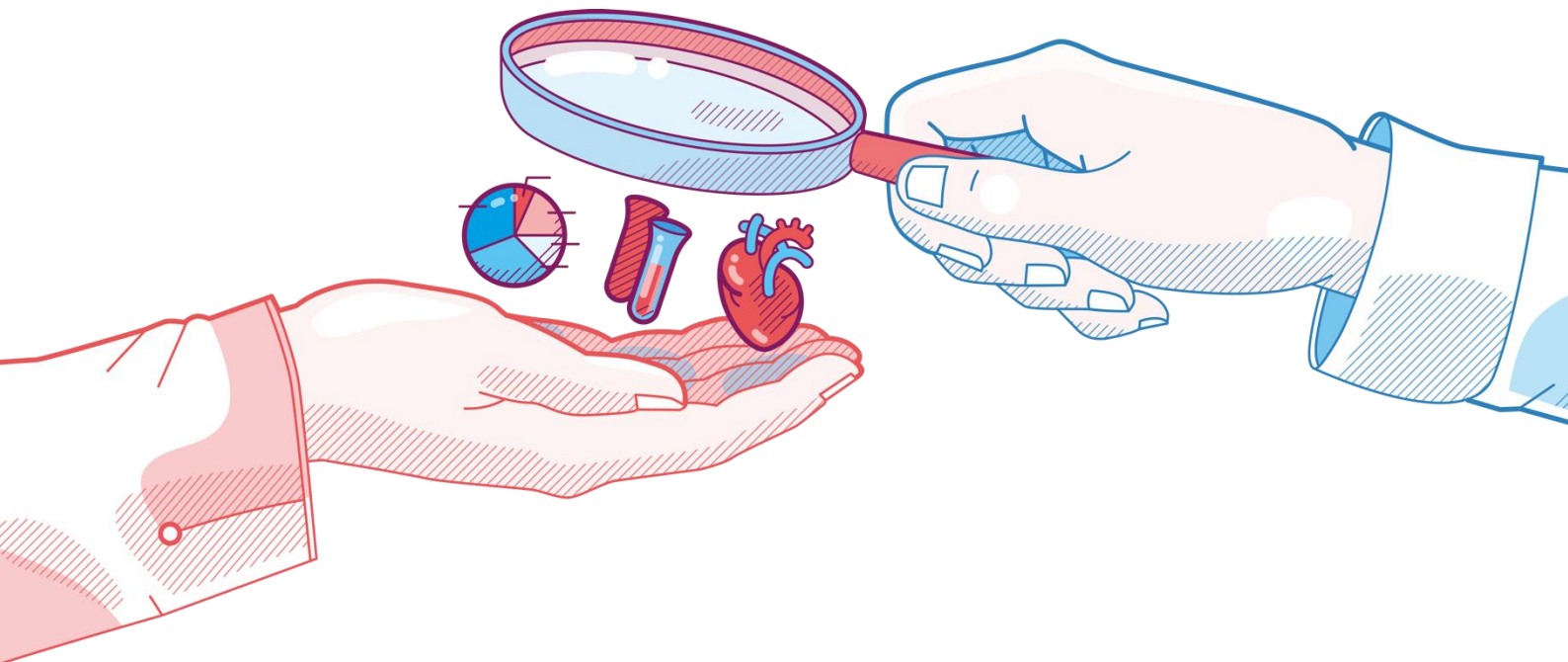


**EVIDENZ AUSFÜHRLICH**

## **M2-PK-Stuhltest zur Früherkennung von Darmkrebs**



**Stand: 29.06.2018**

---

### **Autoren**

Dr. Sabine Schuster

Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS), Essen

Dr. Sandra Janatzek

Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS), Essen

### **Review**

Dr. Michaela Eikermann

Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS), Essen

### **Recherche**

Corina Preuß

Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS), Essen

Zur besseren Lesbarkeit wird im Text auf die gleichzeitige Nennung weiblicher und männlicher Wortformen verzichtet. Angesprochen sind grundsätzlich beide Geschlechter.

### **Herausgeber**



Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS)

Theodor-Althoff-Straße 47

D-45133 Essen

Telefon: 0201 8327-0

Telefax: 0201 8327-100

E-Mail: [office@mds-ev.de](mailto:office@mds-ev.de)

Internet: <http://www.mds-ev.de>

## Gliederung

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>6</b>
<b>1 Problemstellung .....</b>	<b>8</b>
1.1 Epidemiologie .....	8
1.2 Früherkennungsuntersuchungen auf Kolorektales Karzinom .....	9
1.3 Rationale für die IGeL .....	11
1.4 Kosten .....	11
1.5 Projekthistorie .....	12
<b>2 Fragestellung.....</b>	<b>13</b>
<b>3 Recherche .....</b>	<b>19</b>
3.1 Datum der Recherchen .....	19
3.2 Recherchestrategie .....	19
3.3 Ergebnisse der Recherchen.....	19
<b>4 Datenbasis der IGeL-Bewertung.....</b>	<b>21</b>
4.1 Relevante Evidenzsynthesen .....	21
4.2 Relevante Einzelstudien.....	21
4.3 Zusammenfassung der Informationsbeschaffung .....	22
<b>5 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden .....</b>	<b>23</b>
5.1 Anwendung des M2-PK-Stuhltests im Vergleich zum iFOBT .....	24
5.1.1 Endpunkt: Sensitivität .....	24
5.1.2 Endpunkt: Spezifität .....	25
5.1.3 Endpunkt: Positiver prädiktiver Wert .....	25
5.1.4 Endpunkt: Negativer prädiktiver Wert.....	26
5.1.5 Endpunkt: Konkordanz.....	26
5.1.6 Nutzen- und Schadensendpunkte.....	26
5.2 Anwendung der Kombination 1 aus M2-PK-Stuhltest und iFOBT im Darmkrebs-Screening im Vergleich zum alleinigen iFOBT .....	26
5.2.1 Endpunkt: Sensitivität .....	26
5.2.2 Endpunkt: Spezifität .....	27

---

5.2.3	Endpunkt: Positiver prädiktiver Wert .....	27
5.2.4	Endpunkt: Negativer prädiktiver Wert.....	28
5.2.5	Endpunkt: Konkordanz.....	28
5.2.6	Nutzen- und Schadensendpunkte.....	28
5.3	Anwendung der Kombination 2 aus M2-PK-Stuhltest und iFOBT im Darmkrebs-Screening im Vergleich zum alleinigen iFOBT .....	28
5.3.1	Endpunkt: Sensitivität .....	28
5.3.2	Endpunkt: Spezifität .....	29
5.3.3	Endpunkt: Positiver prädiktiver Wert .....	29
5.3.4	Endpunkt: Negativer prädiktiver Wert.....	29
5.3.5	Endpunkt: Konkordanz.....	29
5.3.6	Nutzen- und Schadensendpunkte.....	30
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>31</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>34</b>
7.1	Evidenz zum Nutzen.....	35
7.2	Evidenz zum Schaden.....	36
<b>8</b>	<b>Empfehlungen aktueller Leitlinien .....</b>	<b>38</b>
<b>9</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>41</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>45</b>
<b>Anhang 1: Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur .....</b>		<b>48</b>
<b>Anhang 2: Recherchestrategien.....</b>		<b>54</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses (systematischen Übersichtsarbeiten, HTAs und Primärstudien).....	20
---	----

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausschlusskriterien für den Selektionsprozess .....	19
Tabelle 2: Charakteristika der relevanten Einzelstudie .....	21
Tabelle 3: Bewertung des Verzerrungspotenzials nach QUADAS-2.....	22
Tabelle 4: Ergebnisübersicht der Primärstudien.....	23
Tabelle 5: Übersichtskarte zur Testgüte .....	35
Tabelle 6: Übersichtskarte zum Nutzen .....	35
Tabelle 7: Übersichtskarte zum Schaden .....	36
Tabelle 8: aktuelle Leitlinienempfehlungen.....	38
Tabelle 9: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL – Kombination 1 aus M2-PK und iFOBT vs. iFOBT.....	42
Tabelle 10: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL – Kombination 2 aus M2-PK und iFOBT vs. iFOBT.....	43
Tabelle 11: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL – M2-PK vs. iFOBT .....	44

## Abkürzungsverzeichnis

### Abkürzungsverzeichnis – alphabetisch

ATP	Adenosintriphosphat
BA	Bewertungsausschuss
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i> /Enzym-gekoppeltes Immunadsorptionsverfahren
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FIT	fäkaler immunchemischer Test
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gFOBT	Guajak-basierter fäkaler Okkultbluttest
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HNPCC	hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom
HTA	<i>Health Technology Assessment</i> /Medizintechnik-Folgenabschätzung
IBD	<i>Inflammatory Bowel Disease</i> /chronisch-entzündliche Darmerkrankung
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
iFOBT	immunologischer fäkaler Okkultbluttest
k. D.	keine Daten
KI	Konfidenzintervall
M2-PK	M2-Pyruvatkinase
MAP	MUTYH-assoziierte Polyposis

---

Max.	Maximalwert
Min.	Minimalwert
MUTHY	mutY Homolog
NPW	negativer prädiktiver Wert
PPW	positiver prädiktiver Wert
U	<i>Unit</i> /Einheit

## 1 Problemstellung

Nach Vollendung des 50. Lebensjahres hat jeder gesetzlich Versicherte in Deutschland den Anspruch, sich zum Thema Dick- und Enddarmkrebs von seinem Arzt beraten und eine Früherkennungsuntersuchung durchführen zu lassen. Dies kann über eine Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl oder alternativ ab dem Alter von 55 Jahren durch eine Koloskopie erfolgen. Ergänzend wird Patienten häufig die Stuhluntersuchung auf den Tumormarker M2-Pyruvatkinase (M2-PK) als individuelle Gesundheitsleistung angeboten.

Der vorliegende Bericht umfasst die Bewertung der individuellen Gesundheitsleistung (IGeL) „M2-PK-Stuhltest zur Früherkennung von Darmkrebs“ bei Patienten mit durchschnittlichem Risiko für Darmkrebs.

### 1.1 Epidemiologie

Der letzte Abschnitt des Verdauungstrakts besteht aus dem Dick- und Enddarm. In dem etwa 1,5 m langen Darmabschnitt werden dem verdauten Nahrungsbrei Salze und Wasser entzogen und dieser bis zur nächsten Stuhlentleerung gespeichert.

Treten in den Darmschleimhautzellen Mutationen des Erbguts auf und werden diese Zellen nicht vom Körper beseitigt, können sie durch Akkumulation von weiteren Mutationen zu Krebs entarten. In der Regel entwickelt sich Dick- und Enddarmkrebs (Kolorektales Karzinom) aus gutartigen Vorstufen (Adenomen) durch Anreicherung von mehreren definierten Mutationen, man spricht hier von einer Adenom-Karzinom-Sequenz [6, 30]. Als alternativer Entstehungspfad neben der „klassischen“ Adenom-Karzinom-Sequenz wird der „serratierte“ Weg beschrieben, bei dem bestimmte Typen von Adenomen (sessile oder traditionelle serratierte Adenome oder gemischte Polypen) über einen abweichenden molekularen Weg zum Karzinom mutieren [28].

Anfangs entwickeln sich durch Wucherungen der Darmschleimhaut sogenannte hyperplastische Polypen, die etwa ein Drittel aller gefundenen Darmpolypen ausmachen und ein sehr geringes Entartungsrisiko haben [18]. Formal gelten sie nicht als Krebsvorstufen. Schätzungsweise handelt es sich jedoch bei durchschnittlich 8 % dieser als hyperplastisch klassifizierten Polypen tatsächlich um sessile serratierte Adenome und bei 2 % um traditionelle serratierte Adenome, also Krebsvorstufen, die in ihrem Aussehen jedoch stark den hyperplastischen Polypen ähneln. Aus sessilen serratierten Adenomen kann sich, vor allem ab einer Größe > 1 cm und rechtsseitiger Lokalisation, mit geringem Risiko im Laufe von fünf bis zehn Jahren ein Karzinom entwickeln [5]. Die restlichen zwei Drittel der gefundenen Darmpolypen sind leicht- und hochgradige Adenome, also noch gutartige mögliche Krebsvorstufen [18]. Durch Ansammlung weiterer Mutationen können sich die leichtgradigen Adenome in hochgradige Adenome und schließlich in Karzinome umwandeln. Man schätzt, dass die Transformationsrate, mit der sich aus fortgeschrittenen Adenomen innerhalb von 10 Jahren bösartige Neoplasien entwickeln können, alters- und geschlechtsabhängig bei etwa 25 % bis 40 % liegt [3].

Das Erkrankungsrisiko für Darmkrebs nimmt mit steigendem Alter erheblich zu. Während bei Erwachsenen unter 50 Jahren Darmkrebs sehr selten auftritt, steigt die Rate an Erkrankungen ab dem sechsten Lebensjahrzehnt stark an. Andere Faktoren, die neben dem Alter mit der Entstehung von Darm-



krebs in Verbindung gebracht werden, sind Tabakkonsum und der Verzehr von großen Mengen Alkohol, Bewegungsarmut, Übergewicht und ungesunde Ernährung, insbesondere der Konsum von ballaststoffarmer Nahrung sowie großen Mengen an rotem und verarbeitetem Fleisch [4].

