zavedati in upoštevati protokol presejanja (Segnan et al., 2013).

Nizozemska študija je pokazala, da je odnos do presejalnega programa zgodnjega odkrivanja raka debelega črevesa in danke močno povezan z udeležbo. Torej, naj bi se ustanove, ki izvajajo presejalni program osredotočile na ustrezno zagotavljanje informacij za ciljno populacijo, kot so informativne brošure, informativni dogodki in medijske pokritosti, saj bo to vplivalo na dva najpomembnejša parametra za uspešnost presejalnega: prepoznavanje in razumevanje problematike RDČD preko ustreznega obveščanja ciljne publike in, njihovo sodelovanje (van Dam et al., 2013).

V obdobju od 1. 1. do 31. 12. 2013 je bilo v Program Svit povabljenih 248.011 oseb z urejenim obveznim zdravstvenim zavarovanjem. Komplet testerjev za odvzem dveh vzorcev blata na prikrito krvavitev blata je bil poslan 140.053 osebam. Za analizo primerne vzorce je v centralni laboratorij Programa Svit vrnilo 133.319 (94,80%) oseb. Med analiziranimi osebami je imelo 125.122 (93,85%) oseb negativen izvid in 8.197 (6,15%) oseb pozitiven izvid. Opravljenih je bilo 7.969 kolonoskopij pri 7.804 osebah in potrjenih je bilo 5.195 histopatoloških preiskav. Dvakrat letno se za spremljanje odzivnosti po zdravstvenih regijah in občinah pripravi analiza podatkov o odzivnosti v program. Odzivnost v program je bila v letu 2013 60,09%, kar je nekoliko nižje kot v 2012, ko je bila 62,32%. V letu 2013 je bilo presejanih 133.751 oseb oz. 56,10% za presejanje ustrezne populacije. V letu 2013 je bilo po do sedaj zbranih podatkih odkritih 183 primerov raka debelega črevesa in danke in 2.200 oseb je imelo napredovali adenom kar predstavlja večje tveganje za nastanek raka (NIJZ, 2013).

Preventivni zdravstveni pregled po Programu Svit obsega (Program Svit, 2013):

- vabila k sodelovanju v programu,
- pošiljanje kompleta za odvzem vzorca,
- laboratorijski pregled vzorcev blata,
- obvestila o rezultatih preiskav,
- ustrezno nadaljnjo diagnostiko (presejalna kolonoskopija s histologijo, prva konziliarna obravnava oseb z odkritim rakom debelega črevesa in danke).

Pri tem so iz Programa Svit izločeni (Program Svit, 2013):

- bolniki, ki so že vključeni v diagnostične postopke ali terapevtsko zdravljenje RDČD,
- bolniki z diagnozo ulcerozni kolitis ali Chronovo boleznijo,
- bolniki, ki so že imeli prej adenome odstranjene s kolonoskopijo,

- bolniki, ki so imeli kolonoskopijo kadarkoli v zadnjih 3 letih, pod pogojem, da so bili rezultati negativni. Ti bodo ponovno povabljeni k sodelovanju v program Svit po dveh letih.

Metoda vabljenj prebivalstva v Program Svit poteka (Program Svit, 2013):

- prebivalci rojeni na liho rojstno letnico so vabljeni na neparno leto presejalnega programa (na primer v letu 2009 smo povabili ljudi, rojene 1941, 1943, ...),
- prebivalci rojeni na sodo rojstno letnico so vabljeni na parno leto presejalnega programa (na primer v letu 2010 smo povabili ljudi, rojene 1942, 1944,...).

Kadri

Center Svit zajema več kot 20 zdravstvenih delavcev, razporejenih na različne naloge (strokovno vodstvo, klicni center, laboratorij, poštni center). V timu so zdravniki, farmacevt, zdravstveni in laboratorijski tehniki, medicinske sestre, sanitarni inženir, IT strokovnjak in statistik metodolog.

Za uspeh Programa Svit so pomembni vsi zdravstveni delavci in glede na algoritem programa, so zelo pomembni zunanji sodelavci: splošni zdravniki (izbrani osebni zdravniki ciljne populacije, ki so vključeni v pripravo bolnika na kolonoskopijo in ev. nadaljnje sodelovanje s specialisti), medicinske sestre (vključene v vseh segmentih procesa), patronažne sestre, medicinsko osebje v kolonoskopskih centrih (gastroenterologi - kolonoskopisti, onkologi, kirurgi), patohistologi, lekarniški farmacevti (poučijo glede pravilne uporabe Moviprepa, podajo dodatne informacije o bolezni), delavci regionalnih območnih enot NIJZ, delavci zdravstveno vzgojnega centra, nevladne organizacije, mediji in bolniki, ki so v programu že sodelovali (z izkušnjami).

Med Centrom Svit in zunanjimi sodelavci je izjemno pomembna dvosmerna komunikacija, pridobivanje povratnih informacij o morebitnih težavah, zaprekah, predlogi za izboljšave so lahko ključnega pomena za uspešno delovanje programa.

Vsi vpeti akterji v program morajo poznati vsaj osnovna načela bolezni. Potreba po strokovnem usposabljanju se razlikuje med različnimi disciplinami in je najbolj pomembno za tiste, ki sodelujejo pri izvajanju storitev in diagnozo (laboratorijsko osebje, endoskopisti, radiologi, patologi in medicinske sestre) (Segnan et al., 2013).

Po Poročilu o izvajanju presejalnega programa za odkrivanje raka na debelem črevesu, so države poročale o zelo visoki ravni ustreznega usposabljanja: Avstrija, Belgija, Ciper, Češka, Estonija, Francija, Nemčija, Grčija, Madžarska, Italija, Latvija, Litva, Luksemburg, Nizozemska, Poljska, Slovaška, Slovenija, Španija, Švedska, Velika Britanija, so poročale, da je osebje presejalnega programa ustrezno usposobljeno na vseh ravneh in so sposobni zagotoviti kakovostno izvajanje programa (von Karsa et al., 2008).

Komunikacijske dejavnosti

Komunikacija je glavno orodje za izobraževanje ljudi o tveganjih za nastanek raka, zato morajo biti aktivirani k motivaciji za udeležbo v programu. Spodbujanje k udeležbi pogosto vključuje uporabo komunikacijskih kampanj, izobraževalnih materialov in intervencijskih programov (Kreps, 2003).

Centralna enota Programa Svit ima klicni center (kjer imajo zaposleni visoko raven znanja, zaradi nenehnega izobraževanja), svojo spletno stran za udeležence in izvajalce, poslužujejo se video materialov, letakov, za boljše in bolj barvito predstavitev je na voljo velik plastičen model človeškega črevesa, glasovno snemanje za slepe in slabovidne in v vsaki območni enoti NIJZ osebo zadolženo za Program Svit (Maučec Zakotnik et al., 2013). Organizirane so Svitove točke, ki se nahajajo v zdravstvenih domovih po Sloveniji. Podpore programu nudijo območne enote NIJZ, nevladne organizacije in posamezniki, ki so se opredelili kot podporniki programa, in ambasadorji programa (Novak Mlakar, 2013).

Poleg tega Program Svit skrbi za a) izobraževanje predstavnikov množičnih medijev za zagotavljanje ustreznega sporočanja podatkov za ciljno populacijo, b) za stalno obveščanje javnosti o dejavnostih prek sporočila za javnost, c) zagotavlja medijsko zagovorništvo, d) oglaševanje programa presejanja, e) zagotavlja ustrezno izobraževanje vseh zainteresiranih strani, ki so pomembne v postopku pregleda, f) za vzpostavitev partnerstev in zavezništov v civilni družbi (Novak Mlakar, 2013; Maučec Zakotnik et al., 2010).

Za vse evropske presejalne programe testa na prikrito krvavitev v blatu za zgodnje odkrivanje RDČD, so značilne tri faze komunikacijskih orodij, ki so prisotne tudi v slovenskem primeru (Segnan et al., 2013):

- faza 1 - povabilo: vabila s priloženimi informacijami se v glavnem izvaja preko vabila in letakov. Pisna navodila, kako uporabiti komplet za odvzem vzorcev blata so opremljena s kompletom;
- faza 2 - rezultati poročanja: obveščanja o rezultatih presejalnega testa. Posredovane informacije v tej fazi je lahko zelo občutljivo in komunikacijska orodja morajo biti skrbno oblikovana za reševanje informacijskih potreb ljudi;
- faza 3 - nadaljevanje: le za ljudi s pozitivnim rezultatom presejalnega testa, ki zahtevajo nadaljnjo obravnavo (kolonoskopija). Običajno so informacije o kolonoskopiji in pripravi nanjo priložene k pozitivnim rezultatom.

Sodelovanje in komunikacijske dejavnosti pa potekajo na različnih ravneh in med več akterji. Če se osredotočimo samo na potek zdravstvenega pregleda v okviru programa in kasneje presejalnega postopka, sta pomembna odnosa med: a) pacient / udeleženec in zdravstveno osebje (medicinski in administrativni kadri) in b) zdravstveno osebje v intra- in inter-organizacijski ravni.

Komunikacija med strokovnjaki, je bistvenega pomena, da se zagotovi, da so vse informacije, ki prihajajo iz napovednih testov na voljo hitro in pravilno interpretirane. V Sloveniji je prisotno tesno sodelovanje med bolnikovim osebnim izbranim zdravnikom, medicinskimi sestrami, kirurgi in

onkologi. Zelo pomembno je doseči in vzdrževati učinkovito komunikacijo med različnimi strokovnjaki (kolorektalno multidisciplinarni tim), da se udeležujejo različnih usposabljanj, ki bi morala biti osredotočena na dobro inter-strokovno komunikacijo (Štern et al., 2008). Da bi multidisciplinarnemu timu zagotavljali najnovejša znanja in izmenjavo dobrih praks, je bilo v Sloveniji uspešno organiziranih več izobraževanj (Maučec Zakotnik et al., 2013; Novak Mlakar, 2013; Keršič-Svetel, 2012).

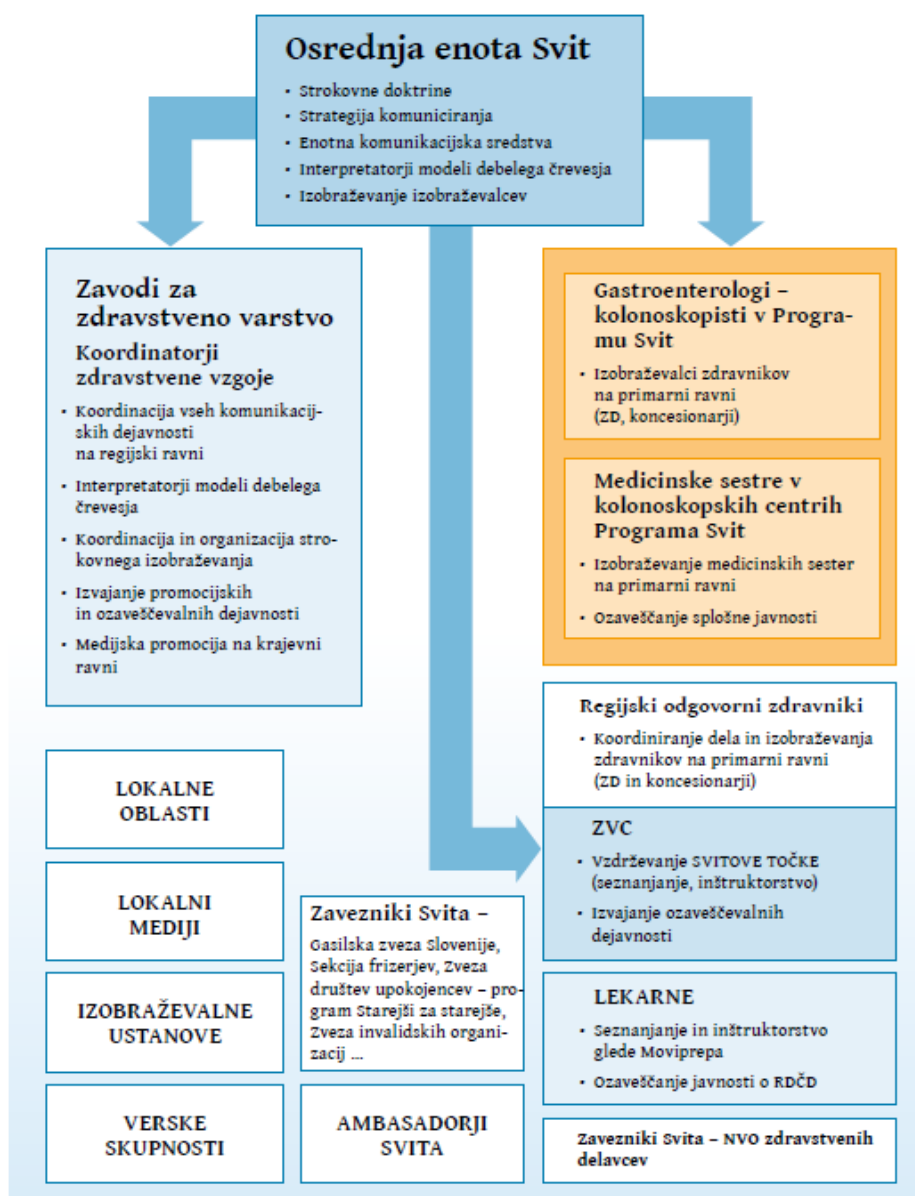
Med naloge komuniciranja v Programu Svit sodita tudi skrb za opolnomočenje in skrb za povečanje zdravstvene pismenosti, kar oboje zagotavlja, da so udeleženci v programu subjekti, ne pa objekti programa. Sposobnost odločanja o sebi opredeljuje 16. alineja Zakona o pacientovih pravicah (Zakon o pacientovih pravicah, 2008): »Sposobnost odločanja o sebi je sposobnost pacienta, da samostojno uveljavlja pravice iz tega zakona, še zlasti odloča o izvedbi medicinskega posega oziroma zdravstvene oskrbe. Pacient je sposoben odločanja o sebi, če je glede na starost, zrelost, zdravstveno stanje ali druge osebne okoliščine sposoben razumeti pomen in posledice uveljavljanja pravic iz tega zakona, še zlasti privolitve, zavrnitve ali preklica zavrnitve medicinskega posega oziroma zdravstvene oskrbe.«