Bestimmte Patientengruppen besitzen ein hohes Risiko an Darm- und Enddarmkrebs zu erkranken, hierzu gehören Patienten mit einer großen Häufung von Darmkrebsfällen in der Familie, insbesondere wenn die Diagnosen vor dem 50. Lebensjahr erfolgten [5]. Ein erhöhtes Darmkrebsrisiko besteht ebenfalls bei Vorhandensein einer genetischen Veranlagung in Form von bestimmten nachgewiesenen Mutationen und Erbkrankheiten (Hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom (HNPCC)/Lynch-Syndrom, familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), MUTYH-assoziierte Polyposis (MAP), Peutz-Jeghers-Syndrom, familiäre juvenile Polyposis) [5]. Gefährdet sind auch Patienten, die an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn mit Befall des Dickdarms leiden.

In diesem Bericht wird sich auf Patientengruppen mit einem durchschnittlichen Darmkrebsrisiko beschränkt, die eben genannten Personengruppen mit erhöhtem Darmkrebsrisiko sind davon ausgeschlossen.

Dick- und Enddarmkrebs gehörte laut Information des Statistischen Bundesamtes im Jahr 2015 zu den häufigsten behandelten Krebsarten in Deutschland. Bei Männern und Frauen war er nach Lungen- und Bronchialkrebs insgesamt die zweithäufigste Ursache für krebsbedingte Todesfälle in Deutschland im Jahr 2015 [27].

Laut aktuellen Daten des Robert-Koch-Instituts betrug die Anzahl der Neuerkrankungen mit Dickdarm- und Enddarmkrebs im Jahr 2013 bei Frauen 28.360 und bei Männern 34.050 [24]. Somit erkrankten nach altersstandardisierten statistischen Berechnungen von 100.000 Einwohnern 36,3 Frauen und 56,6 Männer an Dickdarm- oder Enddarmkrebs.

## 1.2 Früherkennungsuntersuchungen auf Kolorektales Karzinom

Die Früherkennungsuntersuchung von Darmkrebs ist eine Maßnahme, auf die alle gesetzlich Versicherten nach Vollendung des 50. Lebensjahrs einen Anspruch haben. Ziel der Maßnahme ist es einerseits, die als Krebsvorstufen geltenden kolorektalen Adenome frühzeitig zu erkennen und zu entfernen, um die Darmkrebsentstehung aus diesen Krebsvorstufen zu vermeiden [5]. Andererseits besteht durch die Untersuchung die Möglichkeit, kolorektale Karzinome möglichst früh zu identifizieren, noch bevor sie symptomatisch werden und metastasieren, sie gegebenenfalls zu entfernen und zu therapieren [18]. Früherkennungsuntersuchungen sind auch von Bedeutung, da Darmkrebs im Frühstadium häufig keine Beschwerden verursacht und deshalb meist unbemerkt bleibt.

Die Untersuchung zur Früherkennung von Darmkrebs beinhaltet zwei Komponenten, die gesetzlich Krankenversicherten erstattet werden: Die jährliche Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl über einen immunologischen fäkalen Okkultbluttest (iFOBT) erfolgt bei Patienten zwischen 50 und 54 Jahren.

Ab dem Alter von 55 Jahren hat der Patient die Wahl, entweder alle zwei Jahre einen iFOBT oder alternativ zwei Koloskopien im Abstand von zehn Jahren<sup>1</sup> durchführen zu lassen [9]. Bei positivem Befund des iFOBTs erfolgt eine Koloskopie zur Abklärung dieses Testergebnisses.

Da der iFOBT indirekt über Nachweis von okkultem Blut im Stuhl ausschließlich blutende kolorektale Karzinome und Adenome erkennt, wird dem Patienten oft ergänzend eine Stuhluntersuchung auf den Tumormarker M2-PK als IGeL angeboten.

Die „immunologischen fäkalen Okkultbluttests“ (iFOBTs) oder auch „fäkale immunchemische Tests“ (FITs) basieren auf der Detektion von okkultem Blut im Stuhl. Als Grundlage dieser Testung dient die Tatsache, dass kolorektale fortgeschrittene Neoplasien häufiger als die normale Darmschleimhaut bluten [1]. Daraus folgt, dass Messungen von Blut im Stuhl über einem bestimmten Grenzwert einen indirekten Hinweis auf das Vorhandensein von kolorektalen fortgeschrittenen Neoplasien geben. Allerdings bluten diese Neoplasien nicht konstant, sondern intermittierend und Blutungen sind nicht bei allen kolorektalen Neoplasien zu beobachten [1]. Es kann also Darmkrebs oder eine Krebsvorstufe vorhanden sein, jedoch aufgrund fehlender Blutung das Ergebnis des iFOBTs negativ ausfallen. Dies ist eine Limitation dieses Tests.

Bei der Anwendung des iFOBTs wird als Probe eine etwa erbsengroße Menge Stuhl aus einem Stuhlgang benötigt. In dieser wird dann in einem Labor die Menge von Blut im Stuhl mithilfe von Antikörpern ermittelt (Immunturbidimetrischer Test), die gegen humanes Hämoglobin gerichtet sind [4]. Laut Krebsfrüherkennungsrichtlinie ist der Einsatz der immunologischen Stuhltests in der Früherkennung auf quantitative (automatisierte) Stuhltests beschränkt, die in einem Labor ausgewertet werden [9]. Zudem soll nur der Einsatz von quantitativen iFOBTs erfolgen, die eine Sensitivität von mindestens 25 % und eine Spezifität von mindestens 90 % für die Detektion von kolorektalen Karzinomen oder fortgeschrittenen Adenomen haben [7, 9]. Die Schätzer für die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls der Sensitivität und Spezifität müssen größer bzw. gleich den geforderten Werten von 25 % für die Sensitivität und 90 % für die Spezifität sein [12].

Bei der Koloskopie handelt es sich um eine endoskopische Untersuchung. Vorbereitend muss der Darm entleert werden, damit Stuhlreste nicht die Untersuchung behindern. Ein Video-Koloskop von ca. 1 cm Durchmesser wird rektal eingeführt und bis zum Übergang des Dünndarms in den Dickdarm geschoben. Beim Zurückziehen wird der Darm mit Luft aufgeblasen und die Darmwand mit der Videokamera untersucht. Die komplette qualitätsgesicherte Koloskopie gilt als Goldstandard der Darmkrebsdiagnose, das heißt, sie besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden von Karzinomen und Adenomen [5]. Die Methode hat auch den Vorteil, dass während der Koloskopie durch den Schlauch Schlingen oder Zangen eingeführt werden können, um Polypen oder Neoplasien direkt zu entfernen oder Gewebeproben (Biopsien) zu entnehmen und diese anschließend im Labor zu untersuchen. Die Koloskopie vereint also, anders als der M2-PK-Test oder iFOBT, die Möglichkeit zur Diagnostik und Therapie.

---

<sup>1</sup> Dies gilt unter der Voraussetzung eines unauffälligen Befundes der ersten Koloskopie. Gibt es bei der ersten Koloskopie auffällige Befunde, wird die darauf folgende Koloskopie in einem kleineren zeitlichen Abstand durchgeführt [5].

### 1.3 Rationale für die iGeL

Bei der M2-PK-Testung dient eine erbsengroße Stuhlprobe aus einem Stuhlgang als Probenmaterial. In der Probe wird dann mithilfe einer Antikörper-basierten Messung (ELISA) die Konzentration des dimeren Enzyms Tumor M2-PK bestimmt [19, 25]. Der Test kann entweder zur Analyse in ein Großlabor geschickt oder in einem praxisinternen Labor durchgeführt werden. Alternativ ist es auch möglich, die patientennahe Sofortdiagnostik zu nutzen und die Messung mit einem immunochromatographischen Schnelltest innerhalb weniger Minuten ohne weitere Geräte in der Arztpraxis durchzuführen. Eine Messung von über 4 U/ml Tumor M2-PK gilt als Grenzwert und als Hinweis für das Vorhandensein eines kolorektalen Karzinoms oder fortgeschrittenen Adenoms. Wie bei einem positiven iFOBT-Befund erfolgt nach einem positiven M2-PK-Test eine Abklärungsuntersuchung in Form einer Koloskopie als Kassenleistung.

Bei der Pyruvatkinase handelt es sich um ein Enzym der Glykolyse, eines wichtigen Stoffwechselweges zum Abbau von Glukose zu Lactat und Energie (in Form von Adenosintriphosphat (ATP)) ohne Verbrauch von Sauerstoff. Dominiert in einer Zelle gerade die Tumor M2-PK in ihrer inaktiven dimeren Form, wird der Stoffwechselweg der Glykolyse verändert. Der Abbau von Zucker in Energie stoppt auf Höhe der Pyruvatkinase und die Glykolyse-Abbauprodukte stauen sich zurück. Anstatt in Energie umgewandelt zu werden, werden sie für die Synthese von Zellbausteinen wie Aminosäuren, Nukleinsäuren und Lipiden verwendet [14]. Diese Bausteine werden in stark teilungsaktiven Tumorzellen für die Bildung neuer Zellen benötigt. Liegt im Darm ein Adenom oder Karzinom mit der dimeren Tumor M2-PK-Expression vor, wird sich dies auch in erhöhten M2-PK-Spiegeln im Stuhl niederschlagen. Aus diesem Grund soll der Nachweis von fäkalem M2-PK eine Möglichkeit zur Früherkennung von Darmkrebs bieten.

Es ist alternativ auch möglich, den Level von M2-PK im Blut (EDTA-Plasma) zu bestimmen und damit Hinweise für das Vorhandensein eines Tumors zu erhalten. Diese Messung soll nicht nur zur Detektion von Darmkrebs, sondern auch von unter anderem Lungen-, Brust-, Magen- und Speiseröhrenkrebs eingesetzt werden können [20]. Diese Fragestellung ist jedoch nicht Gegenstand des vorliegenden Berichtes.

### 1.4 Kosten

Die Leistung wird nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) abgerechnet [22].

- 4062 Hormonbestimmung mittels Ligandenassay einschließlich Doppelbestimmung und aktueller Bezugskurve (Untersuchung mit ähnlichem methodischen Aufwand) = € 27,98 (einfacher Satz)  
oder
- 3911 Tissue-polypeptide-Antigen (TPA), Ligandenassay – gegebenenfalls einschließlich Doppelbestimmung und aktueller Bezugskurve = € 26,23 (einfacher Satz).
- Hinzu kommt in der Regel noch die GOÄ 1 (Beratung auch mittels Fernsprecher = € 4,66 (einfacher Satz)).

## 1.5 Projekthistorie

Bei dem vorliegenden Bericht handelt es sich um eine Erstbewertung für die Nutzung des fäkalen M2-PK-Tests zur Früherkennung von Darmkrebs im Vergleich zum immunologischen fäkalen Okkultbluttest (iFOBT). Anlass für den Bericht ist die Einführung von iFOBT als Ersatz für den Guajak-basierten Blutstuhltest (gFOBT) bei der Früherkennung von Dickdarm- und Enddarmkrebs als Kassenleistung ab dem 1. April 2017 in Deutschland [15].

Ein Bericht zur Bewertung des M2-PK-Tests im Vergleich zum gFOBT für die Früherkennung von Darmkrebs ist im Jahr 2013 erstellt und auf der Website des IGeL-Monitors ([www.igel-monitor.de](http://www.igel-monitor.de)) veröffentlicht worden. Der Bericht kam zu der Bewertung „unklar“, da keine adäquaten Studien zum klinischen Nutzen beziehungsweise Schaden oder zur Testgüte des M2-PK-Tests im Vergleich zum gFOBT bei der Früherkennung von Dickdarm- und Enddarmkrebs vorlagen.

Da die relevante Vergleichsintervention durch die Änderung der Früherkennungsrichtlinie dauerhaft geändert wurde (Kassenleistung nun iFOBT statt gFOBT), wird der Bericht zur Vergleichsintervention gFOBT nicht mehr aktualisiert.

## 2 Fragestellung

Für die Bewertung der IGeL „M2-PK Stuhltest zur Darmkrebsfrüherkennung“ sind die folgenden Vergleiche relevant:

- 1) Vergleich der Anwendung der **Kombination aus fäkalem M2-PK-Test und iFOBT** mit der alleinigen Anwendung des **iFOBTs** im Darmkrebs-Screening. Es gilt die Voraussetzung, dass der Kombinationstest positiv ausfällt, sobald der M2-PK-Test **oder** der iFOBT ein positives Ergebnis hat (**Kombination 1**).

*(Dies ist relevant, wenn im Rahmen des Darmkrebs-Screenings ein iFOBT als Kassenleistung und ergänzend der M2-PK-Test als IGeL genutzt wird. Es wird hierbei sowohl a) die zeitgleiche Testung als auch b) die Anwendung des M2-PK-Tests im Anschluss an ein negatives iFOBT-Ergebnis (z. B. zur Absicherung des Testergebnisses) betrachtet).*

- 2) Vergleich der Anwendung der **Kombination aus fäkalem M2-PK-Test und iFOBT** mit der alleinigen Anwendung des **iFOBTs** im Darmkrebs-Screening. Es gilt die Voraussetzung, dass der Kombinationstest positiv ausfällt, wenn der M2-PK-Test **und** der iFOBT ein positives Ergebnis haben (**Kombination 2**).

*(Dies ist relevant, wenn im Rahmen des Darmkrebs-Screenings ein iFOBT als Kassenleistung und ergänzend der M2-PK-Test als IGeL genutzt wird. Es wird hierbei sowohl a) die zeitgleiche Testung als auch b) die Anwendung des M2-PK-Tests im Anschluss an ein positives iFOBT-Ergebnis (z. B. als Entscheidungshilfe für eine Abklärungs-Koloskopie) betrachtet).*

Ergänzend wird auch dieser Vergleich adressiert:

- 3) Vergleich der Anwendung des **fäkalen M2-PK-Tests** mit der alleinigen Anwendung des **iFOBTs** im Darmkrebs-Screening

*(Dies ist relevant, wenn im Rahmen des Darmkrebs-Screenings auf einen iFOBT (Kassenleistung) zugunsten eines M2-PK-Tests (IGeL) verzichtet wird).*

Für die vorliegende Bewertung ist relevant, ob die durch die Screeninguntersuchung vorverlagerte Diagnose inklusive der darauf folgenden Therapie von patientenrelevantem Nutzen ist. Hierzu werden Studien zur gesamten Screeningkette unter Betrachtung von patientenrelevanten Endpunkten („Nutzenstudien“) untersucht.

Sollten keine Studien dieses Typs identifiziert werden, werden Studien zur Testgüte des M2-PK-Stuhltests herangezogen. Sofern aussagekräftige Studien zur Testgüte gefunden werden, wird eine Verbindung zwischen Testgüte und patientenrelevanten Endpunkten hergestellt, um so auf einen Nutzen oder Schaden der IGeL zu schließen (heuristischer *Linked Evidence*-Ansatz).

Das (heuristische) Verlinken von Testgüte und patientenrelevanten Endpunkten wird hier als realisierbar und – wenn auch mit eingeschränkter Ergebnissicherheit verbunden – als vertretbar beurteilt. Die Grundlage dafür bilden zwei Feststellungen:

- 1) Der überlegene Nutzen des **Koloskopie-Screenings** im Vergleich zu einem Vorgehen ohne Screening – im Sinne einer signifikanten Senkung der darmkrebspezifischen Mortalität sowie einer signifikanten Senkung der Darmkrebsinzidenz – kann als (indirekt) nachgewiesen angesehen werden. Der Grund hierfür ist, dass der Nutzen des Sigmoidoskopie-Screenings im Vergleich zu einem

Vorgehen ohne Screening – im Sinne einer signifikanten Senkung der darmkrebspezifischen Mortalität sowie einer signifikanten Senkung der Darmkrebsinzidenz – durch vier randomisierte Studien (bzw. eine Meta-Analyse dieser Studien) nachgewiesen wurde [13]. Es ist davon auszugehen, dass der Effekt eines Koloskopie-Screenings im Vergleich zu einem Vorgehen ohne Screening hinsichtlich der darmkrebspezifischen Mortalität bzw. der Darmkrebsinzidenz mindestens so groß ist wie der Effekt eines Sigmoidoskopie-Screenings [13]. Deshalb kann der Nutzen des Koloskopie-Screenings als (indirekt) nachgewiesen bewertet werden.

Da jedem positiven M2-PK-Testbefund eine Abklärungs-Koloskopie folgt (bzw. folgen soll), hat die Koloskopie auch in einem M2-PK-basierten Screening eine zentrale Bedeutung.

- 2) Der überlegene Nutzen eines **iFOBT-basierten Screenings** im Vergleich zu einem Vorgehen ohne Screening – im Sinne einer signifikanten Senkung der darmkrebspezifischen Mortalität – kann als (indirekt) nachgewiesen angesehen werden. Der Grund hierfür ist, dass durch vier randomisierte Studien (bzw. eine Meta-Analyse dieser Studien) nachgewiesen wurde, dass ein Screening mit einem Guajak-basierten Stuhltest im Vergleich zu einem Vorgehen ohne Screening zu einer signifikanten Reduktion der darmkrebspezifischen Mortalität führt [13, 21]. Da Hinweise auf einen überlegenen Nutzen (Zusatznutzen) eines iFOBT-basierten Screenings gegenüber einem Screening mit einem Guajak-basierten Stuhltest festgestellt wurden [13, 21], kann aus den Daten der Studien zum Guajak-basierten Stuhltest indirekt gefolgert werden, dass auch ein iFOBT-basiertes Screening im Vergleich zu einem Vorgehen ohne Screening zu einer signifikanten Reduktion der dick- und enddarmkrebspezifischen Mortalität führt.

Die Feststellung zum Nutzen eines iFOBT-basierten Screenings ist für den vorliegenden Bericht relevant, da ein M2-PK-Test-basiertes Screening mit einem iFOBT-basierten Screening verglichen werden soll.

**Folgende Kriterien für den Einschluss von Studien und Evidenzsynthesen zur gesamten Screeningkette in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte („Nutzenstudien“) wurden festgelegt:**

**Population:**

- Asymptomatische Erwachsene ab 50 Jahren mit durchschnittlichem Erkrankungsrisiko (damit sind **nicht** gemeint: Patienten mit mit bloßem Auge sichtbaren Mengen Blut im Stuhl oder anderen auf Darmkrebs hinweisenden Beschwerden oder Darmkrebs in der Vergangenheit; nachgewiesene Träger von Mutationen, die mit Darmkrebs assoziiert sind; Patienten mit familiärer Vorbelastung durch Verwandte 1. und 2. Grades mit Darmkrebs; Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen; geringe Abweichungen im Alter sind akzeptabel).
- Für Vergleich 1b: Ergänzend gilt noch das Kriterium des Vorliegens eines negativen iFOBT-Ergebnisses.
- Für Vergleich 2b: Ergänzend gilt noch das Kriterium des Vorliegens eines positiven iFOBT-Ergebnisses.

**Intervention:**

- Für Vergleich 1 + 2: Fäkaler M2-PK-Test mit einem Cut-off von 4 U/ml in Kombination mit einem immunologischen Stuhltest (hierbei wird sich auf die Kombination mit einem iFOBT, der die Anforderungen für das Darmkrebs-Screening als Kassenleistung erfüllt, bzw. einen kommerziell erhältlichen Kombinationstest, beschränkt).
- Für Vergleich 3: Fäkaler M2-PK-Test mit einem Cut-off von 4 U/ml
- Es werden Studien eingeschlossen, bei denen die Analyse des fäkalen M2-PK-Tests in einem praxisinternen oder -externen Labor oder in der Arztpraxis mittels patientennaher Diagnostik erfolgte. Die Detektion von M2-PK im Blutserum wird hier nicht betrachtet.

**Kontrollintervention:**

- Immunologischer fäkaler Okkultbluttest (iFOBT), der die Kriterien der Krebsfrüherkennungsrichtlinie erfüllt

**Zielgrößen (Outcome):** die patientenrelevanten Endpunkte (krankheitsspezifische) Mortalität, Darmkrebsinzidenz, Morbidität und Lebensqualität, Komplikationen bzw. Schäden

**Setting:** Bevölkerungsbezogene Screening-Situation, ambulante Versorgung

**Studientypen** (als Basis der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten sowie für die ergänzende Recherche): Randomisierte kontrollierte Studien.

Werden keine Studien oder Evidenzsynthesen zur gesamten Screeningkette identifiziert, wird ein *Linked-Evidence* Ansatz verfolgt (siehe oben) und dafür die Testgüte des M2-PK-Tests untersucht.

**Für den Einschluss von Evidenzsynthesen und Studien zur Testgüte („Testgütestudien“) wurden folgende Kriterien für den Einschluss festgelegt:**

**Population:** wie oben bei „Nutzenstudien“

**Intervention:** wie oben bei „Nutzenstudien“

**Kontrollintervention:** wie oben bei „Nutzenstudien“

**Zielgrößen (Outcome):** Testgüte (Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert) bzw. Konkordanz (positive und negative Übereinstimmung zwischen Intervention und Kontrollintervention)

**Setting:** wie oben bei „Nutzenstudien“

**Studientypen** (als Basis der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten sowie für die ergänzende Recherche):

- Phase-III-Diagnosestudien (siehe unten), die den M2-PK-Test (bzw. die Kombination von M2-PK-Test und iFOBT) mit einem iFOBT vergleichen und folgende Kriterien erfüllen:
  - (a) Referenzverfahren: Qualitätsgesicherte Koloskopie; (b) Verifikation aller M2-PK-Testbefunde (bzw. aller Befunde der Kombinationen von M2-PK-Test und iFOBT) sowie aller iFOBT-Testbefunde durch das Referenzverfahren.

- Falls keine **vergleichenden** Phase-III-Diagnosestudien vorliegen: Phase-III-Diagnosestudien, die den M2-PK-Test (bzw. die Kombination von M2-PK-Test und iFOBT) untersuchen und folgende Kriterien erfüllen: (a) Referenzverfahren: Qualitätsgesicherte Koloskopie; (b) Verifikation aller M2-PK-Testbefunde (bzw. aller Befunde der Kombinationen von M2-PK-Test und iFOBT) durch das Referenzverfahren.
- Konkordanzstudien

### Erläuterung zu Testgütestudien:

Unter einer **Phase-III-Diagnosestudie** wird hier – der Definition von Köbberling et al. [16] folgend – eine Studie verstanden, in der bei jedem Studienteilnehmer sowohl der M2-PK-Test (bzw. die Kombinationen von M2-PK-Test und iFOBT) als auch der iFOBT, als auch das Referenzverfahren durchgeführt wird. Alternativ kann bei einem Teil der Studienteilnehmer der M2-PK-Test (bzw. die Kombinationen von M2-PK-Test und iFOBT), das Referenzverfahren und bei den restlichen Studienteilnehmern der iFOBT und das Referenzverfahren durchgeführt werden; die Zuteilung der Studienteilnehmer zu diesen beiden Gruppen erfolgt dann randomisiert.

Die in eine Phase-III-Diagnosestudie eingeschlossenen Personen stellen eine repräsentative Stichprobe dar – hier repräsentativ für die Screening-Population (in Deutschland) im Alter ab 50 Jahren. Dies ist ein wesentliches Merkmal von Phase-III-Diagnosestudien.

Das **Referenzverfahren** (auch als „Referenztest“ und manchmal auch als „Goldstandard“ bezeichnet) dient innerhalb der Studie dazu, den wahren Zustand der Studienteilnehmer („Zielerkrankung“ liegt vor: ja / nein) zu ermitteln. Das Referenzverfahren dient also als Surrogat für die „Wahrheit“.

Aus den Daten einer Phase-III-Diagnosestudie können die Maße der **diagnostischen Validität** (Testgüte) bestimmt werden: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert.

- Die Sensitivität gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Person mit der „Zielerkrankung“ bei Durchführung des Stuhltests einen positiven Befund erhält.
- Die Spezifität gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Person ohne die „Zielerkrankung“ bei Durchführung des Stuhltests einen negativen Befund erhält.
- Der positive prädiktive Wert gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Person mit einem positiven Befund des Stuhltests tatsächlich an der Zielerkrankung leidet.
- Der negative prädiktive Wert gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Person mit einem negativen Befund des Stuhltests tatsächlich nicht an der Zielerkrankung leidet.

Alle vier Werte hängen also maßgeblich davon ab, wie die „Zielerkrankung“ definiert ist.

Wie in Abschnitt 1.2 erläutert, sollen beim Darmkrebs-Screening sowohl kolorektale Adenome als auch kolorektale Karzinome (möglichst zuverlässig) entdeckt werden. Der G-BA hat in seiner Befassung mit den iFOBTs entschieden, die „Zielerkrankung“ im Darmkrebs-Screening als fortgeschrittene kolorektale Adenome und Karzinome zu definieren. Dieser Festlegung wird gefolgt.

Deshalb wird hier als „**Zielerkrankung**“ (besser: als der zu identifizierende Zustand) das Vorliegen **mindestens eines fortgeschrittenen kolorektalen Adenoms oder mindestens eines kolorektalen Karzinoms** festgelegt.



Als Referenzverfahren für die Entdeckung von fortgeschrittenen kolorektalen Adenomen und von kolorektalen Karzinomen ist die qualitätsgesicherte Koloskopie etabliert und anerkannt [5].