Obveščeno pacienta in pojasnilna dolžnost zdravstvenih delavcev in sodelavcev sta prav tako opredeljeni v istem zakonu, in to v 20. členu: »Zdravnik, odgovoren za zdravljenje, mora pacientu podati pojasnila v neposrednem stiku, obzirno, na pacientu razumljiv način oziroma skladno z individualnimi sposobnostmi sprejemanja informacij, v celoti in pravočasno. Za operativni ali drug medicinski poseg, povezan z večjim tveganjem ali večjo obremenitvijo, pacientu poda razumljiva ustna in pisna pojasnila zdravnik, ki bo opravil medicinski poseg, če to ni mogoče, pa drug zdravnik, ki je usposobljen za tak medicinski poseg. Pacient ima pravico do sprotnega in podrobnega obveščanja o poteku zdravljenja in po koncu medicinskega posega oziroma zdravljenja pravico do obveščeno o rezultatu zdravljenja oziroma morebitnih zapletih. Pacient, ki ni sposoben odločanja o sebi, uresničuje pravice po tem členu skladno z zmožnostmi, ki jih dopušča njegova sposobnost razumevanja.«

Obveščeno pacienta o vseh dejstvih, na osnovi katerih se potem lahko odgovorno odloča, je tesno povezana z vprašanjem opolnomočenja in zdravstvene pismenosti (University of Cambridge, 2004).

Program Svit se je pri snovanju komunikacijskih dejavnosti v letih 2008-2009 oprl na študijo Detmer, D. E. in Singleton z Univerze Cambridge: »Informiranost pacientov«, in izhajal iz njihovih priporočil glede komunikacijskih dejavnosti, ki lahko bistveno povečajo opolnomočenje pacientov in njihovo zdravstveno pismenost (Detmer et al., 2004).

Slika 3: Shema komunikacijskih vlog za Program Svit na regionalni ravni



Vir: Interno gradivo NIJZ, 2013

Zagotavljanje kakovosti centraliziranega programa in strošek programa

Slovenski sistem zdravstvenega varstva ostaja relativno centraliziran in pristojnosti lokalnih skupnosti so še vedno omejene. Ministrstvo za zdravje ima nalogo, da načrtuje zdravstveno varstvo za celotno zdravstveno področje in celoten zdravstveni sistem. Vse upravne in regulativne funkcije sistema potekajo na nacionalni ravni; podnacionalne ravni imajo pretežno izvršilne naloge. Obvezno zdravstveno zavarovanje je prav tako centralno vodeno in upravljano, medtem ko se na lokalni ravni izvajajo le tiste naloge in aktivnosti, ki so jim bile prej dodeljene s centralne ravni (Albreht et al., 2009). Sicer obstajajo dosledni dokazi, da je centralizacija programa nekaterim pacientom zaradi oddaljenosti povečala potne stroške in čas (Ke et al., 2012). Negativni vpliv zato večinoma občutijo

tisti z niskimi dohodki, slabim dostopom do prevoza, starejši in invalidni. Vendar v Sloveniji velja, da je centraliziran sistem potreben, saj je organizirano presejanje potrebno načrtovati, spremljati, nadzirati in ocenjevati, in tudi zato, ker je treba sprejeti nekatere ustrezne sklepe za doseganje uspeha programa (Maučec Zakotnik et al., 2009). Vse upravne in regulativne funkcije sistema potekajo na nacionalni ravni, vključno z upravljanjem virov (Albreht et al., 2009).

Obdobje od 1.4.2008 do 31.12.2008 je bilo obdobje vzpostavitve Programa Svit in izvedba pilotnega programa v Sloveniji. Obdobje pilotnega obdobja je bilo namenjen oblikovanju meril za zagotavljanje kakovosti in oceno izvedljivosti vseh faz postopkov, opredeljenih v Programu Svit (Maučec Zakotnik et al., 2010).

Programski svet Programa Svit, kot vrhovno strokovno posvetovalno, usklajevalno in odločitveno telo, skladno s pooblastili in nalogami, določenimi v Pravilniku in sklepom o imenovanju članov v Programski svet, skrbi za strokovno podporo, sprejem standardov kakovosti ter za preverjanje in oceno poteka in rezultatov programa. Preverja tudi strokovne smernice in priporočila za izvajanje Programa Svit, predlaga prilagoditve smernic in priporočil za izvajanje programa, ter usklajuje spremembe strokovnih smernic in priporočil z Razširjenimi strokovnimi kolegiji za interno medicino, kirurgijo, onkologijo, patologijo in sodno medicino ter javno zdravje. Enkrat letno poroča Ministrstvu za zdravje o poteku, rezultatih in kakovosti Programa Svit.

Centri, ki izpolnjujejo standarde kakovosti za presejalno kolonoskopijo in ustanove, ki izpolnjujejo standarde kakovosti za presejalno histopatologijo, izvajajo dejavnosti Programa Svit. Status centra za presejalno kolonoskopijo lahko pridobi zdravstvena ustanova ali zasebnik s koncesijo za opravljanje internistične, gastroenterološke ali kirurgične dejavnosti. Status centra za presejalno histopatologijo lahko pridobi javna zdravstvena ustanova, ki deluje na terciarni ravni in je registrirana za opravljanje histopatološke dejavnosti. Standarde kakovosti za kolonoskopske in histopatološke dejavnosti Programa Svit potrjuje Programski svet in jih posreduje Zavodu za zdravstveno zavarovanje Slovenije, da se uvrstijo v področni dogovor in pogodbe za izvajalce kolonoskopskih storitev in izvajalcev histopatoloških storitev.

Enotni postopki za zagotavljanje kakovosti in nadzora programa so pomembni, ne samo v postopku pregleda, ampak tudi v nadaljnji diagnostiki in zdravljenju. Kakovost procesa se poskuša zagotoviti prek letnega strokovnega nadzora kolonoskopskih centrov, spremljanja in vrednotenja vseh faz pregleda, vključno z uporabo FIT tehnologije itd (Novak Mlakar, 2013). Osrednja enota Programa Svit pa ima nalogo vodenja in koordinacije programa, tako da zagotavlja: a) da je vsa upravičena ciljna populacija vabljen in dobro obveščena o raku debelega črevesa in danke ter postopku pregleda, b) da postopek testiranja poteka strogo v skladu s poslovnikom (kakovost procesa odvisna tudi od komunikacije, usklajevanja itd), c) ustrezno in pravočasno spremljanje ali zdravljenje za tiste s pozitivnim izvidom testiranja in d) razpoložljivost podatkov (Program Svit, 2013; Štern et al., 2008; Novak Mlakar, 2013). Kljub temu da se organizirani populacijski presejalni programi dobro izvajajo, imajo lahko nekatere države težave: finančne, tehnične, kadrovske in časovne ovire.

Izvajanje presejalnega programa na nacionalni ravni zahteva vzpostavitev in spremljanje kakovosti na

vseh ravneh izvajanja programa, vključno z izvajanjem presejanja, diagnostiko in zdravljenje bolezni. Za doseg zagotavljanja kakovosti Programa Svit, morajo ponudniki kolonoskopij in patohistoloških izpolnjevati merila kakovosti, ki jih opredeli Programski svet Programa Svit. Doseganje teh meril zdravstvene ustanove odražajo v kakovosti njihove opreme, človeških virov, procesih in rezultatih zdravljenja (Maučec Zakotnik et al., 2009).

Slovenija sledi enakim merilom za zagotavljanje splošne kakovosti, ki so opredeljeni z evropskimi smernicami. Ta vključujejo: a) osnovno usposabljanje osebja, ki se ukvarja z analizo vzorcev in stalnim izobraževanjem, b) laboratorije, ki zagotavljajo presejalne storitve, akreditirane po ISO 15189: 2007 Medicinski laboratoriji - Posebne zahteve za kakovost in usposobljenost. Laboratoriji naj opravljajo notranje kontrole kakovosti (IQC) postopke in sodelujejo v ustrezni shemi kakovosti zunanjega ocenjevalnega (EQAS), c) spremljanje vseh faz procesa pregledovanja, da bi dosegli standarde kakovosti (Segnan et al., 2013). Eden od dejavnikov kakovosti je standardizacija laboratorijskih praks in njihova centralizacija v enem samem laboratoriju (Albreht, 2008).

Kakovost Programa Svit je zagotovljena, kot sledi (Novak Mlakar, 2013):

- s standardiziranimi oblikami: vabilo k presejalnemu programu, informativno gradivo o kolorektalnem raku (katalog), navodila za uporabeFIT, laboratorijskih rezultatov analiz vzorcev blata, vprašalnika, ki se uporablja pred in po kolonoskopiji, napotitev na kolonoskopijo in histopatološke rezultate,
- z notnimi navodili za priprave na kolonoskopijo,
- z notnimi smernicami za izvajanje, evidentiranje in spremljanje kolonoskopije in rezultatov histopatologije,
- z letnim strokovnim nadzorom v kolonoskopskih in histopatoloških centrih,
- z vključevanjem slovenskih histopatologov v britanski sistem za zunanjo evalvacijo za zagotavljanje kakovosti,
- z obveščanjem osebnih izbranih zdravnikov o pozitivnih / negativnih rezultatih testa ali o bolnikih, ki se niso odzvali v presejalni program,
- s spremljanjem odzivnosti v program dvakrat na leto,
- prek ciljno usmerjenih komunikacijskih intervencij, ki pomagajo premostiti objektivne ali subjektivne ovire pri sodelovanju različnih skupin ciljne populacije (kronični bolniki, invalidi, različnih manjšin itd),
- s centralnim informacijskim sistemom, z vnašanjem podatkov v enoten informacijski sistem,
- zagotovilo vseh pravnih podlag,
- zagotavljanjem rednega izobraževanja za izvajalce.

Za delovanje presejalnega programa nastajajo stroški: a) materiala (vsa oprema zavarovano testiranje na prikrito krvavitev v blatu), prostorov, pisarniškega materiala za objavo vabil in ponovno pošiljanje vabil, oprema in druge pisarniške naprave, kot so tiskalniki, komunikacijskih materialov itd, in b) človeških virov (upravnih in zdravstvenih delavcev), naložbe v izobraževanje kadrov in njihovo usposabljanje. Natančni podatki o naložbah niso znani. Okvirni podatki kažejo, da skupni stroški

Programa Svit znaša cca 5 MIO EUR na leto (Maučec Zakotnik et al., 2013). V Sloveniji je financiranje programa v celoti financirano s strani države.

Učinkovitost programa se redno spremlja z dolgoročnimi kazalniki bremena bolezni (pojavnosti in umrljivosti) in kazalnikov procesov. Kazalniki procesa se spremlja z osrednjim informacijskim sistemom programa, medtem ko kazalnike bremena bolezni spremlja Register raka za Slovenijo.

Program Svit je zasnovan kot uporabniku prijazen program, tudi zato, ker centralna enota spremlja odzivnost in pošilja ponovna vabila in opomnike ciljni populaciji. Epidemiološko spremljanje in vrednotenje se izvaja na Registru raka za Slovenijo, ki zagotavlja tudi podatke o preživetju, kliničnih rezultatih in spremenjene prakse upravljanja bolezni (Albreht, 2008). Programski svet je odgovoren za spremljanje, načrtovanje in izvajanja programa, proučuje vso delovno gradivo, vključno z letnimi poročili učinkovitosti in izvajanju programa, ki jih pripravi centralna enota. Zagotavljanje kakovosti ne zahteva samo spremljanje izvajanja programa, ampak tudi stalno spremljanje komunikacijskih aktivnosti, ki so opredeljene s posebno komunikacijsko strategijo, ki se nanaša na Program Svit.

Nekatere evropske države vodijo statistiko sprememb glede odzivnosti in sprejetosti testiranja FIT v primerjavi z gFOBt med vabljeno populacijo. Za Slovenijo tovrstna primerjava ni primena, ker ne uporabljamo gFOBt testa na prikrito krvavitev v blatu. Vendar je v statistiki spremembe odzivnosti in sprejetosti testiranja FIT v Sloveniji opaziti povečano odzivnost, ki je med drugim lahko povezana z odlično organiziranostjo programa Svit, uporabniku prijazno zasnovanim programom in odlično komunikacijsko strategijo.

Zaključek

Poglavitno za reševanje problema RDČD, ki je pereč javnozdravstveni problem, je preventivno ukrepanje, ki rešuje ta problem oziroma zmanjšuje breme tega raka.

Program Svit pomeni življenjsko pomembno orodje za preprečevanje in zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in RDČD. Slovenski nacionalni program je zasnovan s pomočjo izkušenj in najboljših praks iz tujine in z domačim znanjem vrhunskih strokovnjakov na področju medicine ter umeščen v organiziranost našega zdravstvenega sistema.

S Programom Svit kot javnozdravstvenim programom, ki je za vse imetnike osnovnega zdravstvenega zavarovanja v ciljni starostni skupini brezplačen, smo z zavezo najodgovornejših v državi za izpolnjevanje ciljev, zapisanih v Bruseljski deklaraciji, naredili odločen korak naprej v boju proti raku. Pogoji za uspeh Programa Svit so zagotavljanje zadostne odzivnosti populacije v programu presejanja, (ciljna je 70%, v prvem krogu 50%, v drugem krogu 60% odzivnost), zagotavljanje kolonoskopije v primeru pozitivnega testa in zagotavljanje kakovosti vseh postopkov programa.

Družbeni vidik

Dva sistematska pregleda literature, objavljena v letu 2012 (Vart et al. 2012; Hassan et al. 2012) ugotavljata, da je stopnja sodelovanja in upoštevanje nasveta zdravstvenega delavca in aktivno sodelovanje osebe (adherenca) bistveno večja pri uporabi FIT testa pri presejanju. Razlogi za to niso raziskani v zadostni meri.

Družbeni vidik se ukvarja z vplivom, ki jih imata oba testa na posameznike. Posameznik je oseba s svojo lastno psihologijo, čustvi, dojemanjem, spretnostmi in sposobnostmi; je del skupnosti in/ali skupine in ima svoje značilnosti, npr. geografsko lokacijo, vero, narodnost, socialno-ekonomski status, starost, spol itd. Z njegovega vidika so lahko ovire za kompliance s programom različne – od neprijetnosti procesa, zadrege, odpora do manipuliranja z blatom, neprijetnega občutka s postopkom testiranja, pomanjkanja zaznave tveganja za razvoj raka, straha pred diagnozo ter tudi individualnega pomanjkanja razumevanje in potrebe po informacijah oz. sporočilih, ki jih nudijo izvajalci zdravstvenih storitev o tehnologiji. Specifični ekonomski status, starost, etnična skupina itd. so lahko tudi neodvisne spremenljivke za sledenje navodilom zdravstvenega delavca (kompliance) z enim ali drugim testom, kar kaže na to, da so za različne socialno ekonomske skupine potrebne različne presejalne strategije, pristopi in izobraževalni programi. Različno uspešnost različnih pristopov so poročali v številnih programih, ki te teste uporabljajo (Vernon, 1997).

Socialne, kulturne in psihološke spremenljivke lahko vplivajo na zadovoljstvo in sprejemljivost gFOBT in FIT in s tem na compliance s testi in s postopki, ki so potrebni za njihovo implementacijo. Pri oblikovanju programa presejanja je te razlike pomembno upoštevati, saj lahko višja ali nižja compliance v prvem krogu presejanja prebivalstva vpliva na splošno stopnjo sodelovanja v programu in s tem tudi na njegovo učinkovitost. Pripravljenost posameznikov na opravljanje presejalnega testa je za uspešnost programa enako pomembna kot diagnostična natančnost testa (Hassan et al., 2012).

Pri pregledu literature smo v družbeni domeni upoštevali 10 študij (Birkenfeld et al., 2011; Cole et al., 2003; Federici et al., 2005; Hassan et al., 2012; Hawley et al., 2008; Hol et al., 2010a; Hol et al., 2010b; Hughes et al., 2005; Levi et al., 2011; Vart et al., 2012). 8 od tega so bile primarne študije (7 RCTs in 1 prospektivna opazovalna študija) ter 2 sistematična pregleda literature (Hassan et al., 2012; Vart et al., 2012).

Družbena področja, na katera vpliva uporaba testov FIT in gFOBT

Testa FIT in gFOBT pomenita razlike v pristopih in spremembo v dnevni aktivnosti in rutini, kar lahko vse vpliva na bolnikovo pripravljenost za sodelovanje v programu. Testa se razlikujeta v postopku odvzema vzorca blata in njegove priprave. Priprava na postopek vpliva na dnevne rutine, njihova sprememba pa je lahko za marsikoga nesprejemljiva in zmanjšuje pripravljenost za sodelovanje v programu.

Sistematični pregled (Vart et al., 2012) poleg meta-analize o stopnjah udeležbe v programu podaja tudi raziskovalno sintezo značilnosti testov in kvalitativno analizo možnih učinkov, ki jih imajo nekatere značilnosti testov na povečanje ali zmanjšanje compliance in s tem sodelovanja v presejanju. Vart et al. poudarja, da postopek presejanja vsebuje 4 glavne korake:

- 1) prehranjevalne in druge omejitve pred izvedbo testa (le pri gFOBT);
- 2) zbiranje vzorcev blata;
- 3) vrnitev testerjev;
- 4) shranjevanje vzorcev.

Medtem ko je prvi postopek pomemben z družbenega vidika, so ostali bolj povezani s psihologijo posameznika.

Vart navaja 5 študij (Cole et al., 2003; Federici et al., 2005; Hoffman et al., 2010; Hughes et al., 2005; Levi et al., 2011), ki naštevajo možne dejavnike za večjo udeležbo v programih presejanja glede na vrsto testa: FIT ali g-FOBT.

Štiri študije trdijo, da je FIT test bolj sprejemljiv, saj ne zahteva prilagoditev v dieti ali pri jemanju zdravil. (Cole et al., 2003; Federici et al., 2005; Hoffman et al., 2010; Hughes et al., 2005). Ena od teh študij poroča, da se je sodelovanje v programu povečalo za 28%, ko so te omejitve odstranili (Cole et al., 2003). Dve študiji (Cole et al., 2003; Federici et al., 2005) trdita, da je bila udeležba bila višja v FIT skupini, saj je ta test zahteval manj vzorcev kot g-FOBT. S tega vidika je FIT test bolj priročen, saj je pri udeležencih prisoten odpor do jemanja in ukvarjanja z vzorci blata, kar gotovo predstavlja psihološko oviro pri opravljanju testa na prikrito krvavitev. Štiri študije prav tako navajajo, da je FIT lažji za uporabo, ker je jemanje vzorca bolj preprosto (Cole et al., 2003; Federici et al., 2005; Hoffman et al., 2010; Hughes et al., 2005). Cole trdi, da so uporaba krtačke pri jemanju vzorca in druge poenostavitve pri jemanju vzorca (npr. jemanje vzorca blata iz vode v straniščni školjki) v kombinaciji z manjšim številom vzorcev znatno povečale pripravljenost sodelovanja, in sicer za 30%. Pripravljenost sodelovanja se je še dodatno izboljšala v kombinaciji z odstranitvijo prehranskih omejitev ali omejitev pri jemanju zdravil. Hughes (Hughes et al., 2005) sklepa, da udeleženci preferirajo FIT, ker je bolj "uporabniku prijazen", udoben in manj umazan. Federici (Federici et al., 2005) in Hoffman (Hoffman et al., 2010) navajajo višjo udeležbo pri uporabi FIT testa kot pri uporabi gFOBT zaradi lažje priprave vzorca blata pri testu FIT. Študija (Vart et al., 2012) poudarja, da pri testu FIT sodelovanje udeležencev ni bilo boljše le v enem primeru in sicer v študiji (Levi et al., 2011). Razlog za to naj bi bila zahteva, da so morali udeleženci obdržati FIT v hladilniku, vzorec blata pa so morali na kliniko dostaviti v hladilni vrečki zaradi vročega podnebja v Izraelu. Poleg tega so v študiji (Levi et al., 2011) udeleženci morali zbrati enako število vzorcev blata ne glede na test.

Študija (Vart et al., 2012) poudarja, da način, kako so udeleženci test in vzorec shranjevali in vrnili, ni naveden kot napovedna spremenljivka udeležbe in stopnje sodelovanja v nobeni drugi študiji. Čeprav tri študije (Cole et al., 2003; Federici et al., 2005; Hughes et al., 2005) kot razlog za višje sodelovanje v skupini FIT navajajo lažji postopek pridobivanja vzorca blata, udeleženci niso bili v nobeni študiji neposredno vprašani, zakaj dajejo prednost določenemu testu. Na zaključke sklepajo iz pretekle

literature. Absolutnih zaključkov o razlogih za višjo stopnjo udeležbe pri testu FIT tako ne moremo potegniti.

Študija (Hol et al., 2010b) je bila narejena na reprezentativnem vzorcu populacije Nizozemske (starost 50–74 let), ki so bili naključno povabljeni na gFOBT, FIT ali FS presejanje. Naključni vzorec sodelujočih v vsaki skupini je izpolnil vprašalnik o testu in pripravljenosti, da bi ponovno sodelovali v programu presejanja. Svojo nelagodnost in zadrego ob izvajanju testa sta obe skupini ovrednotili enako (0.07 versus 0.06; $p = 0.30$). Večji delež skupine gFOBT kot FIT je test opisalo kot neugoden (0.15 napram 0.11; $p = 0.02$), predvsem zaradi neugodja med jemanjem vzorca in izvajanjem testa. FIT je bil opisan kot nekoliko manj obremenjujoč kot gFOBT, kar lahko razložimo z manjšim številom potrebnih vzorcev blata – z gFOBT testom so udeleženci morali zbrati tri vzorce blata pri treh zaporednih črevesnih gibanjih, medtem ko je bil FIT enkraten test.

Študija (Hol et al., 2010a) prav tako pojasni, da presejanje s testom gFOBT brez diete prav tako vodi do nižje udeležbe kot FIT test. To pomeni, da ima vpliv na udeležbo predvsem večja zahtevnost jemanja vzorcev blata.