### **Vergleich mit Mindest-Testgütwerten der iFOBTs laut Krebsfrüherkennungsrichtlinie:**

Laut Krebsfrüherkennungsrichtlinie und Beschluss des BA aus der 389. Sitzung ist der Einsatz der immunologischen Stuhltests in der Früherkennung auf quantitative (automatisierte) Stuhltests beschränkt, deren Schätzer für die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls größer bzw. gleich den geforderten Werten von 25 % für die Sensitivität und 90 % für die Spezifität sein müssen. Laut Einschlusskriterien werden im vorliegenden Bericht als Kontrollintervention nur iFOBTs betrachtet, die die Kriterien der Krebsfrüherkennungsrichtlinie erfüllen. Sollten keine vergleichenden Testgütestudien zwischen M2-PK-Test (bzw. der Kombination von M2-PK-Test und iFOBT) und einem iFOBT identifiziert werden, wird ersatzweise ein Vergleich mit diesen festen Mindestwerten für iFOBTs (25 % Sensitivität bzw. 90 % Spezifität) durchgeführt. In diesem Fall werden Studien zur Testgüte des M2-PK-Stuhltests (bzw. der Kombination von M2-PK-Stuhltest und iFOBT), die keinen Vergleich mit einem iFOBT enthalten, herangezogen. Die darin ermittelten Testgütwerte werden dann mit den Mindest-Testgütwerten für iFOBTs, die (als Kassenleistung) im Darmkrebs-Screening eingesetzt werden, verglichen.

### **Erläuterung zu Konkordanzstudien:**

Auch Studien, die die **Konkordanz** zwischen dem Testergebnis des alleinigen iFOBTs und des fäkalen M2-PK-Tests (bzw. der Kombination aus iFOBT und M2-PK-Stuhltest) untersuchen, können als Bewertungsgrundlage dienen. Hierbei sind zwei Aspekte zu beachten:

- Prinzipiell ist aus Studien mit diesem Design nur eine Äquivalenz beider Tests ableitbar; eine Überlegenheit einer der beiden Tests kann aus Konkordanzstudien nicht abgeleitet werden. Falls die Situation eintreten würde, dass die Tests hohe Konkordanz zeigen, könnte daraus ggf. abgeleitet werden, dass der M2-PK-Test äquivalent zum iFOBT ist. Der M2-PK-Stuhltest (bzw. die Kombination aus iFOBT und M2-PK-Stuhltest) würde in diesem Fall keine zusätzlichen Informationen im Vergleich zum iFOBT liefern.
- Der iFOBT und der M2-PK-Stuhltest basieren auf verschiedenen Testprinzipien. Kolorektale Karzinome und Adenome bluten häufiger als die gesunde Darmschleimhaut. Der iFOBT nutzt diese Tatsache, indem er diese Neoplasien indirekt über den Nachweis von Blut im Stuhl detektiert. Im Gegensatz dazu soll der M2-PK-Test kolorektale Karzinome und Adenome detektieren, die den Tumormarker M2-PK exprimieren. Das bedeutet, dass der M2-PK-Test theoretisch die blutenden kolorektalen Karzinome und Adenome, die vom iFOBT detektiert werden und darüber hinaus, noch weitere nichtblutende fortgeschrittene Neoplasien im Kolorektum detektieren könnte. Eine hohe Konkordanz zwischen beiden Testergebnissen wird also besonders bei Patienten mit nichtblutenden Neoplasien gar nicht angestrebt. Umgekehrt könnte der iFOBT beispielsweise bei einem Patienten mit Hämorrhiden falsch-positive Testergebnisse anzeigen und der M2-PK-Test ein richtig-negatives Ergebnis. Weisen iFOBT und M2-PK-Test bei den Patienten wie in diesen Beispielen abweichende Testergebnisse auf, könnte man daraus keinen Vorteil oder Nachteil des M2-PK-Tests ableiten, da die Korrektheit des Testergebnisses in diesem Studiendesign nicht überprüft wird. Gibt es bei einem Patienten abweichende Testergebnisse, wüsste man also nicht, welcher Test die richtige Diagnose stellt. Würde der Fall

eintreten, dass iFOBT und M2-PK-Test eine geringe Konkordanz aufweisen, ließe sich daraus keine Aussage zu Nutzen oder Schaden ableiten.

### **Erläuterung zum Verlinken von Testgüte und patientenrelevanten Endpunkten:**

Im vorliegenden Bericht werden aus Aussagen zur Testgüte **nur dann** Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet, wenn

- sowohl hinsichtlich der Sensitivität *als auch* hinsichtlich der Spezifität ein Vorteil, ein Nachteil oder eine Äquivalenz des M2-PK-Tests (bzw. der Kombination aus iFOBT und M2-PK-Stuhltest) gegenüber dem iFOBT festgestellt werden kann

oder wenn

- sowohl hinsichtlich des positiven prädiktiven Wertes *als auch* hinsichtlich des negativen prädiktiven Wertes ein Vorteil, ein Nachteil oder eine Äquivalenz des M2-PK-Tests (bzw. der Kombination aus iFOBT und M2-PK-Test) gegenüber dem iFOBT festgestellt werden kann.

Lägen z. B. für den positiven und den negativen prädiktiven Wert keine Daten vor und wäre hinsichtlich der Sensitivität ein Vorteil des M2-PK-Tests gegenüber dem iFOBT gezeigt, aber hinsichtlich der Spezifität ließe sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil noch eine Äquivalenz ableiten, so wäre das obige Kriterium nicht erfüllt. In diesem Fall würde im vorliegenden Bericht kein Verlinken von Aussagen zur Testgüte und Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten für den M2-PK-Test erfolgen.

Die hier formulierte Anforderung trägt der Tatsache Rechnung, dass die Testgüte-Parameter Sensitivität und Spezifität (bzw. die Testgüte-Parameter positiver und negativer prädiktiver Wert) nur als Paar aussagekräftig sind. Nur wenn für beide Parameter des jeweiligen Paares „schlüssige“ Aussagen (im Sinne von: für jeden der beiden Parameter kann ein Vorteil, ein Nachteil oder eine Äquivalenz gezeigt werden) möglich sind, werden daraus Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet.

## 3 Recherche

### 3.1 Datum der Recherchen

Die Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und *Health Technology Assessments* (HTAs) und aktuellen Primärstudien erfolgte am 28.03.2018.

Zusätzlich erfolgte eine fokussierte Leitlinienrecherche am 03.04.2018.

### 3.2 Recherchestrategie

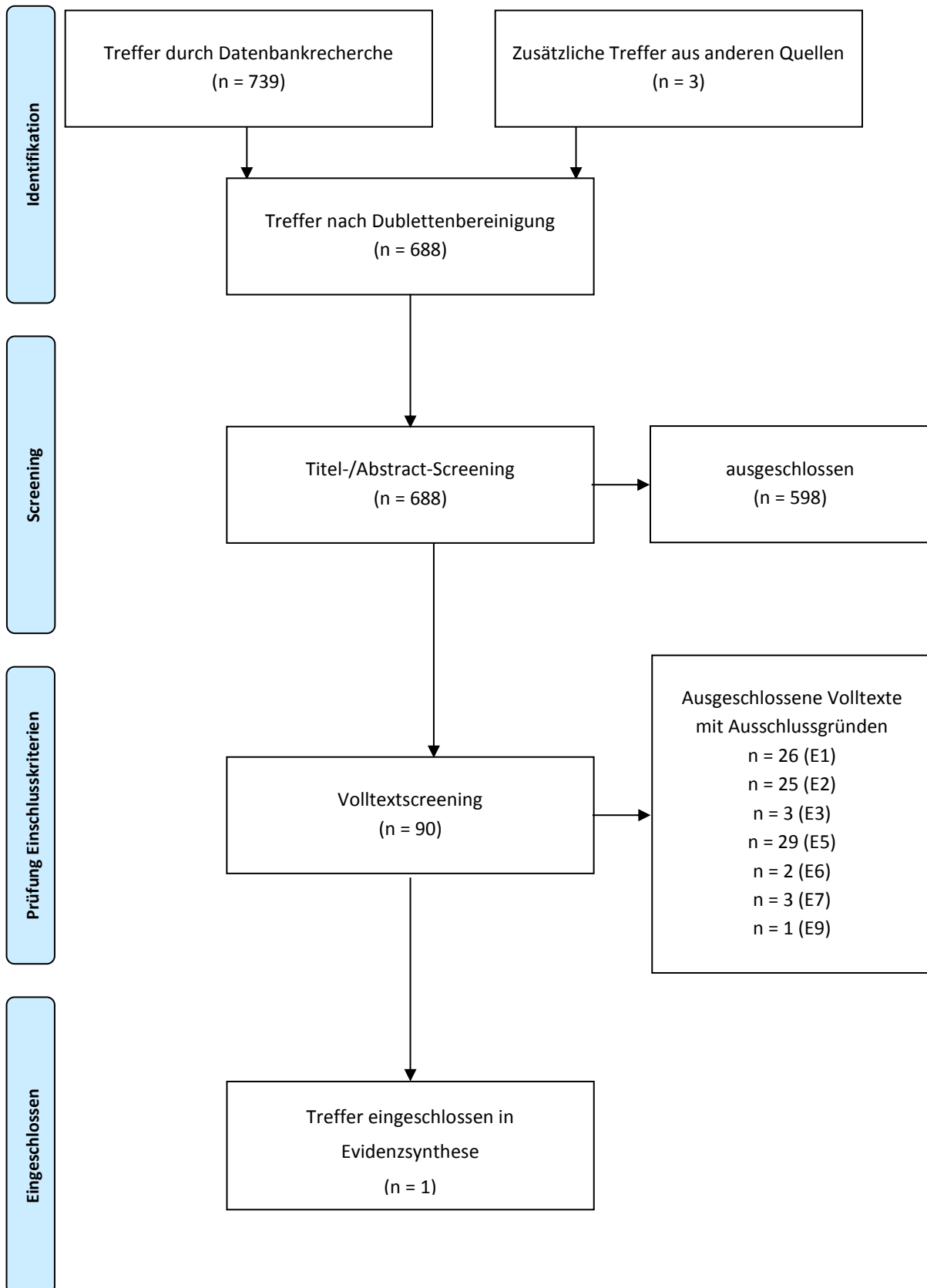
Die Recherchestrategie ist ausführlich im Anhang beschrieben.

### 3.3 Ergebnisse der Recherchen

Durch die Recherchen nach systematischen Übersichtsarbeiten, Health Technology Assessments (HTAs) und Primärstudien wurden 739 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess (siehe Tabelle 1) eine Primärstudie, jedoch weder systematische Übersichtsarbeiten noch HTA-Berichte verbleiben, die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet werden (siehe Abbildung 1).

**Tabelle 1: Ausschlusskriterien für den Selektionsprozess**

<b>E1</b>	Anderes Thema (z. B. andere Erkrankung)
<b>E2</b>	Patientenpopulation entspricht nicht Kriterien
<b>E3</b>	M2-PK-Testung im Serum statt im Stuhl
<b>E4</b>	Testdurchführung nicht nach Herstellerangaben (z. B. zwei Stuhlproben anstatt einer, Lagerung)
<b>E5</b>	Keine Studie, kein systematisches Review (z. B. narrativer Review, Leitlinie, Kommentar etc.)
<b>E6</b>	Unpassendes Studiendesign (z. B. bei Diagnosestudie erfolgte keine Bestimmung des Referenzstandards bei allen Patienten, keine kontrollierte Studie)
<b>E7</b>	Systematischer Review mit abweichenden Einschlusskriterien
<b>E8</b>	Sprache nicht deutsch oder englisch
<b>E9</b>	Doppelpublikation

**Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses (systematischen Übersichtsarbeiten, HTAs und Primärstudien)**

## 4 Datenbasis der IGeL-Bewertung

### 4.1 Relevante Evidenzsynthesen

Es wurde keine Evidenzsynthese (HTA oder systematischer Review) zur gesamten Screeningkette oder zur Testgüte identifiziert, die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurde.