Posredovanje navodil za odvzem, hrambo in vrnitev vzorcev blata udeležencem presejanja s testoma FIT in gFOBT

Cole et al (2003) so vabilu na presejanje dodali tudi obvestilo z informacijami o presejanju za raka debelega črevesja in danke ter opremo za jemanje vzorcev z vsemi potrebnimi navodili. Opomniki so bili poslani 6 tednov po začetnem pismu, če odziva ni bilo. Pacienti so bili o rezultatih obveščeni (pozitivnih ali negativnih).

V študiji (Hol et al., 2010b) so vsem poslali pismo še pred pošiljanjem vabila, ki je vsebovalo informacije o presejanju raka debelega črevesja in danke. Vse informacije so bile na voljo tudi na posebni spetni strani (www.dikkedarmkankerpreventie.nl), ter objavljene na ustreznih oglasnih deskah (občine, lokalni časopisi, oddaje).

V izraelski študiji (Levi et al., 2011) so udeleženci bili poučeni, kako pripraviti gFOBT test in ga prinesiti nazaj na kliniko. Vzorci so bili nato posredovani v centralni laboratorij. Pacienti, ki so imeli pozitiven test, so bili napoteni h gastroenterologu na kolonoskopijo. Hemocult SENSATM (HOS) kartice so bile pripravljene na primarni kliniki. Pacienti, ki so bili pripravljene sodelovati v študiji, so prejeli ustna in pisna navodila o ravnanju s testom. Prav tako so prejeli navodila za dieto in jemanje zdravil pred izvedbo testa gFOBT. Blato so nanесли na 6 okenc na treh karticah in ga prinesli nazaj na kliniko, kjer so kartice prejeli. OC-MICRO (FIT) test je prejelo 14 pacientov, ki so prav tako prejeli pisna in ustna navodila za ravnanje s testom. Prejeli so opremo za pripravo treh zaporednih dnevnih vzorcev brez kakršnihkoli omejitev v dieti ali pri jemanju zdravil. Pacienti so morali vzorce imeti v hladilniku ter jih vrniti na kliniko v hladilni vreči, ki so jo prav tako prejeli. Vzorci so bili hlajeni na 4 stopinje C, dokler niso bili pregledani v roku 2 tednov po njihovi pripravi.

Študija (Birkenfeld et al., 2011) opisuje, da so bile za pripravo testov podana pisna in ustna navodila. Posamezniki so prejeli test za jemanje vzorcev blata, ki so jih morali zbrati v treh zaporednih gibanjih črevesa brez omejitev v dieti ali jemanju zdravil. Udeleženci, ki so imeli test FIT, so ga morali imeti v hladilniku, vzorce pa so morali vrniti na kliniko v hladilni vreči, ki so jo prav tako prejeli na kliniki. Pacienti, ki so uporabljali test gFOBT (Hemoccult SENSATM, Beckman Coulter, Fullerton, CA) so test prejeli na primarni kliniki in so morali slediti navodilom za dieto in jemanje zdravil pred pripravo vzorca. Blato so nanесли na 6 okenc na treh karticah in ga dostavili na kliniko. Sodelovanje v študiji je bilo prostovoljno, vsebina študije je bila udeležencem razložena.

Kaj vpliva na odločitev pacientov oziroma državljanov o tem, kateri test bodo uporabili, FIT ali gFOBT?

V avstralski študiji (Cole et al., 2003), je bilo 4000 naključno izbranih državljanov, starih med 50–69 leti glede na njihove poštne številke. Njihovo preteklo sodelovanje v programih presejanja je bilo nizko, manj kot 20%. Študija je primerjala gFOBT (Hemoccult SENSATM) in dva FIT testa: FlexSure OBT ter InSure. Noben od njih ni zahteval omejitev pri dieti ali jemanju zdravil, InSure pa je imel zelo preprost postopek jemanja vzorcev. Namesto treh je zahteval dva vzorca, ki so jih udeleženci lahko pridobili s ščetkico, ki so jo potegnili po površini blata, medtem ko je bilo le-to potopljeno v vodi straniščne školjke. Vsebina ščetkice se je prenesla na okence v kartici z dotikom ščetkice. FlexSure OBT je zahteval 3 vzorce (za vsak vzorec ena kartica), vzorec pa je bil odvzet s posebno spatulo (podobno kot pri Hemoccult testu, blato pa ni smelo priti v stik s straniščno vodo. Vsakega od treh testov je preizkusilo 606 udeležencev.

Univariatna analiza je nakazala boljšo udeležbo žensk v programih presejanja, kar pa se v multivariatni analizi ni potrdilo. Enako velja za starostno skupino 60-69 let. Socialno ekonomski položaj na sodelovanje v študiji ni vplival.

V študiji (Hughes et al., 2005) so raziskovali ruralno področje Queensland v ZDA, populacijo velikosti 15,000, med katerimi jih je 4,200 starih 50 let in več. Zbrali so 1,219 vzorcev in jih analizirali, stopnja sodelovanja je bila 36.3%. Sodelovanje v programu je bilo statistično značilno večje pri uporabi imunokemičnega testa ($\chi^2=20.7$, $p<0.001$), prav tako so ženske imeli statistično značilno višjo udeležbo v programu ($\chi^2=24.8$, $p<0.001$). Za udeležence, ki so uporabili gFOBT test, je udeležba progresivno naraščala z večanjem starosti (27% med udeleženci, stari med 50-59; 32% med udeleženci, stari med 60 in 69; ter 35% med udeleženci, stari med 70 in 74 leti). Sodelovanje pri testu FIT kaže drugačne vzorce: med mladimi (47%) in najstarejšimi (49%) je sodelovanje podobno, medtem ko udeleženic, stari med 60 in 69 let (40%) kaže nižjo pripravljenost sodelovanja.

Študija (Hawley et al., 2008) je razkrila pomembnost etničnosti/rase. Hispaniki so bili bolj pripravljeni sodelovati in pripraviti gFOBT test kot belci. Afro Američani so bili bolj pripravljeni sodelovati v postopku SIG in virtualni kolonoskopiji, FIT pa so preferirali v manjši meri kot belci. Manj izobraženi so preferirali FOBT v primerjavi s kolonoskopijo. Hispaniki so v primerjavi z belci preferirali FOBT pred endoskopijo, v manjši meri so preferirali FIT; Afro Američani pa so preferirali endoskopske teste v primerjavi s testoma FIT in FOBT.

Hol, van Leerdam M.E. je v študiji iz leta 2010 ugotovil, da sta neodvisni napovedni spremenljivki višjega sodelovanja pri FIT testu ženski spol in starost med 60 in 64 leti, medtem ko je bila nizka stopnja sodelovanja značilna predvsem za moške v starosti 50 do 55 let (gFOBT, 37% in FIT, 51%).

Študija (Birkenfeld et al., 2011) ugotavlja, da starost nad 60 let in ženski spol pogojujeta večjo pripravljenost sodelovanja v presejalnem programu, ne glede na to, ali se uporablja test FIT ali gFOBT.

Zaključimo lahko, da se zdi, da imajo socialno demografske in etnične spremenljivke vpliv na komplianco z obema testoma, vsekakor pa so potrebne nadaljnje raziskave, ki bi te ugotovitve potrdile, saj so si zaključki študij včasih nasprotujoči. Zaključki glede vpliva starosti na sodelovanje v presejalnem programu ne glede na uporabljen test niso enoznačni. Rezultati glede vpliva spola na komplianco so veliko bolj jasni: ženski spol zagotavlja višjo stopnjo sodelovanja v presejalnem programu ne glede na uporabljen test.

Pravni vidik

Pravna vprašanja se osredotočajo predvsem na enakost dostopa do presejanja preko definiranja skupin populacije z večjim tveganjem za raka, na pravico posameznika do zavrnitve presejanja ter ustreznost zagotavljanja informacij posamezniku, saj gre za posameznike, ki so »zdravi«.

Prostovoljnost sodelovanja udeležencev

Številne zakonodaje zagotavljajo pravico do dostopa do zdravstvenega varstva, veliko manj pa govorijo o zavrnitvi ali prisiljenem sodelovanju. Standardno razmišljanje je, da populacija želi sodelovati v programih presejanja, čeprav stopnje sodelovanja ne potrjujejo te predpostavke v celoti. Kritična razprava se je razvila predvsem na področju priprave zakonske podlage za impementacijo preventivnega registra za dedne oblike raka debelega črevesja v nekaterih državah: zakonodaja je namreč predvidela, da bodo pacienti, ki so se odločili, da v programu ne bodo sodelovali, kljub temu poklicani na pregled (Tupsela, 2006) Ponoven poziv na pregled bi vabljeni lahko videli kot neželjen pritisk.

V Sloveniji pravico do zdravstvenega varstva ureja Zakon o pacientovih pravic (ZPacP, 2008). Osebe v ciljni populaciji, ki se jih vabi v presejanje, v programu presejanja sodelujejo prostovoljno. Izpolniti in podpisati morajo izjavo o sodelovanju, ki jo prejmejo skupaj z vabilom za sodelovanje v programu. Vabljene osebe se lahko odločijo, da v presejanju ne bodo sodelovale in ta odločitev se spoštuje. Enako velja za dedne oblike raka. Posameznika varuje Zakon o pacientovih pravicah. Pri organiziranem presejanju gre torej za ne-zavrnitev ali pa za eksplicitni pristanek pacienta na sodelovanje. Po členu 8 Konvencije za zaščito človekovih pravic in osnovnih svoboščin ima vsakdo pravico do spoštovanja svojega zasebnega in družinskega življenja, svojega doma in svoje korespondence. Vmešavanje s strani javnih avtoritet v te pravice se ne izvede, razen v primeru zaščite zdravja ali morale. Zakon o pacientovih pravicah ureja tudi pravico do kakovostnega zdravstvenega varstva za nekompetentne osebe ter daje pravico zakonitemu zastopniku, da se o zdravljenju odloči v imenu te osebe. Posledica presejanja bodo morda nadaljnja diagnosticiranja in postopki zdravljenja v primeru pozitivnega izida. Če oseba nima zakonitega zastopnika, izvajalec zdravstvenih storitev obvesti pristojni organ za začetek postopka za postavitve zakonitega zastopnika. Ta mora odločati v najboljšo korist osebe. Dokler ni postavljen zakoniti zastopnik, lahko privolitev dajo osebe, ki so sposobne odločanja o sebi in so dopolnile 18 let v naslednjem vrstnem redu:

- pacientov zakonec, zunajzakonski partner ali partner iz istospolne skupnosti,
- pacienti otroci ali posvojenci,
- pacienti starši oziroma posvojitelji,
- pacienti bratje ali sestre,
- pacienti stari starši,
- pacienti vnuki.

Če osebe iz posamezne alineje prejšnjega odstavka ne dosežejo soglasja o izvedbi medicinskega posega oziroma zdravstvene oskrbe, odloči o tem zdravnik, ki ga zdravi, pri čemer upošteva podana mnenja in pacientovo največjo zdravstveno korist.

Zahteva do ustreznega svetovanja in informacij, ki naj bodo na voljo udeležencu

Da lahko zagotovimo realna pričakovanja in prostovoljno udeležbo pacientov v programu presejanja, morajo informacije za paciente vsebovati naslednje (INSPG, 2013):

- koristi in tveganja programa presejanja
- povezano diagnostiko in zdravljenja v primeru pozitivnega rezultata presejanja skupaj z opisom koristi in tveganj vseh postopkov
- stopnje odkritih bolezni
- učinkovitost in omejitve zdravljenja
- zdrav življenjski slog, ki je povezan z znižanjem tveganja za raka debelega črevesja in danke
- naravno variabilnost v izidih
- verjetnost, da rak ali predrakavo stanje ni odkrito
- pomanjkanje 100% zanesljivosti testa.

Študija (Hudson et al., 2012) poroča, da je 94% vprašanih precenilo učinek presejanja raka debelega črevesja, nižja stopnja izobrazbe je bila povezana z višjo oceno minimalno sprejemljivih koristi za vse intervencije.

Pacientu morajo biti podane realne informacije o koristih, tveganjih in pričakovanjih v skladu z zakonodajo. Pravilnega razumevanja podanih informacij s strani pacienta ni mogoče zagotoviti. Pravica, ki se nanaša na pacientovo zavrnitev zdravljenja, ni jasno opredeljena, jasno pa je opredeljena pacientova avtonomija in svoboda izbire (WMA, 2013).

Enakost dostopnosti do testiranja

Starostno obdobje za presejanje z iFOBT temelji na maloštevilnih podatkih in raziskavah o optimalni starosti v gFOBT študijah (EU Guidelines 2010). Podatki, ki jih imamo na razpolago, pravijo, da je zmanjšanje umrljivosti zaradi presejanja podobno v starosti med 45 in 80 let. Najnižja starost, ki jo pokriva presejalni program, je 45-50 let. Starostno obdobje za presejanja na nacionalnem nivoju mora vsebovati vsaj leta med 60 in 64, ko sta CRC incidenca in umrljivost visoka, pričakovana življenjska doba pa je še vedno razmeroma dolga¹. Od tega razpona se lahko starost za presejanje širi na mlajše in starejše posameznike, pri čemer mora upoštevati razmerje med tveganji in koristmi ter razpoložljivimi sredstvi.

Konvencija za zaščito človekovih pravic in osnovnih svoboščin (KZČPOS, 2013) v 14. členu pravi: »Uživanje pravic in svoboščin iz te Konvencije se izvaja brez diskriminacije na kakršnikoli osnovi, kot je spol, rasa, barva, jezik, religija, politično ali drugo prepričanje, narodnostno ali socialno poreklo, povezanost z narodnostno manjšino, premoženje, rojstvo ali kakršenkoli drug status.«

¹Zadnje evropske študije poročajo povprečno 45% stopnjo sodelovanja v presejalnih programih za FOBT (iFOBT, gFOBT): 19% na Hrvaškem (Katicic et al., 2012); 30% v Franciji (Le Breton et al., 2012); 42,1% (van Roosbroeck et al., 2012); 52% (Dentziers et al., 2012) in med 61% in 64,7% (van Roon et al., 2012) na Nizozemskem; 60,6% v UK (Libby et al., 2012); 64,3% v Španiji (Baskija) (Portillo et al., 2013); 34,2% in Španiji (Kanarski otoki) (Quintero et al., 2012); 49,7% v Italiji (Parente et al., 2012).

Vsak ima pravico do trenutno najboljšega razpoložljivega zdravstvenega varstva – izjem, ki bi se nanašale na spol, zapornike, invalidnost ali regionalne enakosti, ni. Kakovost storitve je nadzirana z zagotovitvijo minimalnih standardov kakovosti. Neenakosti zaradi regionalizma (nacionalna dostopnost) se rešujejo s čezmejno Direktivo. Pri presejanju bi se Direktiva lahko nanašala na primer, da izbran test ne bi bil dostopen v državi. Omejitve pri dostopu do testiranja se lahko nanašajo na to, da nekatere populacijske skupine (določene starosti) niso upravičene do testiranja na podlagi stroškovne in klinične učinkovitosti.

Glede na priporočilo Sveta Evrope Committee of Ministers (Recomendation Rec, 2006-2) je presejanje na razpolago tudi zapornikom. Pacientove pravice zapornikov so zaščitene posebej (Recommendation No. R, 1998).

Postopki za zagotovitev informacij in podatkov, potrebnih za potek programa presejanja

Določba 23. člena Zakona o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju (ZZVZZ, 2008) po spremembah in dopolnitvah zakona, ki so bile objavljene v Ur. l. RS, št. 76/2008 z dne 25.7.2008 med drugim izrecno določa, da lahko izvajalci programov preventivnih in sistematičnih pregledov in storitev zgodnjega odkrivanja dejavnikov tveganja za nastanek kroničnih bolezni, vključno s presejalnimi testi, za izvajanje teh programov osebne podatke o zavarovancih, ki so vključeni v te programe, pridobijo od Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije ali iz Centralnega registra prebivalstva (ZZVZZ).

Literatura

- Albreht, T. (2008) Launch of screening for breast and colon cancer. *Health Policy Monitor* [Internet] Dostopno na: http://hpm.org/en/Surveys/Institute_of_Public_Health_Slovenia_-_Slovenia/11/Launch_of_screening_for_breast_and_colon_cancer.html
- Albreht, T. et al. (2009) Health Systems in Transition. Slovenia: Health System Review. *World Health Organization 2009 on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies* [Internet] Dostop 27.6.2013. Dostopno na: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/96367/E92607.pdf
- Allameh, Z., Davari, M. and Emami, M. H. (2011) Sensitivity and specificity of colorectal cancer mass screening methods: A systematic review of the literature. *Iran J Cancer Prev.* 4(2): p. 88-105.
- Allison, J. E., Sakoda, L. C., Levin, T.R., Tucker, J. P., Tekawa, I. S., Cuff, T. et al. (2007) Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 99(19):1462-70.
- Ballegooijen, V., Habbema, JDF, Boer, R., Zauber, AG, Brown, ML. (2003) A comparison of the cost-effectiveness of fecal occult blood tests with different test characteristics in the context of annual screening in the Medicare population.
- Berchi, C., Bouvier, V., Reaud, J. M. and Launvoy G. (2004) Cost-effectiveness analysis of two strategies for mass screening for colorectal cancer in France. *Health Econ.* 2004 Mar; 13(3): p. 227-38.
- Berchi, C., Guittet, L., Bouvier, V. and Launvoy, G. (2010) Cost-effectiveness analysis of the optimal threshold of an automated immunochemical test for colorectal cancer screening: performances of immunochemical colorectal cancer screening. *Int J Technol Assess Health Care.* 26(1).
- Birkenfeld, S. et al. (2011) Factors affecting compliance in faecal occult blood testing: a cluster randomized study of the faecal immunochemical test versus the guaiac faecal occult test. *J Med Screen.* 18(3): p. 135-141.
- Broadstock, M. (2007) Computed tomographic (CT) colonography for the detection of colorectal cancer – a Technical Brief. *NZHTA Technical Brief.* 6(6).
- Burch, J. A., Soares-Weiser, K., St John, D. J. B., Duffy, S., Smith, S., Kleijnen, J. et al. (2007) Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: A systematic review. *J Med Screen* 2007. 14(3):132-7.
- CADTH (2010) *Fecal immunochemical tests for colorectal cancer screening: a systematic review of accuracy and compliance.* CADTH Technol Overv: 1(3):e0117.
- Castiglione, G., Grazzini, G., Miccinesi, G., Rubeca, T., Sani, C., Turco, P., Zappa, M. (2009) Basic variables at different positivity thresholds of a quantitative immunochemical test for faecal occult blood. *Journal of Medical Screening.* (9). p. 99-103.
- Cha, J. M., Lee, J. I., Joo, K. R., Shin, H. P., Park, J. J., Jeun, J. W. et al. (2012) Performance of the fecal immunochemical test is not decreased by high ambient temperature in the rapid return system. *Dig Dis Sci.* 57(8): p. 2178-83.
- Cole, S. R. et al. (2003) A randomised trial of the impact of new faecal haemoglobin test technologies on population participation in screening for colorectal cancer. *J Med Screen.* 10(3): p. 117-122.
- Colon, E. (2013) *Prevention and screening.* Dostop: 5.6.2013. Dostopno na: <http://www.europacoln.com/preventionandscreening.php?Action=Preventionandscreening;>
- Council Recommendation on cancer screening. (2003) Dostop: 20.11.2015. Dostopno na: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:327:0034:0038:EN:PDF;> (2003/878/EC).
- Černe, D. and Ostanek, B. (2012) *Biomedicinska analitika I.* Učbenik za študente laboratorijske biomedicine, Ljubljana. p. 17-22.
- Denters, M. J., Deutekom, M., Bossuyt, P. M., Fockens, P. and Dekker, E. (2012) A feces collection paper does not enhance participation in a fecal immunochemical test-based colorectal cancer screening program: randomized clinical trial. *Eur J Cancer Prev.* Nov 18.
- Denters, M. J., Deutekom, M., Bossuyt, P. M., Stroobants, A. K., Fockens, P. and Dekker, E. (2012) Lower risk of advanced neoplasia among patients with a previous negative result from a fecal test for colorectal cancer. *Gastroenterology:* 142(3):p. 497-504.

- Detmer, D. E. and Singleton, P. D. (2004) TIP-2: The Informed Patient. *An EU Framework for Action*. University of Cambridge. Dostopno na: <https://meko.thl.fi/htacore/ViewCover.aspx?id=206>
- Društvo onkoloških bolnikov Slovenije (2013) *Rak debelega črevesa in danke. Zdravljenje*. [Internet] Dostop: 22.7.2013. Dostopno na: http://www.onkologija.com/sl/domov/o_raku/rak_prebavil/rak_debelega_crevesa_in_danke/zdravljenje/
- Eaden, J., Mayberry, M. K., Sherr, A. and Mayberry, J. F. (2001) Screening: the legal view. *Public Health*. 115, 218-221. PMID: 11429719
- EC - Commission of the European Communities. (2007) White Paper. *Together for Health: A Strategic Approach for the EU 2008–2013*. Brussels, 23. 10. 2007. [Internet] Dostopno na: http://ec.europa.eu/health-eu/doc/whitepaper_en.pdf
- Endel, G. (2014) Result Card ETH7 In: Endel G Ethical analysis In: Jefferson T, Cerbo M, Vicari N [eds.]. *Fecal Immunochemical Test (FIT) versus guaiac-based fecal occult blood test (FOBT) for colorectal cancer screening* [Core HTA]. Agenas - Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali. [Internet] Dostop: 18.12.2015. Dostopno na: <http://meko.thl.fi/ViewCover.aspx?id=206>
- EPAAC (2013) *Slovene national cancer control programme 2010-2015*. [Internet] Dostop: 21.6.2013. Dostopno na na: http://www.epaac.eu/from_heidi_wiki/SloveneNCCP_eng.pdf
- Faivre, J., Dancourt, V., Denis, B., Dorval, E., Piette, C., Perrin P. et al. (2012) Comparison between a guaiac and three immunochemical faecal occult blood tests in screening for colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 48(16): p. 2969-76.
- Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani. (2002) *Vaje iz farmacevtske tehnologije 2*. Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko, Ljubljana.
- Federici, A. et al. (2005) The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial. *J Med Screen*. 12(2): p. 83-88.
- Guittet, L. et al. (2007) Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 56(2): p. 210-214.
- Harden, E. et al. (2011) Exploring perceptions of colorectal cancer and fecal immunochemical testing among African Americans in a North Carolina community. *Prev Chronic Dis*. 8(6): A134.
- HAS (2008) *iIFOBt in the program of organized CRC screening in France*. [Internet] Dostopno na: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/rapport_-_place_des_tests_immunologiques_de_recherche_de_sang_occulte_dans_les_selles_ifobt.pdf
- HAS (2013) *HAS recommendation on colorectal screening and prevention*. [Internet] Dostopno na: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/referentieleps_format2clic_kc_colon-vfinale_2013-08-30_vf_mel_2013-08-30_12-18-6_653.pdf
- Hassan, C., Benamouzig, R., Spada, C., Ponchon, T., Zullo, A., Saurin, JC et al. (2011). Cost effectiveness and projected national impact of colorectal cancer screening in France. *Endoscopy*. 43(9).
- Hassan, C. et al. (2012) Meta-analysis: adherence to colorectal cancer screening and the detection rate for advanced neoplasia, according to the type of screening test. *Aliment Pharmacol Ther* 36(10): p. 929-940.
- Haug, U., Hundt, S. and Brenner, H. (2010) Quantitative immunochemical fecal occult blood testing for colorectal adenoma detection: evaluation in the target population of screening and comparison with qualitative tests. *Am J Gastroenterol*. 105(3): p. 682-90.
- Haug, U., Kuntz, K. M., Knudsen, A .B., Hundt, S., Brenner, H. et al. (2011) Sensitivity of immunochemical faecal occult blood testing for detecting left- vs right-sided colorectal neoplasia. *Br J Cancer*. 104(11): p. 1779-85.
- Hawley, S. T. et al. (2008) Preferences for colorectal cancer screening among racially/ethnically diverse primary care patients. *Med Care*. 46 (9 Suppl 1): p. 10-16.
- Heitman, S. J., Au, F., Hilsden, R. J. and Manns, B. J. (2009) *Fecal Immunochemical Testing in Colorectal Cancer Screening of Average Risk Individuals: Economic Evaluation*. Ottawa.
- Heitman, S. J., Hilsden, R. J., Au, F., Dowden, S. and Manns, B. J. (2010) Colorectal cancer screening for average-risk North Americans: an economic evaluation. *PLoS Med*. 7(11):e1000370.