### 4.2 Relevante Einzelstudien

In der Recherche wurden keine relevanten Einzelstudien zur gesamten Screeningkette, jedoch eine relevante Einzelstudien zur Testgüte (Haug 2008) identifiziert und in die Bewertung eingeschlossen. Nachfolgend werden die Charakteristika der Studie in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2: Charakteristika der relevanten Einzelstudie**

	Haug 2008
<b>Anzahl Patienten</b>	1082 <sup>2</sup>
<b>Alter</b>	Alter > 55 Jahre (Abweichung 4% < 55 Jahre); Mittelwert: 63 Jahre
<b>Geschlecht</b>	50 % weiblich
<b>Design</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ungeschichtete repräsentative Patientengruppe</li> <li>• bei allen Patienten wurde der Indextest M2-PK-Stuhltest und die Koloskopie als Referenzverfahren durchgeführt</li> </ul>
<b>Patientenkollektiv</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Populationsbasierte Studie im Darmkrebs-Screening-Setting in <b>Deutschland</b> (BliTz-Studie)</li> <li>• Gastroenterologische Praxen</li> <li>• Symptomlose Patienten (ohne sichtbare kolorektale Blutung) mit durchschnittlichem Erkrankungsrisiko und ausreichenden Deutschkenntnissen</li> <li>• unklar ist die familiäre Häufung von Darmkrebs</li> <li>• Patienten wurden mit der Voraussetzung eingeschlossen: Stuhlprobe für M2-PK-Testung, vollständige Koloskopie und Darmvorbereitung</li> </ul>
<b>M2-PK-Test</b>	M2-PK-Stuhltest (Schebo, ELISA, Cut-off 4 U/ml), Testung an einer Stuhlprobe aus einem Stuhlgang
<b>iFOBT</b>	—
<b>Kombination aus M2-PK-Test und iFOBT</b>	—
<b>Lagerung der Stuhlproben</b>	Die Stuhlprobe musste innerhalb 2 Tagen das Labor erreichen.
<b>Referenzverfahren</b>	Koloskopie (inkl. vollständiger Darmreinigung und kompletter Koloskopie = Erreichen des Caecum)

<sup>2</sup> Hinweis: Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 10 Patienten mit kolorektalem Karzinom identifiziert. Diese Patienten wurden in der Publikation erwähnt, aber nicht weiter berücksichtigt. Sie sind in den 1082 Patienten nicht enthalten.

Die Studie von Haug et al. (2008) ist eine Phase-III-Diagnosestudie zum M2-PK-Test **ohne** Vergleich zu einem iFOBT. Sie wurde in gastroenterologischen Praxen in Deutschland durchgeführt und rekrutierte symptomlose Patienten (ohne sichtbare kolorektale Blutung) mit durchschnittlichem Erkrankungsrisiko, die sich einer Screeningkoloskopie im Rahmen des Darmkrebs-Screenings ab dem Alter von 55 Jahren unterzogen haben. Der Begriff des durchschnittlichen Erkrankungsrisikos wurde nicht näher definiert und es bleibt unklar, ob beispielsweise Patienten mit familiären Darmkrebsfällen in die Studie eingeschlossen worden sind. Eine Rekrutierung von Patienten unter 50 Jahren stellt mit ca. 2,1 % der untersuchten Population eine vernachlässigbar kleine Abweichung dar.

Die Qualität der Studie wurde mit Hilfe des QUADAS-2-Tools bewertet:

**Tabelle 3: Bewertung des Verzerrungspotenzials nach QUADAS-2**

Studie	Patientenselektion (Domäne 1)	Indextest I: M2-PK-Test (Domäne 2)	Indextest II: Kombinationstest (Domäne 2)	Indextest III: iFOBT (Domäne 2)	Referenzstandard (Domäne 3)	Patientenfluss und zeitlicher Ablauf (Domäne 4)	Zusammenfassende Einschätzung
Haug 2008	niedrig	niedrig	-	-	niedrig	niedrig	niedrig

Kategorien: niedrig/hoch/unklar

Nach Anwendung des QUADAS 2-Tools wurde die Studie von Haug et al. (2008) als niedrig verzerrt bewertet.

### 4.3 Zusammenfassung der Informationsbeschaffung

Für die nachfolgende Bewertung wurde folgende Quelle (Testgütestudie) genutzt:

- *Haug 2008 [10]*

## 5 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden

Tabelle 4: Ergebnisübersicht der Primärstudien

Studie	Prävalenz	Test	Cut-off	Sensitivität: Schätzer (95% KI)	Spezifität: Schätzer (95% KI)	PPW: Schätzer (95% KI)	NPW: Schätzer (95% KI)	Positivitätsrate
Haug 2008	116/1092 = 10,6%	M2-PK	4 U/ml	Min.* 23/116 = <b>20 % (13% - 28 %)</b> Max.* 33/116 = <b>28 % (21% - 38 %)</b>	790/976 = <b>81 % (78 % - 83 %)</b>	Min.* 23/209 = <b>11 % (7 % - 16 %)</b> Max.* 33/219 = <b>15 % (11% - 21 %)</b>	Min.* 790/883 = <b>90 % (87 % - 91 %)</b> Max.* 790/873 = <b>91 % (88% - 92%)</b>	Min.* 209/1092 = <b>19%</b> Max.* 219/1092 = <b>20%</b>
		iFOBT	—	—	—	—	—	—
		M2-PK + iFOBT Kombination 1	—	—	—	—	—	—
		M2-PK + iFOBT Kombination 2	—	—	—	—	—	—

\* Im Studienzeitraum wurden 10 Patienten mit kolorektalem Karzinom identifiziert. Diese 10 Patienten wurden in der Publikation zwar erwähnt, sie blieben aber in den Analysen explizit unberücksichtigt. Daher sind die M2-PK-Testbefunde dieser 10 Patienten der Publikation nicht zu entnehmen. Diese werden jedoch benötigt, um die Sensitivität sowie den positiven und den negativen prädiktiven Wert für die im vorliegenden Bericht festgelegte Zielerkrankung berechnen zu können. Es wurde versucht, die M2-PK-Testbefunde dieser 10 Patienten durch Autorenanfragen zu erhalten. Dies gelang jedoch nicht. Deshalb wurde entschieden, eine Spanne für die Sensitivität sowie die beiden prädiktiven Werte anzugeben, indem in einer **Best-case-Analyse** angenommen wurde, dass alle 10 Karzinompatienten einen *positiven* M2-PK-Testbefund hatten, so dass ein „Maximalwert (Max.)“ erhalten wurde, und in einer **Worst-case-Analyse** angenommen wurde, dass alle 10 Karzinompatienten einen *negativen* M2-PK-Testbefund hatten, so dass ein „Minimalwert (Min.)“ erhalten wurde.

Hinweis: Ergebnisse zur Konkordanz zwischen M2-PK-Test und iFOBT liegen aus dieser Studie nicht vor. Statistische Signifikanztests konnten bei den vorliegenden Daten nicht durchgeführt werden, da kein Vergleich zu einem iFOBT vorliegt.

Es wurden keine Studien oder Evidenzsynthesen identifiziert, die den patientenrelevanten Nutzen oder Schaden der gesamten Screeningkette („Nutzenstudien“) untersuchen.

Identifiziert wurde eine Studie zur Testgüte. Das Ziel der Aufbereitung dieser Studie ist es, aus den Ergebnissen zur Testgüte – soweit möglich – auf Ergebnisse zu Nutzen- und Schadensendpunkten zu schließen (siehe Fragestellung).

Die aus der Studie extrahierten Ergebnisse zu den vorab festgelegten Endpunkten (siehe Fragestellung) sind in der Ergebnisübersicht der Studien dargestellt (siehe Tabelle 4). Hinsichtlich der Verfügbarkeit von Ergebnissen ist festzustellen:

- Ergebnisse zur **Konkordanz** zwischen M2-PK-Test und iFOBT liegen aus der eingeschlossenen Studie nicht vor.
- Ergebnisse zu Sensitivität und Spezifität des **M2-PK-Tests** sowie zum positiven und negativen prädiktiven Wert des **M2-PK-Tests** liegen aus der eingeschlossenen Studie von Haug et al. (2008) vor.
- Ergebnisse zur Testgüte der beiden möglichen **Kombinationen** aus M2-PK-Test und iFOBT liegen aus der eingeschlossenen Studie nicht vor.
- Ebenso liegen keine Ergebnisse zur Testgüte eines **iFOBTs** vor.

## 5.1 Anwendung des M2-PK-Stuhltests im Vergleich zum iFOBT

### 5.1.1 Endpunkt: Sensitivität

Die Sensitivität des M2-PK-Tests liegt zwischen minimal 20 % (95 % KI: 13 %-28 %) und maximal 28 % (95 % KI: 21 %-38 %). Dieses Ergebnis basiert auf nur einer Studie (Haug 2008) und ist potentiell niedrigverzerrt.

Aus folgenden Gründen kann nur eine Spanne (minimal, maximal) für die Sensitivität angegeben werden: In der Studie wird die Sensitivität des M2-PK-Stuhltests bei der Detektion von kolorektalen fortgeschrittenen Adenomen berichtet; die zehn im Studienzeitraum diagnostizierten Patienten mit kolorektalem Karzinom wurden explizit nicht in die Berechnungen mit einbezogen. Die Testergebnisse für diese zehn Karzinompatienten werden jedoch benötigt, um die Sensitivität (sowie den positiven und negativen prädiktiven Wert) des M2-PK-Stuhltests für die im vorliegenden Bericht festgelegte Zielerkrankung berechnen zu können. Die fehlenden Daten zu den zehn Kolonkarzinompatienten konnten durch Autorenanfragen nicht erhalten werden. Deshalb wurde der theoretisch mögliche maximale Wert sowie der theoretisch mögliche minimale Wert für die Sensitivität bzw. die prädiktiven Werte des fäkalen M2-PK-Tests berechnet, indem angenommen wurde, dass der M2-PK-Test die zehn krebserkrankten Patienten richtig erkannt hatte (Best-case-Analyse, maximale Sensitivität) bzw. stets ein falsch-negatives Testergebnis hatte (Worst-case-Analyse, minimale Sensitivität).

Ergebnisse zur Sensitivität eines iFOBTs, der im Rahmen des Darmkrebs-Screenings (als Kassenleistung) verwendet werden darf, liegen aus der Studie von Haug et al. (2008) nicht vor. Deshalb wird die in der



Studie ermittelte Sensitivität des M2-PK-Tests (bzw. das zugehörige Konfidenzintervall), wie in Kapitel 2 erläutert, mit dem festen Mindestwert für iFOBTs von 25 %<sup>3</sup> verglichen.

Sowohl das Konfidenzintervall für die Sensitivität des M2-PK-Tests aus der Best-Case-Analyse als auch das Konfidenzintervall aus der Worst-Case-Analyse enthält die für iFOBTs geforderte Schwelle von 25 %. Deshalb lässt sich aus den vorliegenden Daten **weder ein Vorteil noch ein Nachteil noch eine Äquivalenz** des M2-PK-Tests gegenüber dem iFOBT hinsichtlich der Sensitivität ableiten.

### 5.1.2 Endpunkt: Spezifität

Die Spezifität des M2-PK-Tests beträgt 81 % (95 % KI: 78-83 %). Dieses Ergebnis basiert auf nur einer Studie (Haug 2008) und ist potentiell niedrigverzerrt.

Ergebnisse zur Spezifität eines iFOBTs, der im Rahmen des Darmkrebs-Screenings (als Kassenleistung) verwendet werden darf, liegen aus der Studie von Haug et al. (2008) nicht vor. Deshalb wird auch hier die in der Studie ermittelte Spezifität des M2-PK-Tests (bzw. das zugehörige Konfidenzintervall), wie in Kapitel 2 erläutert, mit dem festen Mindestwert für iFOBTs von 90 %<sup>4</sup> verglichen.

Das Konfidenzintervall für die Spezifität des M2-PK-Tests liegt komplett unterhalb der für iFOBTs geforderten Schwelle von 90 %. Deshalb kann hinsichtlich der Spezifität auf einen **signifikanten Nachteil** des M2-PK-Tests gegenüber den im Darmkrebs-Screening als Kassenleistung erbringbaren iFOBTs geschlossen werden.

### 5.1.3 Endpunkt: Positiver prädiktiver Wert

Der positive prädiktive Wert des M2-PK-Tests beträgt für die Studie von Haug et al. (2008) minimal 11 % (95 % KI: 7 %-16 %) und maximal 15 % (95 % KI 11 %-21 %). Das Ergebnis ist potentiell niedrigverzerrt.

Ergebnisse zum positiven prädiktiven Wert eines iFOBTs, der im Rahmen des Darmkrebs-Screenings (als Kassenleistung) verwendet werden darf, liegen aus der Studie nicht vor. Ein Vergleich mit einem festen Mindestwert für den iFOBT, wie oben hinsichtlich Sensitivität und Spezifität vorgenommen, ist nicht möglich, da sich die Vorgaben des G-BA (bzw. des Bewertungsausschusses) nur auf Sensitivität und Spezifität beziehen.

Zusammenfassend liegen **keine Daten** für den Vergleich von M2-PK-Test und iFOBT hinsichtlich des positiven prädiktiven Wertes vor.

---

<sup>3</sup> Ein iFOBT, der im Darmkrebs-Screening (als Kassenleistung) eingesetzt wird, muss für die Sensitivität eine untere Konfidenzintervall-Grenze von mindestens 25 % aufweisen.

<sup>4</sup> Ein iFOBT, der im Darmkrebs-Screening (als Kassenleistung) eingesetzt wird, muss für die Spezifität eine untere Konfidenzintervall-Grenze von mindestens 90 % aufweisen.

#### 5.1.4 Endpunkt: Negativer prädiktiver Wert

Der negative prädiktive Wert des M2-PK-Stuhltests liegt zwischen minimal 90 % (95 % KI: 87 %-91 %) und maximal 91 % (95 % KI: 88 %-92 %). Dieses Ergebnis basiert auf nur einer Studie (Haug 2008) und ist potentiell niedrigverzerrt.