- Heresbach, D., Chauvin, P., Grolier, J. and Josselin, J. M. (2010) Cost-effectiveness of colorectal cancer screening with computed tomography colonography or fecal blood tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Nov;22(11): p. 1372-9.
- Hewitson, P., Glasziou, P., Irwig, L., Towler, B. and Watson, E. (2007) *Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test. Hemocult.* Cochrane Database Syst Rev; 1.
- Hewitson, P., Glasziou, P., Watson, E., Towler, B. and Irwig, L. (2008) Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (Hemocult): An update. *Am J Gastroenterol.* 103(6):1541-9.
- Hol, L. et al. (2010a) Screening for colorectal cancer: comparison of perceived test burden of guaiac-based faecal occult blood test, faecal immunochemical test and flexible sigmoidoscopy. *Eur J Cancer* 46(11): p. 2059-2066.
- Hol, L. et al. (2010b). Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut.* 59(1): p. 62-68.
- Hol, L., Wilschut, J. A., van Ballegooijen, M., van Vuuren, A. J., van Der Valk, H., Reijerink, J. C. I. Y. et al. (2009) Screening for colorectal cancer: Random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Br J Cancer.* 100(7):1103-10.
- HTA. (2009) Health technology assessment (HTA) of a population-based colorectal cancer screening programme in Ireland. *Health Information and Quality Authority of Ireland (HIQA).*
- Hudson, B., Zarifeh, A., Young, L. and Wells, J. E. (2012) Patients' expectations of screening and preventive treatments. *Ann Fam Med.* Nov-Dec;10(6):495-502. doi: 10.1370/afm.1407.
- Hughes, K. B. et al. (2005) Guaiac versus immunochemical tests: faecal occult blood test screening for colorectal cancer in a rural community. *Aust N Z J Public Health.* (29): p. 358-364.
- Huić, M., Karampli, E., Florescu, S., Mihaescu-Pintia C. (2014) Health Problem and Current Use of the Technology analysis In: Jefferson T, Cerbo M, Vicari N [eds.]. *Fecal Immunochemical Test (FIT) versus guaiac-based fecal occult blood test (FOBT) for colorectal cancer screening [Core HTA].* Agenas - Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali. [Internet] Dostop: 18.12.2015. Dostopno na: <http://mekat.thl.fi/ViewCover.aspx?id=206>
- INSPQ (2012) Suitability and feasibility of a colorectal cancer screening program in Québec. *Executive summary and conclusions of the report of the scientific committee established by the Institut national de santé publique du Québec.* [Internet] Dostop: 30.4.2013. Dostopno na: <http://www.inspq.qc.ca>.
- Institute of Biostatistics and Analysis (2013) *National colorectal cancer screening programme in Slovenia – Svit Programme.* II. European colorectal cancer days—Brno 2013 - prevention and screening: Stakeholder Meeting. [Internet] Dostop: 21.6.2013. Dostopno na: <http://www.crcprevention.eu/res/file/presentations/06-novak-mlakar.pdf>
- International Agency for Research on Cancer (2015) [Internet] Dostop: 19. 11. 2015. Dostopno na: <http://eu-cancer.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx?Cancer=10>
- Jesús, G.-E., Gillespie, F., Lopatriello, S. and Imaz, I. (2014) Clinical Effectiveness Analysis In: *Fecal Immunochemical Test (FIT) versus guaiac-based fecal occult blood test (FOBT) for colorectal cancer screening [Core HTA].* Agenas - Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali. [Internet] Dostop: 18.12.2015. Dostopno na: <http://mekat.thl.fi/ViewCover.aspx?id=206>
- Kac, A. (2013) *Primerjava dveh izvedb encimsko – imunske metode za določanje okultne krvi v blatu.* Magistrsko delo. Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani, Ljubljana.
- Kapidzic, A. et al. (2012) Quality of life in participants of a CRC screening program. *Br J Cancer* 107(8): p. 1295-1301.
- Katicic, M., Antoljak, N., Kujundzic, M., Stamenic, V., Skoko Poljak, D., Kramaric, D., Stimac, D., Strnad Pesikan, M., Samija, M. and Ebling, Z. (2012) Results of National Colorectal Cancer Screening Program in Croatia (2007-2011). *World J Gastroenterol.* Aug 28; 18 (32): 4300-7. doi: 10.3748/wjg.v18.i32.4300.
- Ke, K. M. et al. (2012) The costs of centralisation: a systematic review of the economic impact of the centralisation of cancer services. *European Journal of Cancer Care.* (21): p. 158–168.
- Keršič – Svetel, M. (2012) Ne bojte se sveta tam znotraj. *Komunikacijska vloga zdravstvenih domov pri podpori implementacije Programa Svit.* [Internet] Dostop: 28.6.2013. Dostopno na: <http://www.program-svit.si/wp->

content/uploads/2012/Komunikacijske%20dejavnosti%20v%20podporo%20implementacije%20Programa%20Svit.pdf

- Koren, P. (b.d.) Državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki –Zdravstveni dom Ljubljana, Enota preventive CINDI Slovenija, Program Svit. [Internet] Dostopno na: http://www.zbornica-zveza.si/dokumenti/kongres_zbn/pdf/233D.pdf
- Kotnik, V. (2005) *Imunološki priročnik*. Medicinska fakulteta. Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Katedra za mikrobiologijo in imunologijo, Ljubljana. p. 137-140.
- Kreps, G. L. (2013) The impact of communication on cancer risk, incidence, morbidity, mortality, and quality of life. *Health Communication*. 15:2; p. 163-171.
- KZČPOS - Konvencija za zaščito človekovih pravic in osnovnih svoboščin (2013) [Internet] Dostop: 14.5.2013. Dostopno na: <http://conventions.coe.int/Treaty/EN/Treaties/Html/005.htm>
- Labianca, R., Beretta, G. D., Mosconi, S., Milesi, L. and Pessi, M. A. (2005) Colorectal cancer: screening. *Ann Oncol*. 16 Suppl 2:ii127-32.
- Lansdorp-Vogelaar, I., Knudsen, A.B. and Brenner, H. (2010) Cost-effectiveness of colorectal cancer screening – An overview. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 24(4): p. 439-49.
- Le Breton, J., Journy, N., Attali, C., Le Corvoisier, P., Brix, Z., Bastuji-Garin, S. and Chevreul, K. (2012) Improving participation in colorectal cancer screening: targets for action. *Prev Med*. Nov;55(5):488-92. doi: 10.1016/j.ypmed.2012.08.004.
- Lejeune, C., Dancourt, V., Arveux, P., Bonithon-Kopp, C. and Faivre J. (2010) Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in France using a guaiac test versus an immunochemical test. *Int J Technol Assess Health Care*. 2010 Jan;26(1): p. 40-7.
- Levi, Z. et al. (2006) Can quantification of faecal occult blood predetermine the need for colonoscopy in patients at risk for non – syndromic familial colorectal cancer? *Alimentary pharmacology and Therapeutics*. 24: p. 1475-1481.
- Levi, Z. et al. (2007) A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Annals of Internal Medicine*. 146: p. 244-255.
- Levi, Z. et al. (2011) A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate. A prospective, controlled, feasibility study. *Int J Cancer*. 128(10): p. 2415-244.
- Levin, T. R., Connell, C., Shapiro, J. A., Chazan, S. G., Nadel, M. R. and Selby, J. V. (2002) Complications of screening flexible sigmoidoscopy. *Gastroenterology* (123). p. 1786-1792.
- Libby, G., Brewster, D. H., McClements, P. L., Carey, F. A., Black, R. J., Birrell, J., Fraser, C. G., Steele, R. J. (2012) The impact of population-based faecal occult blood test screening on colorectal cancer mortality: a matched cohort study. *Br J Cancer*. 2012 Jul 10;107(2):255-9. doi: 10.1038/bjc.2012.277. Epub 2012 Jun 26.
- Malila, N., Oivanen, T., Malminiemi, O. and Hakama, M. (2008) Test, episode, and programme sensitivities of screening for colorectal cancer as a public health policy in Finland: experimental design. *Bmj*. 337:a2261.
- Mandel, J. S. et al. (1993) Reducing Mortality from Colorectal Cancer by Screening for Fecal Occult Blood. *New England Journal of Medicine*. 328 (19): 1365-71. PubMed PMID: 8474513.
- Maučec Zakotnik, J. et al. (2009) Državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki. *Zbornik prve javne predstavitve politični in strokovni javnosti, medijem in nevladnim organizacijam*. Zdravstveni dom Ljubljana, Slovenija, Enota preventive CINDI. [Internet] Dostop: 2.7.2013. Dostopno na: http://www.program-svit.si/wp-content/uploads/2009/05/Zbornik_SVIT_prw.pdf
- Maučec Zakotnik, J. et al. (2009) Državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki. Program Svit [Internet] Dostop: 3.7.2013. Dostopno na: http://www.program-svit.si/wp-content/uploads/2009/02/svit_predstavitev_151208.pdf
- Maučec Zakotnik, J. et al. (2010) Državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja raka na debelem črevesu in danki. Program Svit. [Internet] Dostop: 28.6.2013. Dostopno na: <http://www.program-svit.si/wp-content/uploads/2010/08/program-svit-za-sejo-odbora-za-zdravstvo-010710.pdf>
- Maučec Zakotnik, J. et al. (2012) Program Svit. *Poročilo programa SVIT za leto 2011*. [Internet] Dostop: 2.7.2013. Dostopno na:

http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=164&pi=5&_5_Filename=4953.pdf&_5_MediaId=4953&_5_AutoResize=false&pl=164-5.3.

- Maučec Zakotnik, J. et al. (2013) *Državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki*. Program Svit. [Internet] Dostop: 21.6.2013. Dostopno na: <http://www.zzv-kr.si/datoteke/Svit.pdf>
- Medical Advisory Secretariat. (2009a) *Screening Methods for Early Detection of Colorectal Cancers and Polyps. Summary of Evidence-Based Analyses*. Toronto: Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Contract No.: 6.
- Medical Advisory Secretariat. (2009b) *Fecal Occult Blood Test for Colorectal Cancer Screening: an evidence-based analysis*. Toronto: Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Contract No.: 10.
- Melanson, S. F., Petersen, J. and Lewandrowski, K. B. (2006) Occult Blood. *American Association for Clinical Chemistry*. p. 95-104.
- Morikawa, T. et al. (2005) A comparison of the immunoshmical fecal occult blood test and totaly colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology*. (129) p. 442-28.
- MSAC (2004) Medical Services Advisory Committee. *Faecal occult blood testing for population health screening*. Reference 18 Assessment Report ed. Canberra: [www.msac.gov.au].
- MZ – Ministrstvo za zdravje RS. (2013) Presejanje za raka na debelem črevesu in danki – program Svit. Teden boja proti raku - *Posvet "Rak, epidemija sodobnega sveta: Kako jo lahko preprečimo?"* [Internet] Dostop: 21.6.2013 Dostopno na: http://www.mz.gov.si/nc/si/medijsko_sredisce/novica/article//6607/
- Nakajima, M., Saito, H., Soma, Y., Sobue, T., Tanaka, M. and Munakata A. (2003) Prevention of advanced colorectal cancer by screening using the immunochemical faecal occult blood test: a case-control study. *Br J Cancer*: 89(1):23-8.
- NHS Centre for Reviews and Dissemination (2007) *Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review*. CRD Report 36. York.
- NIJZ (2013) *Poročilo Programa Svit za 2013*. Ljubljana.
- NIJZ (2014) Program Svit. *Programska knjižica. Svitovi dnevi 2014*. December 2014
- Novak Mlakar, D. (2013) Presejanje za raka na debelem črevesu in danki. Program SVIT. *ONKOLOGIJA/šola: tumorji prebavil*. (1): p. 21-25.
- OECD. (2012) *Health at a Glance: Europe 2012*. OECD Publishing. [Internet] Dostop: 17.7.2013. Dostopno na: http://ec.europa.eu/health/reports/docs/health_glance_2012_en.pdf
- OHTAS (2009) *Fecal occult blood test for colorectal cancer screening: an evidence-based analysis*. *Ont Heal Technol Assess Ser.*: 9(10): p. 1-40.
- Parekh, M., Fendrick, A. M., Ladabaum, U. (2008) As tests evolve and costs of cancer care rise: reappraising stool-based screening for colorectal neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Apr;27(8): p. 697-712.
- Parente, F., Boemo, C., Ardizzoia, A., Costa, M., Carzaniga, P., Ilardo, A., Moretti, R., Cremaschini, M., Parente, E. M. and Pirola, M. E. (2013) Outcomes and cost evaluation of the first two rounds of a colorectal cancer screening program based on immunochemical fecal occult blood test in northern Italy. *Endoscopy*. Jan;45(1):27-34. doi: 10.1055/s-0032-1325800. Epub 2012 Dec 19.
- Parente, F., Marino, B., deVecchi, N., Moretti, R., Ucci, G., Tricomi, P. et al. (2009) Colorectal Cancer Screening Group. Faecal occult blood test-based screening programme with high compliance for colonoscopy has a strong clinical impact on colorectal cancer. *Br J Surg*. 96(5): p. 533-40.
- Park, D. I., Ryu, S., Kim, Y. H., Lee, S. H., Lee, C. K., Eun, C. S. et al. (2010) Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol*. 105(9):2017-25.
- Park, M. J., Choi, K. S., Lee, Y. K., Jun, J. K. and Lee, H. Y. (2012) A comparison of qualitative and quantitative fecal immunochemical tests in the Korean national colorectal cancer screening program. *Scand J Gastroenterol*. 47(4):461-6.
- Pivk, B. (2003) Laboratorijska hematologija. *Elanda*. Ljubljana. p. 35-57.

- Portillo, I., Idigoras, I., Ojembarrena, E., Arana, E., Luis Hurtado, J., Basurko, R., Tapia, M. and Luz Pena, M. (2013) Lesions detected in a colorectal cancer screening program in the Basque Country: first round (2009-2011). *Gastroenterol Hepatol.* 36(5):301-8. doi: 10.1016/j.gastrohep.2013.02.004. Epub 2013 Apr 22.
- Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicine. Uradni list RS, št. 64/2004 (11. 6. 2004). Dostop: 30.11.2015. Dostopno na: <https://www.uradni-list.si/1/content?id=49719>
- Primic Žakelj, M. et al. (2013) *Epidemiologija raka debelega črevesa in danke*. Onkologija/šola: tumorji prebavil. (1). p.17-20.
- Program Svit (2009). Državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki. Zbornik prve javne predstavitve politični in strokovni javnosti, medijem in nevladnim organizacijam. Ljubljana. [Internet] Dostopno na: http://www.program-svit.si/wp-content/uploads/2009/05/Zbornik_SVIT_prw.pdf
- Program Svit (2015) Interni podatki laboratorija Svit: *Materiali in oprema*. Ljubljana.
- Program Svit (2015a) Interni podatki: *Pokolonoskopski vprašalnik za spremljanje stališča pacientov*.
- Program Svit (2015b) Interni podatki: *Zapleti po kolonoskopiji*.
- Program Svit. (2013). Institute of Biostatistics and Analysis. National colorectal cancer screening programme in Slovenia. *European colorectal cancer days –prevention and screening*. [Internet] Dostop: 21.6.2013. Dostopno na: <http://www.crcprevention.eu/res/file/presentations/06-novak-mlakar.pdf>
- Quintero, E. et al. (2012) Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 366(8). p. 697-706.
- Quintero, E., Castells, A., Bujanda, L., Cubiella, J., Salas, D., Lanás, A., Andreu, M., Carballo, F., Morillas, J. D., Hernandez, C., Jover, R., Montalvo, I., Arenas, J., Laredo, E., Hernandez, V., Iglesias, F., Cid, E., Zubizarreta, R., Sala, T., Ponce, M., Andres, M., Teruel, G. and Peris, A. (2012) Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* Feb 23;366(8):697-706. doi: 10.1056/NEJMoa1108895.
- Rabeneck, L., Rumble, R. B., Thompson, F., Mills, M., Oleschuk, C., Whibley, A. et al. (2012) *Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based colorectal cancer screening*. *Can J Gastroenterol*: 26(3):131-47.
- Raginel, T., Puvinel, J., Ferrand, O., Bouvier, V., Levillain, R., Ruiz A. et al. (2013) A Population-based Comparison of Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology.* 144: 918-925.
- Recommendation No. R 71. (1998) Committee of Ministers to Member States concerning the ethical and organisational aspects of health care in prison. Dostop: 15.7.2013. Dostopno na: <https://wcd.coe.int/com.instranet.InstraServlet?command=com.instranet.CmdBlobGet&InstranetImage=530914&SecMode=1&DocId=463258&Usage=2>
- Recommendation Rec. 2. (2006) Committee of Ministers to member states on the European Prison Rules1 [Internet] Dostop: 15.7.2013. Dostopno na: <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=955747>
- Rozen, P. et al (2006) Evaluation of a desk top instrument for the automated development and immunochemical quantification of fecal occult blood. *Medical Science Monitor.* 12 (6): MT1 – MT6.
- Saito, H., Soma, Y., Koeda, J., Wada, T., Kawaguchi, H., Sobue, T. et al. (1995) Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by fecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination test - A case-control study. *Int J Cancer.* 61:465-9.
- Saito, H., Soma, Y., Nakajima, M., Koeda, J., Kawaguchi, H., Kakizaki, R. et al. (2000) A case-control study evaluating occult blood screening for colorectal cancer with hemoccult test and an immunochemical hemagglutination test. *Oncol Rep.* 7:815-9.
- Segnan, N., Patnick, J. and von Karsa, L. (eds) (2010) *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis* – 1 st ed. Luxembourg: Publications Office of the European Union.
- Segnan, N., Patnick, J., von Karsa, L. (eds). (2010) *European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis - First Edition*. [Internet] Dostop: 6.5.2013. Dostopno na: http://bookshop.europa.eu/is-bin/INTERSHOP.enfinity/WFS/EU-Bookshop-Site/en_GB/-/EUR/ViewPublication-Start?PublicationKey=ND3210390; 2010

- Seliarova-Foucher, E., O'Callaghan, M., Ferlay, J., Masuyer, E., Forman, D., Comber, H., and Bray, F. (2012) *European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe*. Version 1.0 (September 2012) European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. Dostopno na: <http://eco.iarc.fr>
- Senore, C. et al. (2011) Acceptability and side-effects of colonoscopy and sigmoidoscopy in a screening setting. *J Med Screen*. 18(3). p. 128-134.
- Sharp, L., Tilson, L., Whyte, S., O'Ceilleachair, A., Walsh, C., Usher, C. et al. (2013) Using resource modelling to inform decision making and service planning: the case of colorectal cancer screening in Ireland. *BMC Health Service Research*. March 19(13).
- Sharp, L., Tilson, L., Whyte, S., O'Ceilleachair, A., Walsh, C., Usher, C. et al. (2012) Cost-effectiveness of population-based screening for colorectal cancer: a comparison of guaiac-based faecal occult blood testing, faecal immunochemical testing and flexible sigmoidoscopy. *Br J Cancer*. 2012 Feb 28;106(5): p. 805-16.
- SLORA (2015b). [Internet] Dostop: 9. 9. 2015. Dostopno na: <http://www.slora.si/groba-stopnja>
- SLORA. (2015a) [Internet] Dostop: 9. 9. 2015. Dostopno na: <http://www.slora.si/analizaslo>
- Sobhani, I., Alzahouri, K., Ghout, I., Charles, D. J., Durand-Zaleski, I. (2011) Cost-effectiveness of mass screening for colorectal cancer: choice of fecal occult blood test and screening strategy. *Dis Colon Rectum*. 2011 Jul;54(7): p. 876-86.
- Štern, B. et al. (2008) Program Svit. *Priročnik za družinske/osebne zdravnike*. Zdravstveni dom Ljubljana, Slovenija, Enota preventive CINDI. [Internet] Dostop: 21.5.2013. Dostopno na: http://www.program-svit.si/wp-content/uploads/2008/07/prirocnik_za_osebne_zdravnike.pdf
- Tannous, B., Lee-Lewandrowski, E., Sharples, C., Brugge, W., Bigatello, L., Thompson, T. et al. (2009) Comparison of conventional guaiac to four immunochemical methods for fecal occult blood testing: implications for clinical practice in hospital and outpatient settings. *Clin Chim Acta*. 400(1-2):120-2.
- Telford, J. J., Levy, A. R., Sambrook, J. C., Zou, D. and Enns, R. A. (2010) The cost-effectiveness of screening for colorectal cancer. *CMAJ*. 2010 Sep 7;182(12): p. 1307-13.
- Tupsela, A. (2006) When legal worlds collide: from research to treatment in hereditary cancer prevention. *European Journal of Cancer Care (15)*. p. 257-266.
- van Dam, L. et. al. (2013) What influences the decision to participate in colorectal cancer screening with faecal occult blood testing and sigmoidoscopy? *European Journal of Cancer* [Internet] Dostop: 14.5.2013. Dostopno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.03.007>;
- van Roon, A. H., Goede, S. L., van Ballegooijen, M., van Vuuren, A. J., Looman, C. W., Biermann, K, Reijerink, J. C., Mannetje, H., van der Togt, A. C., Habbema, J. D., van Leerdam, M. E. and Kuipers, E. J. (2012) Random comparison of repeated faecal immunochemical testing at different intervals for population-based colorectal cancer screening. *Gut*. 2013 Mar;62(3):409-15. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301583. Epub 2012 Mar 2.
- van Roosbroeck, S., Hoeck, S. and van Hal, G. (2012) Population-based screening for colorectal cancer using an immunochemical faecal occult blood test: a comparison of two invitation strategies. *Cancer Epidemiol*. 2012 Oct;36(5):e317-24. doi: 10.1016/j.canep.2012.04.003. Epub 2012 May 5.
- van Rossum, L. G., van Rijn, A. F., Laheij, R. J., van Oijen, M. G., Fockens, P., van Krieken, H. H. et al. (2008) Random Comparison of Guaiac and Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Cancer in a Screening Population. *Gastroenterology*. 135(1):82-90.
- van Rossum, L. G., van Rijn, A. F., van Oijen, M. G. H., Fockens, P., Laheij, R. J. F., Verbeek, A. L. M. et al. (2009) False negative fecal occult blood tests due to delayed sample return in colorectal cancer screening. *Int J Cancer*: 125(4):746-50.
- van Rossum L.G., van Rijn,A.F., Verbeek, A.L., van Oijen, M.G., Laheij, R.J., Fockens, P., Jansen, J.B., Adang, E.M., Dekker, E. (2011) Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac fecal occult blood tests: a cost-effectiveness analysis. *Int J Cancer*. 128(8).
- Vart,G., Banzi. R. and Minozzi, S. (2012) Comparing participation rates between immunochemical and guaiac faecal occult blood tests: a systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. 2012 Aug;55(2):87-92. doi: 10.1016/j.ypmed.2012.05.006. Epub 2012 May 23