Ergebnisse zum negativen prädiktiven Wert eines iFOBTs, der im Rahmen des Darmkrebs-Screenings (als Kassenleistung) verwendet werden darf, liegen aus der eingeschlossenen Studie nicht vor. Ein Vergleich mit einem festen Mindestwert für den iFOBT ist auch hier nicht möglich.

Zusammenfassend liegen **keine Daten** für den Vergleich von M2-PK-Test und iFOBT hinsichtlich des negativen prädiktiven Wertes vor.

#### 5.1.5 Endpunkt: Konkordanz

**Ergebnisse** zur Konkordanz zwischen M2-PK-Test und iFOBT **liegen** aus der Studie von Haug et al. (2008) **nicht vor**.

#### 5.1.6 Nutzen- und Schadensendpunkte

Wie in Kapitel 2 erläutert, werden im vorliegenden Bericht *nur dann* aus Testgüte-Ergebnissen Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet, wenn für beide Parameter eines Testgüte-Paares „schlüssige Aussagen“ (im Sinne von: für jeden der beiden Parameter kann ein Vorteil, ein Nachteil oder eine Äquivalenz gezeigt werden) möglich sind.

Hinsichtlich der Spezifität wurde eine signifikante Unterlegenheit des M2-PK-Tests gegenüber dem iFOBT festgestellt, jedoch wurde in Bezug auf die Sensitivität weder ein Vorteil, noch ein Nachteil, noch eine Äquivalenz des M2-PK-Tests gegenüber dem iFOBT festgestellt. Sowohl für den positiven als auch den negativen prädiktiven Wert liegen keine Daten für den Vergleich von M2-PK-Test und iFOBT vor. Demnach können aus diesen Testgüte-Ergebnissen keine Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden.

Es liegen also weder zu den Nutzenendpunkten „darmkrebspezifische Mortalität“ und „Darmkrebsinzidenz“ noch zu den Schadensendpunkten „Koloskopiekomplikationen“ und „unnötige Beunruhigung“ Aussagen für den Vergleich zwischen M2-PK-Stuhltest und iFOBT vor.

### 5.2 Anwendung der Kombination 1 aus M2-PK-Stuhltest und iFOBT im Darmkrebs-Screening im Vergleich zum alleinigen iFOBT

#### 5.2.1 Endpunkt: Sensitivität

Aus der eingeschlossenen Studie (Haug 2008) liegen keine Daten zur Sensitivität dieser kombinierten Anwendung aus iFOBT und M2-PK-Stuhltest vor.

Rein rechnerisch ist die Sensitivität dieser kombinierten Testanwendung<sup>5</sup> von M2-PK-Stuhltest und iFOBT mindestens so groß wie die größte Sensitivität einer der beiden Einzeltests. Wird der M2-PK-Stuhltest mit einem iFOBT kombiniert, der die vom G-BA bzw. BA geforderte Mindest-Sensitivität für iFOBTs im Darmkrebs-Screening erfüllt, so ist die Sensitivität des Kombinationstests mindestens so groß wie die geforderte Mindest-Sensitivität von 25 %. Werden kommerziell erhältliche Kombinationstests oder die Kombination mit einem iFOBT betrachtet, der nicht die Anforderungen für das Darmkrebs-Screening erfüllt, dann ist kein Rückschluss auf die Größe der Sensitivität der kombinierten Testanwendung möglich.

Ergebnisse zu iFOBTs, die im Darmkrebs-Screening als Kassenleistung verwendet werden dürfen, liegen aus der eingeschlossenen Studie nicht vor. Bekannt ist nur, dass ihre Sensitivität mindestens 25 % betragen muss.

Aus diesen Daten kann keine Aussage zum Vergleich zwischen der kombinierten Stuhltestanwendung und der alleinigen iFOBT-Anwendung hinsichtlich der Sensitivität abgeleitet werden.

Zusammenfassend liegen für den Vergleich der kombinierten Anwendung aus iFOBT und M2-PK-Stuhltest (Kombination 1) mit iFOBTs **keine Daten** vor.

### 5.2.2 Endpunkt: Spezifität

Ergebnisse zur Spezifität dieser kombinierten Anwendung aus M2-PK-Stuhltest und iFOBT liegen aus der Studie Haug et al. (2008) nicht vor.

Es gilt jedoch rein rechnerisch, dass die Spezifität der kombinierten Anwendung beider Tests kleiner-gleich der Spezifität der alleinigen M2-PK-Stuhltestanwendung ist. Die Spezifität des alleinigen M2-PK-Stuhltests liegt bei 81 % (95 % KI: 78-83 %) und folglich wird die Spezifität der kombinierten Testanwendung kleiner-gleich diesem Wert sein.

Aus der eingeschlossenen Studie (Haug 2008) liegen keine Ergebnisse zur Spezifität eines iFOBTs vor, der im Darmkrebs-Screening (als Kassenleistung) verwendet werden darf. Deshalb wird, wie oben angewandt (siehe 5.1.2), die vom BA bzw. G-BA geforderte Mindest-Spezifität von 90 % für iFOBTs als Vergleich herangezogen.

Die Spezifität der kombinierten Testanwendung beträgt maximal 81 % (95 % KI: 78 %-83 %) und unterschreitet folglich die geforderte Spezifitätsgrenze von 90 %. Demnach kann hinsichtlich der Spezifität auf einen **signifikanten Nachteil** der kombinierten Testanwendung (Kombination 1) gegenüber iFOBTs, die im Darmkrebs-Screening (als Kassenleistung) eingesetzt werden dürfen, geschlossen werden.

### 5.2.3 Endpunkt: Positiver prädiktiver Wert

Es liegen aus der eingeschlossenen Studie (Haug 2008) **keine Daten** für den Vergleich zwischen kombinierter Testanwendung aus iFOBT und M2-PK-Stuhltest (Kombination 1) und iFOBTs hinsichtlich des positiven prädiktiven Wertes vor.

---

<sup>5</sup> Dieser Kombinationstest (Kombination 1) ist positiv, wenn der M2-PK-Test oder der iFOBT ein positives Ergebnis hat.

#### 5.2.4 Endpunkt: Negativer prädiktiver Wert

Hinsichtlich des negativen prädiktiven Wertes liegen **keine Daten** für den Vergleich der Kombination 1 aus iFOBT und M2-PK-Stuhltest mit iFOBTs aus der eingeschlossenen Studie (Haug 2008) vor.

#### 5.2.5 Endpunkt: Konkordanz

Zur Konkordanz zwischen iFOBT und der Kombination 1 aus iFOBT und M2-PK-Stuhltest liegen aus der eingeschlossenen Studie von Haug et al. (2008) **keine Ergebnisse** vor.

#### 5.2.6 Nutzen- und Schadensendpunkte

Damit aus den oben dargestellten Ergebnissen zur Testgüte auf Ergebnisse zu Nutzen- und Schadensendpunkten geschlossen werden kann, müssten „schlüssige“ Aussagen zu beiden Parametern eines Testgüte-Paares vorliegen, siehe Abschnitt 5.1.6 oder Kapitel 2. Diese Voraussetzung ist nicht erfüllt, folglich sind für den Vergleich zwischen kombinierter Testanwendung (Kombination 1) und iFOBT **keine Aussagen** zu den Nutzenendpunkten „darmkrebspezifische Mortalität“ und „Darmkrebsinzidenz“ bzw. zu den Schadensendpunkten „Koloskopiekomplikationen“ und „unnötige Beunruhigung“ **ableitbar**.

### 5.3 Anwendung der Kombination 2 aus M2-PK-Stuhltest und iFOBT im Darmkrebs-Screening im Vergleich zum alleinigen iFOBT

#### 5.3.1 Endpunkt: Sensitivität

Aus der eingeschlossenen Studie (Haug 2008) liegen keine Daten zur Sensitivität dieser kombinierten Anwendung aus iFOBT und M2-PK-Stuhltest vor.

Es gilt rein rechnerisch, dass die Sensitivität der kombinierten Testanwendung<sup>6</sup> von M2-PK-Stuhltest und iFOBT maximal so groß ist wie die kleinste Sensitivität einer der beiden Einzeltests. Die Sensitivität des alleinigen M2-PK-Tests liegt zwischen minimal 20 % (95 % KI: 13 %-28 %) und maximal 28 % (95 % KI: 21 %-38 %). Aus der Information, dass die Sensitivität der Kombination bestenfalls 38 % beträgt, lässt sich jedoch keine Aussage zum Vergleich zwischen der Kombination und dem alleinigen iFOBT (im Sinne eines statistisch signifikanten Vor- oder Nachteils oder einer Äquivalenz) ableiten.

Ergebnisse zu iFOBTs, die im Darmkrebs-Screening als Kassenleistung verwendet werden dürfen, liegen aus der eingeschlossenen Studie nicht vor. Bekannt ist nur, dass ihre Sensitivität mindestens 25 % betragen muss.

Aus diesen Daten kann keine Aussage zum Vergleich zwischen der kombinierten Stuhltestanwendung und der alleinigen iFOBT-Anwendung hinsichtlich der Sensitivität abgeleitet werden.

---

<sup>6</sup> Dieser Kombinationstest (Kombination 2) ist positiv, wenn der M2-PK-Test und der iFOBT ein positives Ergebnis haben.

Zusammenfassend liegen für den Vergleich der kombinierten Anwendung aus iFOBT und M2-PK-Stuhltest (Kombination 2) mit iFOBTs hinsichtlich der Sensitivität **keine Daten** vor.

### 5.3.2 Endpunkt: Spezifität

Aus der eingeschlossenen Studie (Haug 2008) liegen keine Daten zur Spezifität dieser kombinierten Anwendung aus iFOBT und M2-PK-Stuhltest vor.

Rein rechnerisch ist die Spezifität der kombinierten Testanwendung von M2-PK-Stuhltest und iFOBT mindestens so groß wie die größte Spezifität einer der beiden Einzeltests. Wird der M2-PK-Stuhltest mit einem iFOBT kombiniert, der die vom G-BA bzw. BA geforderte Mindest-Spezifität für iFOBTs im Darmkrebs-Screening erfüllt, so ist die Spezifität des Kombinationstests größer-gleich der geforderten Mindest-Spezifität von 90 %. Werden kommerziell erhältliche Kombinationstests oder die Kombination mit einem iFOBT betrachtet, der nicht die Anforderungen für das Darmkrebs-Screening erfüllt, dann ist kein Rückschluss auf die Größe der Spezifität der kombinierten Testanwendung möglich.

Ergebnisse zu iFOBTs, die im Darmkrebs-Screening als Kassenleistung verwendet werden dürfen, liegen aus der eingeschlossenen Studie nicht vor. Bekannt ist nur, dass ihre Spezifität mindestens 90 % betragen muss.

Aus diesen Daten kann keine Aussage zum Vergleich zwischen der kombinierten Stuhltestanwendung und der alleinigen iFOBT-Anwendung hinsichtlich der Spezifität abgeleitet werden.

Zusammenfassend liegen für den Vergleich der kombinierten Anwendung aus iFOBT und M2-PK-Stuhltest (Kombination 2) mit iFOBTs **keine Daten** vor.

### 5.3.3 Endpunkt: Positiver prädiktiver Wert

Es liegen aus der eingeschlossenen Studie (Haug 2008) **keine Daten** für den Vergleich zwischen kombinierter Testanwendung aus iFOBT und M2-PK-Stuhltest (Kombination 2) und iFOBTs hinsichtlich des positiven prädiktiven Wertes vor.

### 5.3.4 Endpunkt: Negativer prädiktiver Wert

Hinsichtlich des negativen prädiktiven Wertes liegen **keine Daten** für den Vergleich der Kombination 2 aus iFOBT und M2-PK-Stuhltest mit iFOBTs aus der Studie von Haug et al. (2008) vor.

### 5.3.5 Endpunkt: Konkordanz

Zur Konkordanz zwischen iFOBT und der Kombination 2 aus iFOBT und M2-PK-Stuhltest liegen aus der eingeschlossenen Studie von Haug et al. (2008) **keine Ergebnisse** vor.

---

### 5.3.6 Nutzen- und Schadensendpunkte

Damit aus den oben dargestellten Ergebnissen zur Testgüte auf Ergebnisse zu Nutzen- und Schadensendpunkten geschlossen werden kann, müssten „schlüssige“ Aussagen zu beiden Parametern eines Testgüte-Paares vorliegen, siehe Abschnitt 5.1.6 oder Kapitel 2. Dies ist nicht der Fall, folglich sind für den Vergleich zwischen der kombinierten Testanwendung (Kombination 2) und iFOBT **keine Aussagen** zu den Nutzenendpunkten „darmkrebspezifische Mortalität“ und „Darmkrebsinzidenz“ bzw. zu den Schadensendpunkten „Koloskopiekomplikationen“ und „unnötige Beunruhigung“ ableitbar.