- Vernon, S. W. (1997) Participation in Colorectal Cancer Screening: a review. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 89, No. 19.
- von Karsa, et al. (2008) Cancer Screening in the European Union. *Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening – First Report*. [Internet] Dostop: 6.5.2013; Dostopno na: http://ec.europa.eu/health/archive/ph_determinants/genetics/documents/cancer_screening.pdf
- Wada, T., Saito, H., Soma, Y., Koeda, J., Kawaguchi, H., Tanaka, M. et al. (1996) Survival benefit for patients with colorectal cancer detected by population-based screening program using an immunochemical fecal occult blood test. *Int J Oncol*. 9:685-91.
- Whyte, S., Chilcott, J. and Halloran, S. (2012) Reappraisal of the options for colorectal cancer screening in England. *Colorectal Dis*. 2012 Sep; 14(9): p. 547-61.
- Wilschut, J. A., Habbema, J. D., van Leerdam, M. E., Hol, L., Lansdorp-Vogelaar, I., Kuipers, E. J., et al. (2011) Fecal occult blood testing when colonoscopy capacity is limited. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Dec 7;103(23): p. 1741-51.
- WMA (2013) Declaration of Lisbon on the Rights of the Patient, Adopted by the 34th World Medical Assembly, Lisbon, Portugal, September/October 1981 and amended by the 47th WMA General Assembly, Bali, Indonesia, September 1995 and editorially revised by the 171st WMA Council Session, Santiago, Chile, October 2005. [Internet] Dostop: 2.5.2013. Dostopno na: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/l4/>
- Wong, C. K. W., Fedorak, R. N., Prosser, C. I., Stewart, M. E., van Zanten, S. V. and Sadowski, D. C. et al. (2012) The sensitivity and specificity of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for the detection of advanced colonic adenomas and cancer. *Int J Colorectal Dis*. 27 (12):1657-64.
- Wong, M. C. et al. (2010) A comparison of the acceptance of immunochemical faecal occult blood test and colonoscopy in colorectal cancer screening: a prospective study among Chinese. *Aliment Pharmacol Ther* 32(1). p. 74-82.
- Wong, M. C. et al. (2012) Changes in the choice of colorectal cancer screening tests in primary care settings from 7,845 prospectively collected surveys. *Cancer Causes Control*. 23(9). p. 1541-1548.
- Young, G. P., and Rozen, P. (2006) Fecal immunochemical test (FIT's) for Hemoglobin: a paradigm shift in noninvasive fecal screening tests for colorectal cancer. *World Gastroenterology News*. (11). p. 22-24
- Zauber, A. G. (2010) Cost-effectiveness of colonoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. Oct;20(4): p. 751-70.
- Zavoral, M. et al. (2009) Colorectal cancer screening in Europe. *World journal of gastroenterology*. 2009, Dec 21; 15 (47): 5907-15. PubMed PMID: 20014454. Pubmed Central PMCID: PMC2795177. Epub 2009/12/17
- Zavoral, M. et al. (2009) Colorectal cancer screening in Europe. *World J Gastroenterol*. 15(47): p. 5907-5915.
- Zheng, S., Chen, K., Liu, X., Ma, X., Yu, H., Chen, K. et al. (2003) Cluster randomization trial of sequence mass screening for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 46(1):51-8.
- Zhu, M. M., Xu, X. T., Nie, F., Tong, J. L., Xiao, S. D., Ran, Z. H. et al. (2010) Comparison of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood test in screening and surveillance for advanced colorectal neoplasms: A meta-analysis. *J Dig Dis*. 11(3):148-60.
- ZPacP - Zakon o pacinetovih pravicah (2008). Ur. l. RS, leto XVIII, št. 15, z dne 11.2.2008.
- ZZVZZ - Zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju (2008). Ur. l. RS, št. 76/2008 z dne 25.7.2008

Priloga 1

Upravljanje Programa SVIT

v EUR

1	STROŠKI MANAGEMENTA	995.120
	Materialni stroški	63.302
	Amortizacija	27.591
	Upravljanje in izvajanje informacijske poslovne funkcije in upravljanje tehnoloških procesov	42.243
	Komunikacijske dejavnosti in promocija	156.973
	Predavanja - izobraževanja	58.796
	Nacionalna koordinacija- PS Svit in Regijska koordinacija Svit	15.585
	Evalvacija, analiza, raziskave	17.711
	Zagotavljanje kakovosti (v kolonoskopskih in patohistoloških enotah - nadzor iz stroke, razvoj kakovosti): 12 kolonoskopskih centrov x 2.000 EUR	26.701
	Strošek plač MANAGEMENT	586.218

2	STROŠKI LABORATORIJA	188.917
	Strošek plač IZVAJANJE	104.263
	Materialni stroški IZVAJANJE	57.063
	Amortizacija IZVAJANJE	27.591

	SKUPAJ 1+2	1.184.037
--	-------------------	------------------

Vabljenje v Program SVIT

na osebo

1,37

		Število vabljenih	Cena enote v EUR z DDV	Skupaj stroški v EUR z DDV
3.1	PRVO vabilo in privolitev v sodelovanje			246.688,20
	dopis A4	305.000	0,0236	7.210,20
	knjižica o tihem morilcu	305.000	0,0784	23.899,80
	pisemska ovojnica C5 z okencem	305.000	0,0204	6.222,00
	dopis 2 (privolitev) A4	305.000	0,0236	7.210,20
	pisemska ovojnica C6 (za dopis 2)	305.000	0,0187	5.709,60
	poštni stroški pošiljanja dopisa 1	305.000	0,3684	112.362,00
	poštni stroški vračanja dopisa 2 (65% odziv)	200.000	0,4050	81.000,00
	kuvertiranje	305.000	0,0101	3.074,40

3.2	PRVO vabilo in privolitev v sodelovanje za 5.000 oseb z izgubljenimi vabili			3.121,20
	dopis A4	5.000	0,0236	118,20
	knjižica o tihem morilcu	5.000	0,0784	391,80
	pisemska ovojnica C5 z okencem	5.000	0,0204	102,00
	dopis 2 (privolitev) A4	5.000	0,0236	118,20
	pisemska ovojnica C6 (za dopis 2)	5.000	0,0187	93,60
	poštni stroški pošiljanja dopisa 1	5.000	0,0444	222,00
	poštni stroški vračanja dopisa 2 (65% odziv)	5.000	0,4050	2.025,00
	kuvertiranje	5.000	0,0101	50,40
3.3	Opomnik1 - neodzivnim na dopis 1 (85%)			109.538,31
	dopis A4	259.250	0,0236	6.128,67
	pisemska ovojnica C5 z okencem	259.250	0,0204	5.288,70
	poštni stroški pošiljanja dopisa 1	259.250	0,3684	95.507,70
	kuvertiranje	259.250	0,0101	2.613,24
3.4	Opomnik2 - neodzivnim na dopis 1 (40%)			51.547,44
	dopis A4	122.000	0,0236	2.884,08
	pisemska ovojnica C5 z okencem	122.000	0,0204	2.488,80
	poštni stroški pošiljanja dopisa 1	122.000	0,3684	44.944,80
	kuvertiranje	122.000	0,0101	1.229,76
3.5	Poštni stroški 2X letno (teden požarne varnosti in teden solidarnosti): 3.000 kuvert/dan			4.860,00
	poštšina	30.000	0,1620	4.860,00
3.6	1. opomnik na nepodpisano izjavo			718,05
	dopis A4,	1.000	0,0236	23,64
	kopija izjave, A4 obojestranska	1.000	0,0236	23,64
	pisemska ovojnica C5 z okencem	1.000	0,0204	20,40
	pisemska ovojnica C6	1.000	0,0187	18,72
	poštni stroški pošiljanja dopisa	1.000	0,3684	368,40
	poštni stroški vračanja dopisa (65% odziv)	650	0,4050	263,25
3.7	2. opomnik na nepodpisano izjavo			35,90
	dopis A4,	50	0,0236	1,18
	kopija izjave, A4 obojestranska	50	0,0236	1,18
	pisemska ovojnica C5 z okencem	50	0,0204	1,02
	pisemska ovojnica C6	50	0,0187	0,94
	poštni stroški pošiljanja dopisa	50	0,3684	18,42
	poštni stroški vračanja dopisa (65% odziv)	33	0,4050	13,16
3	SKUPAJ			416.509,10

Testiranje na prikrito krvavitev v blatu

na osebo

1,91

		Število vabljenih	Cena enote v EUR z DDV	Skupaj stroški v EUR z DDV
4.1	FOBT - pošiljanje testa (izhodiščna 65 % odzivnost z odštetimi 12% izključitvenih kriterijev)			210.517,71
	pisemska ovojnica C5 z okencem	198.250	0,0204	4.044,30
	dopis A4	198.250	0,0128	2.545,53
	Zloženska FOBT, navodila za odvzem blata	198.250	0,0314	6.232,98
	poštni stroški pošiljanja	198.250	0,4320	85.644,00
	obložena pisemska ovojnica	198.250	0,0792	15.701,40
	test 2 x	198.250	0,0000	0,00
	poštni stroški vračanja	198.250	0,4860	96.349,50
4.2	FOBT - pošiljanje: neuporabni vzorci (6 %)			11.115,76
	pisemska ovojnica C5 z okencem	10.468	0,0204	213,55
	dopis A4	10.468	0,0128	134,41
	Zloženska FOBT, navodila za odvzem blata	10.468	0,0314	329,11
	poštni stroški pošiljanja	10.468	0,4320	4.522,18
	obložena pisemska ovojnica A5	10.468	0,0792	829,07
	test 2 x	10.468	0,0000	0,00
	poštni stroški vračanja	10.468	0,4860	5.087,45
4.3	Opomnik FOBT - 1 (30 %)			26.999,27
	dopis A4	59.475	0,0286	1.698,61
	pisemska ovojnica C5 z okencem	59.475	0,0204	1.213,29
	poštni stroški pošiljanja	59.475	0,4050	24.087,38
4.4	Opomnik FOBT - 2 (22 %)			19.799,47
	dopis A4	43.615	0,0286	1.245,64
	pisemska ovojnica C5 z okencem	43.615	0,0204	889,75
	poštni stroški pošiljanja	43.615	0,4050	17.664,08
4.5	Obvestilo o negativnem FOBT - bolnik (94 %)			82.352,04
	dopis A4	186.355	0,0128	2.392,80
	pisemska ovojnica C5 z okencem	186.355	0,0204	3.801,64
	poštni stroški pošiljanja	186.355	0,4050	75.473,78
	poštnina - obvestilo o negativnem FOBT - zdravnik 1x letno	1.500	0,4050	607,50
	kuverte	1.500	0,0204	30,60
	dopis A4 2X	3.000	0,0152	45,72
4.6	Obvestilo o pozitivni FOBT - bolnik (6 %)			20.986,78
	dopis A4	11.895	0,0370	439,64
	pisemska ovojnica C5 z okencem	11.895	0,0204	242,66
	poštni stroški pošiljanja - navadno	11.895	0,4320	5.138,64

	Brošura kolonoskopija A5	11.895	0,1706	2.029,76
	Anamnestični vprašalnik A4	11.895	0,0370	439,64
	Navodila za MoviPrep	11.895	0,0570	678,02
	Vprašalnik za oceno izkušnje kolonoskopije	11.895	0,0368	438,21
	poštnina za vrnjen vprašalnik	11.895	0,4050	4.817,48
	povratna kuverta	11.895	0,0187	222,67
	Dopis o terminu in lokaciji kolonoskopije	11.895	0,0404	480,76
	pisemska ovojnica C5 z okencem	11.895	0,0204	242,66
	Navodila za MoviPrep	11.895	0,0570	678,02
	poštni stroški pošiljanja - navadno	11.895	0,4320	5.138,64
4.7	Obvestilo o pozitivni FOBT - zdravnik (6 %)			5.499,77
	dopis A4	11.895	0,0370	439,64
	pisemska ovojnica C5 z okencem	11.895	0,0204	242,66
	poštni stroški pošiljanja - navadno	11.895	0,4050	4.817,48
4.8	Obvestilo o pozitivnem FOBT - neodzivniki na kolonoskopijo (10% od vseh pozitivnih testov)			550,21
	dopis A4	1.190	0,0370	43,98
	pisemska ovojnica C5 z okencem	1.190	0,0204	24,28
	poštni stroški pošiljanja - navadno	1.190	0,4050	481,95
4.9	Obvestilo o pozitivnem FOBT - neodzivniki na kolonoskopijo - zdravnik (10% od že poslanih opomnikov neodzivnikom na kolonoskopijo)			55,02
	dopis A4	119	0,0370	4,40
	pisemska ovojnica C5 z okencem	119	0,0204	2,43
	poštni stroški pošiljanja - navadno	119	0,4050	48,20
4	SKUPAJ			377.876,03

Izračun sredstev za nabavo testerjev in sredstva za čiščenje črevesa pred kolonoskopijo

		Število oseb	Cena enote v EUR z DDV	Skupaj stroški v EUR z DDV
5	Direktni stroški medicinskega materiala			1.516.735,00
	Pripravki za čiščenje - MoviPrep (pozitivni testi + 5% ponovljena kolonoskopija)	12.500	11,99	149.875,00
	Nakup testov z reagenti + posebne transportne vrečke z absorpcijskim materialom	209.000	6,54	1.366.860,00
5	SKUPAJ			1.516.735,00

Vir: Priloga k SD ZD ZAS 14 IIa-7, ZZS, 2014