## 6 Diskussion

Bei dem vorliegenden Evidenzbericht handelt es sich um die Erstbewertung des fäkalen M2-PK-Tests zur Früherkennung von Dickdarm- und Enddarmkrebs im Vergleich zu immunologischen fäkalen Okkultbluttests (iFOBTs). Anlass für den Bericht ist die Einführung der iFOBTs als Ersatz für die Guajak-basierten fäkalen Okkultbluttests (gFOBTs) für die Darmkrebsfrüherkennung in Deutschland. Im Rahmen des IGeL-Monitors wurde im Jahr 2013 der M2-PK-Stuhltest im Vergleich zum gFOBT aufgrund fehlender adäquater Studien mit „unklar“ bewertet.

Für die vorliegende Bewertung der IGeL „M2-PK Stuhltest zur Früherkennung von Darmkrebs“ wurde untersucht, ob die frühere Diagnose inklusive der darauf folgenden Therapie von patientenrelevantem Nutzen ist. Es wurden im Rahmen der Recherche keine Evidenzsynthesen oder Einzelstudien zur gesamten Screeningkette identifiziert. Ersatzweise wurden Studien zur Testgüte herangezogen, um eine Verbindung zwischen Testgüte und patientenrelevanten Endpunkten herzustellen und so im Falle von schlüssigen Aussagen zur Testgüte auf einen Nutzen oder Schaden des M2-PK-Tests zu schließen (heuristischer *Linked Evidence* Ansatz).

Es wurden folgende Vergleiche als leitend betrachtet, da sie die wahrscheinliche Alltagssituation in der Arztpraxis widerspiegeln, dass die IGeL „M2-PK-Stuhltests zur Früherkennung von Darmkrebs“ ergänzend im Rahmen des Darmkrebs-Screenings zu einem iFOBT angewandt wird:

- Kombination 1 aus M2-PK-Stuhltest und iFOBT im Vergleich zum iFOBT (Kombinationstest ist positiv, wenn M2-PK-Stuhltest oder iFOBT positiv ist)
- Kombination 2 aus M2-PK-Stuhltest und iFOBT im Vergleich zum iFOBT (Kombinationstest ist positiv, wenn M2-PK-Stuhltest und iFOBT positiv sind)

Der Vergleich zwischen M2-PK-Stuhltests und iFOBT, der die Situation widerspiegelt, dass die IGeL „M2-PK-Stuhltest zur Früherkennung von Darmkrebs“ als Ersatz für einen iFOBT verwendet wird, wurde lediglich ergänzend untersucht.

Zur Beantwortung der Fragestellung konnte eine Testgütestudie (Haug 2008) identifiziert werden. In dieser Studie wird der M2-PK-Stuhltests in Form eines Labortests (ELISA), jedoch nicht einer patientennahen Diagnostik, bei Anwendung in einer Screeningpopulation untersucht. Die Studie besitzt ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Allerdings wurde in der Studie lediglich die Testgüte des M2-PK-Stuhltests, nicht auch die des iFOBTs, untersucht. Folglich konnten keine Daten aus dieser Testgütestudie für einen direkten Vergleich der beiden Stuhltests für die Bewertung herangezogen werden.

Ersatzweise wurden die Daten der diagnostischen Validität des M2-PK-Stuhltests (in alleiniger oder kombinierter Anwendung) aus dieser Studie mit den geltenden Anforderungen für den Einsatz von iFOBTs im Darmkrebs-Screening verglichen. So kann laut G-BA bzw. BA nur ein Einsatz von quantitativen iFOBTs (als Kassenleistung) erfolgen, deren Sensitivität so groß ist, dass die untere Grenze des Konfidenzintervalls mindestens 25 % beträgt, und deren Spezifität so groß ist, dass die untere Grenze des Konfidenzintervalls mindestens 90 % beträgt [12].

Die Anwendung der Kombination 1 aus iFOBT und M2-PK-Stuhltest<sup>7</sup> ist der alleinigen iFOBT-Anwendung in Bezug auf die Spezifität unterlegen. Dieses Ergebnis wurde daraus abgeleitet, dass bei dieser Kombination von zwei Tests die Spezifität stets kleiner-gleich der Spezifität der Einzeltests ist<sup>7</sup>. Ergebnisse zu weiteren Testgüteparametern liegen nicht vor. Aus diesen Testgüte-Ergebnissen kann keine Verknüpfung mit patientenrelevanten Endpunkten über *Linked Evidence* erfolgen. Folglich liegen keine Aussagen zu den kombinierten Stuhltests (Kombination 1) im Vergleich zum iFOBT hinsichtlich der Endpunkte „Koloskopiekomplikationen“ und „unnötige Beunruhigung“ sowie „darmkrebspezifische Mortalität“ und „Darmkrebsinzidenz“ vor.

Für die Anwendung der Kombination 2 aus iFOBT und M2-PK-Stuhltest<sup>8</sup> im Vergleich zur alleinigen iFOBT-Anwendung konnten keine Aussagen zu Testgüteparametern oder der Konkordanz abgeleitet werden. Somit konnten für die Kombination aus iFOBT und M2-PK-Stuhltest im Vergleich zum iFOBT in Bezug auf die Endpunkte „Koloskopiekomplikationen“ und „unnötige Beunruhigung“ sowie „darmkrebspezifische Mortalität“ und „Darmkrebsinzidenz“ keine Aussagen abgeleitet werden.

Für den ergänzend untersuchten Vergleich zwischen M2-PK-Stuhltest und iFOBT wurde eine unterlegene Spezifität des M2-PK-Tests sowie weder ein Vorteil noch ein Nachteil noch eine Äquivalenz in Bezug auf die Sensitivität festgestellt. Ergebnisse zu den negativen und positiven prädiktiven Werten konnten aus den vorliegenden Daten für den Vergleich nicht abgeleitet werden. Da „schlüssige“ Aussagen (im Sinne des Nachweises eines Vorteils, eines Nachteils oder einer Äquivalenz) nur für die Spezifität, nicht aber für den dazugehörigen Testgüte-Parameter Sensitivität vorliegen, konnten aus diesen Testgüte-Ergebnissen keine Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden. Somit konnten für den M2-PK-Stuhltest im Vergleich zum iFOBT in Bezug auf die Endpunkte „Koloskopiekomplikationen“ und „unnötige Beunruhigung“ sowie „darmkrebspezifische Mortalität“ und „Darmkrebsinzidenz“ keine Aussagen abgeleitet werden.

Der Vollständigkeit halber sei darauf hingewiesen, dass nicht der iFOBT, sondern die Koloskopie als Goldstandard für das Darmkrebs-Screening angesehen wird [5]. Die iFOBT, die als Kassenleistung im Darmkrebs-Screening verwendet werden dürfen, weisen eine hohe Spezifität von mindestens 90% bei der Detektion von kolorektalen fortgeschrittenen Neoplasien auf, das heißt mindestens 90% der Gesunden werden von dem Test korrekt als gesund identifiziert. Allerdings ist der Wert für die Sensitivität von mindestens 25 % gering. Dies bedeutet, dass mindestens 25 % aller Patienten mit kolorektalen fortgeschrittenen Neoplasien von dem Test richtig identifiziert werden und daraus abgeleitet maximal 75 % der Kranken durch den Test nicht erkannt werden. Für diese Patienten besteht als Konsequenz der falsch-negativen Testbefunde das Risiko einer späten Diagnose und Therapie des Darmkrebses bzw. des fortgeschrittenen Adenoms. Die qualitätsgesicherte Koloskopie dagegen besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden von kolorektalen Neoplasien [5]. Die Rate der übersehenen Karzinome und fortgeschrittenen Adenome ist bei der Durchführung von Koloskopien mit ca. 0-6 % deutlich geringer als die der iFOBTs [5]. 5,5 Jahre nach einer unauffälligen Koloskopie fanden sich keine

---

<sup>7</sup> Der Befund dieser Testkombination ist dann positiv, wenn mindestens einer der beiden Stuhltests einen positiven Befund zeigt.

<sup>8</sup> Der Befund dieser Testkombination ist dann positiv, wenn beide Stuhltests einen positiven Befund zeigen.



Karzinome und weniger als 1 % fortgeschrittene Neoplasien [5]. Dies ist bei der Wahl der Screeninguntersuchung zu bedenken. Für Patienten, die die invasive Koloskopie scheuen, wird ein Test auf okkultes Blut (als Alternative zu einem Verzicht auf das Darmkrebs-Screening) empfohlen [5], allerdings detektiert der Test keine nichtblutenden Neoplasien. Anstatt vollständig auf die Teilnahme am Darmkrebs-Screening zu verzichten, stellt die Verwendung des iFOBTs eine Alternative in Form eines nichtinvasiven Screenings dar und reduziert das Risiko von Patienten, an Darmkrebs zu versterben signifikant im Vergleich zu Patienten, die kein Screening nutzen [11]. Die Koloskopie bleibt dennoch die Methode der Wahl bei der Detektion von Darmkrebs und seiner Vorstufen [5].

Es ist erwähnenswert, dass zwar eine Vielzahl von Studien zum M2-PK-Stuhltest publiziert worden sind (siehe Abbildung 1), diese jedoch unter anderem aufgrund ihrer Studienpopulation nicht für diesen Bericht herangezogen werden konnten. Entscheidend für die Bewertung des Nutzens und Schadens des M2-PK-Stuhltests ist die Durchführung von Studien in repräsentativen Studienpopulationen, in diesem Fall einer asymptomatischen Screening-Population mit durchschnittlichem Erkrankungsrisiko. In vielen Studien wurden jedoch geschichtete Stichproben verwendet, das heißt, der Krankheitsstatus der Patienten war bei Studienbeginn bereits bekannt und die Patientenpopulation war aus einer vorab festgelegten Anzahl von Gesunden und Kranken zusammengesetzt. In diesem Fall handelte es sich um Patienten ohne Neoplasien („Gesunde“) und solche mit kolorektalen Adenomen bzw. Karzinomen („Kranke“). Laut Köbberling et al. stehen damit Schätzungen der Parameter Sensitivität und Spezifität zur Verfügung, die jedoch aufgrund der Vorselektion der Patienten noch nicht ausreichend sind, um die diagnostische Güte zu beurteilen [17]. Zur Beurteilung der diagnostischen Güte müssen Sensitivität und Spezifität zusätzlich auch in der klinischen Anwendungssituation getestet werden. Da zudem die Testgüteparameter negativer und positiver prädiktiver Wert abhängig von der Prävalenz der Erkrankung sind und diese in geschichteten Stichproben von der Häufigkeit der Erkrankung in der Screening-Population abweicht, lassen sich die Ergebnisse dieser Studien nicht auf die Anwendung im populationsbasierten Darmkrebs-Screening übertragen. Eine vergleichende Testgütestudie von iFOBT und M2-PK-Stuhltest mit Verifikation aller Testergebnisse mittels Koloskopie als Referenzstandard wäre in einer Screeningpopulation recht einfach durchführbar, da sich viele Patienten im Rahmen des Darmkrebs-Screenings einer Koloskopie unterziehen. Die Patienten müssten im Rahmen der Studie lediglich zusätzlich eine Stuhlprobe abgeben, die als Probenmaterial für die parallele Anwendung des iFOBTs und des M2-PK-Stuhltests dient. Diese Untersuchung selber ist für die Patienten nur mit einem geringen Aufwand und aufgrund des nicht-invasiven Testverfahrens (Stuhlprobe), nicht mit einem zusätzlichen Risiko verbunden, Schäden zu erleiden. Solche vergleichenden Studien würden wichtige Erkenntnisse zur diagnostischen Güte des M2-PK-Tests in der klinischen Anwendungssituation liefern.

Häufig bieten neue diagnostische Tests einen praktischen Vorteil gegenüber Tests der Routineversorgung. Laut Krebsfrüherkennungsrichtlinie sollen iFOBTs für das Darmkrebs-Screening verwendet werden, die (durch ein Puffersystem) eine Stabilität der Probe über einen Zeitraum von fünf Tagen bei Raumtemperatur gewährleisten [8]. In der M2-PK-Testanleitung ist beschrieben, dass die Stuhlprobe nach Lagerung bei Raumtemperatur (oder im Kühlschrank) innerhalb von 48 Stunden bei der Arztpraxis oder im Analyselabor eintreffen muss. Folglich ist hinsichtlich der Lagerung der Proben kein praktischer Vorteil des M2-PK-Tests gegenüber der iFOBT-Anwendung erkennbar. Auch andere praktische Vorteile sind den Autoren der vorliegenden Bewertung aktuell nicht bekannt.

## 7 Zusammenfassung

In dem vorliegenden Bericht wurde die IGeL „M2-PK-Stuhltest zur Früherkennung von Darmkrebs“ bewertet. Im Rahmen der Recherche wurden keine vergleichenden Studien mit patientenrelevanten Endpunkten identifiziert, in denen der Nutzen oder Schaden der Anwendung des M2-PK-Stuhltests für die gesamte Screeningkette analysiert wurde. Alternativ wurde der Ansatz von *Linked Evidence* in dem Bericht verfolgt, um bei Vorliegen von Ergebnissen zur Testgüte auf Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten und damit auf Aussagen zum Nutzen und Schaden der IGeL zu schließen. Es wurde eine Studie eingeschlossen, die die Testgüte des M2-PK-Stuhltests untersucht [10]. Die Bewertung dieser Testgütestudie mit Hilfe des QUADAS-2-Tools ergab die Feststellung eines niedrigen Verzerrungspotenzials. Aus den vorliegenden Ergebnissen zur Testgüte konnten jedoch keine schlüssigen Aussagen zur Testgüte abgeleitet werden und deshalb nicht auf Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten geschlossen werden.

Leitend sind für die Bewertung der IGeL „M2-PK-Stuhltest zur Früherkennung von Darmkrebs“ die Vergleiche zwischen der kombinierten Anwendung aus M2-PK-Stuhltest und iFOBT im Vergleich zum iFOBT (Kombination 1 ist positiv, wenn M2-PK-Stuhltest oder iFOBT positiv ist und Kombination 2 ist positiv, wenn M2-PK-Stuhltest und iFOBT positiv sind). Es ist wahrscheinlich, dass diese beiden Vergleiche die Anwendungssituation des M2-PK-Stuhltests widerspiegeln, wenn im Rahmen des Darmkrebs-Screenings ergänzend diese IGeL zum iFOBT (als Kassenleistung) angewandt wird.

Der weitere Vergleich zwischen dem M2-PK-Stuhltests und dem iFOBT stellt die Situation dar, dass die IGeL „M2-PK-Stuhltest zur Früherkennung von Darmkrebs“ als Ersatz für den iFOBT als Kassenleistung im Rahmen des Darmkrebs-Screenings verwendet wird. Dieser Vergleich wird lediglich ergänzend betrachtet.

Für die einzelnen Vergleiche konnten nachfolgend dargestellte Ergebnisse zur Testgüte festgestellt werden (siehe Tabelle 5).

Für die kombinierte Anwendung des M2-PK-Tests mit einem iFOBT (Kombination 1: Kombinationstest ist positiv, wenn M2-PK-Stuhltest oder iFOBT positiv ist) ergeben sich Hinweise auf eine unterlegene Spezifität gegenüber der alleinigen iFOBT-Nutzung, weitere Ergebnisse zur Testgüte liegen nicht vor.

Für die kombinierte Anwendung des M2-PK-Tests mit einem iFOBT (Kombination 2: Kombinationstest ist positiv, wenn M2-PK-Stuhltest und iFOBT positiv sind) liegen keine Ergebnisse zur Testgüte vor.

Für den Vergleich der alleinigen M2-PK-Testung mit dem iFOBT ergeben sich Hinweise auf eine unterlegene Spezifität, in Bezug auf die Sensitivität kann weder ein Vorteil noch ein Nachteil, noch eine Äquivalenz festgestellt werden. Für weitere Testgüteparameter liegen keine Daten vor.

**Tabelle 5: Übersichtskarte zur Testgüte**

	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	Konkordanz
<b>Kombination 1: M2-PK-Test/iFOBT vs. iFOBT</b>	k. D.	↓ Hinweise	k. D.	k. D.	k. D.
<b>Kombination 2: M2-PK-Test/iFOBT vs. iFOBT</b>	k. D.	k. D.	k. D.	k. D.	k. D.
<b>M2-PK-Test vs. iFOBT</b>	↔	↓ Hinweise	k. D.	k. D.	k. D.

↑ : Vorteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

↔ : weder Vorteil noch Nachteil noch Nicht-Unterlegenheit (bzw. Äquivalenz)

↓ : Nachteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

= : Nicht-Unterlegenheit des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

(↑): nicht-signifikanter Trend hin zu einem Vorteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

(↓): nicht-signifikanter Trend hin zu einem Nachteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

k. D.: keine Daten; PPW = positiver prädiktiver Wert; NPW = negativer prädiktiver Wert

## 7.1 Evidenz zum Nutzen

**Tabelle 6: Übersichtskarte zum Nutzen**

	Darmkrebspezifische Mortalität	Darmkrebsinzidenz
<b>Kombination 1: M2-PK-Test/iFOBT vs. iFOBT</b>	k. D.	k. D.
<b>Kombination 2: M2-PK-Test/iFOBT vs. iFOBT</b>	k. D.	k. D.
<b>M2-PK-Test vs. iFOBT</b>	k. D.	k. D.

↑ : Vorteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

↔ : weder Vorteil noch Nachteil noch Nicht-Unterlegenheit (bzw. Äquivalenz)

↓ : Nachteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

= : Nicht-Unterlegenheit des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

(↑): nicht-signifikanter Trend hin zu einem Vorteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

(↓): nicht-signifikanter Trend hin zu einem Nachteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

k. D.: keine Daten

Es wurden im Rahmen der Recherche keine vergleichenden Studien zu patientenrelevanten Endpunkten identifiziert, in denen der Nutzen der Anwendung des M2-PK-Stuhltests für die gesamte Screeningkette analysiert wurde. Bei Vorliegen von „schlüssigen“ Aussagen zur Testgüte sollte im alternativ durchgeführten Ansatz von *Linked Evidence* auf Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten und damit auf Aussagen zum Nutzen und Schaden geschlossen werden. Aus den vorliegenden Testgüte-Ergebnissen konnten keine schlüssigen Aussagen zu einem Parameterpaar der Testgüte und deshalb keine Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten über *Linked Evidence* abgeleitet werden.

Für die kombinierte Anwendung aus M2-PK-Stuhltest und iFOBT (Kombination 1: Kombinationstest ist positiv, wenn M2-PK-Stuhltest oder iFOBT positiv ist) liegen für den Vergleich mit iFOBTs keine Daten vor, aus denen Aussagen zu den Nutzenendpunkten „darmkrebspezifische Mortalität“ und „Darmkrebsinzidenz“ ableitbar sind.

Für den Vergleich der kombinierten Anwendung aus M2-PK-Stuhltest und iFOBT (Kombination 2: Kombinationstest ist positiv, wenn M2-PK-Stuhltest und iFOBT positiv sind) liegen keine Daten für den Vergleich mit iFOBTs vor, aus denen Aussagen zu den Nutzenendpunkten „darmkrebspezifische Mortalität“ und „Darmkrebsinzidenz“ ableitbar sind.

Für den Vergleich des M2-PK-Tests mit dem iFOBT liegen keine Daten vor, um Aussagen in Bezug auf die „darmkrebspezifische Mortalität“ oder „Darmkrebsinzidenz“ abzuleiten.

## 7.2 Evidenz zum Schaden

Tabelle 7: Übersichtskarte zum Schaden

	Koloskopiekomplikationen	Unnötige Beunruhigung
<b>Kombination 1: M2-PK-Test/iFOBT vs. iFOBT</b>	k. D.	k. D.
<b>Kombination 2: M2-PK-Test/iFOBT vs. iFOBT</b>	k. D.	k. D.
<b>M2-PK-Test vs. iFOBT</b>	k. D.	k. D.

↑ : Vorteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

↔ : weder Vorteil noch Nachteil noch Nicht-Unterlegenheit (bzw. Äquivalenz)

↓ : Nachteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

= : Nicht-Unterlegenheit des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

(↑): nicht-signifikanter Trend hin zu einem Vorteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

(↓): nicht-signifikanter Trend hin zu einem Nachteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

k. D.: keine Daten

---

Es wurden im Rahmen der Recherche keine vergleichenden Studien zu patientenrelevanten Endpunkten identifiziert, in denen der Schaden der Anwendung des M2-PK-Stuhltests für die gesamte Screeningkette analysiert wurde. Bei Vorliegen von „schlüssigen“ Aussagen zur Testgüte sollte im alternativ durchgeführten Ansatz von *Linked Evidence* auf Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten und damit auf Aussagen zum Nutzen und Schaden geschlossen werden. Aus den vorliegenden Testgüte-Ergebnissen konnten keine schlüssigen Aussagen zu einem Parameterpaar der Testgüte und deshalb keine Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten über *Linked Evidence* abgeleitet werden.

Für die kombinierte Anwendung aus M2-PK-Test und iFOBT (Kombination 1: Kombinationstest ist positiv, wenn M2-PK-Stuhltest oder iFOBT positiv ist) ergeben sich im Vergleich zur alleinigen iFOBT-Anwendung keine Daten hinsichtlich der Endpunkte „Koloskopiekomplikationen“ und „unnötige Beunruhigung“.

Für den Vergleich der kombinierten Anwendung aus M2-PK-Stuhltest und iFOBT (Kombination 2: Kombinationstest ist positiv, wenn M2-PK-Stuhltest und iFOBT positiv sind) liegen keine Daten für den Vergleich mit iFOBTs vor, aus denen Aussagen zu den Schadensendpunkten „Koloskopiekomplikationen“ und „unnötige Beunruhigung“ ableitbar sind.

Für den Vergleich des M2-PK-Tests mit dem iFOBT liegen keine Daten in Bezug auf die Schadensendpunkte „Koloskopiekomplikationen“ und „unnötige Beunruhigung“ vor.

## 8 Empfehlungen aktueller Leitlinien

Durch die Leitlinienrecherche wurden fünf aktuelle (d. h. maximal fünf Jahre alte) Leitlinien zum Darmkrebs-Screening identifiziert. Eine Synopse der fragestellungsspezifischen Leitlinienempfehlungen zum M2-PK-Stuhltest, dem iFOBT und der Koloskopie ist in Tabelle 8 dargestellt.

Zusammenfassend wird die Anwendung des M2-PK-Stuhltests im Darmkrebs-Screening bei der asymptomatischen Bevölkerung laut der deutschen S3-Leitlinie nicht empfohlen, in den übrigen identifizierten Leitlinien wird der M2-PK-Stuhltest nicht als Screening-Test bewertet.

**Tabelle 8: aktuelle Leitlinienempfehlungen**

Leitlinie	Land	Empfehlung
AWMF S3 Leitlinie Kolorektales Karzinom 2017 [5]	Deutschland	<p>Für die Früherkennung von kolorektalen Karzinomen bei der asymptomatischen Bevölkerung gelten folgende Empfehlungen/Statements:</p> <p>Der M2-PK-Stuhltest sollte nicht für die Darmkrebs-Vorsorge/-Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung eingesetzt werden. (Empfehlungsgrad B; Level 4; starker Konsens)</p> <p>Bei Personen mit durchschnittlichem Darmkrebsrisiko, die keine Koloskopie wünschen, sollte ein fäkaler okkultter Bluttest (FOBT) jährlich durchgeführt werden. (<i>Good scientific practice</i>; starker Konsens)</p> <p>Die komplette qualitätsgesicherte Koloskopie besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden von Karzinomen und Adenomen und sollte daher als Standardverfahren für die kolorektale Karzinom-Vorsorge/-Früherkennung eingesetzt werden. Bei unauffälligem Befund sollte die Koloskopie nach zehn Jahren wiederholt werden. Zur Durchführung wird auf die Krebsfrüherkennungsrichtlinie verwiesen, die digitale rektale Untersuchung ist hierbei obligat. Bei Personen, die an der Koloskopie-Vorsorge/-Früherkennung entsprechend dieser Richtlinie teilnehmen, erübrigt sich das FOBT-Vorsorge-/Früherkennungsverfahren. (Empfehlungsgrad B; Level 3b; starker Konsens)</p>
USPSTF Colorectal Cancer: Screening, recommendation summary 2016 [29]	USA	<p>Die USPSTF empfiehlt kontinuierliches Screening für das kolorektale Karzinom ab einem Alter von 50 Jahren bis zu einem Alter von 75 Jahren. Die Risiken und Nutzen von verschiedenen Screening-Methoden variieren. (Empfehlungsgrad A = hohe Sicherheit)</p> <p>Es existieren zahlreiche Screeningtests zur Detektion von kolorektalem Krebs im frühen Stadium, inklusive Stuhl-basierter Tests (gFOBT, iFOBT und</p>

Leitlinie	Land	Empfehlung
		<p>DNA-Stuhltest), Untersuchungen zur direkten Visualisierung (flexible Sigmoidoskopie<sup>9</sup> alleine oder in Kombination mit iFOBT, Koloskopie und CT-Koloskopie) und serologische Tests (SEPT9 DNA-Test). Die USPSTF hat keine direkt vergleichenden Studien gefunden, die zeigen, dass eine dieser Screening-Strategien effektiver als eine andere ist, obwohl die Tests variierende Level von unterstützender Evidenz zu ihrer Effektivität haben, genauso wie unterschiedliche Stärken und Limitationen.</p> <p>Der M2-PK-Stuhltest wird in der Leitlinie nicht aufgeführt.</p>
American College of Physicians Clinical Guideline Screening for Colorectal Cancer – a guidance statement 2012 [23]	USA	<p>Es wird ein Screening für das kolorektale Karzinom bei Patienten mit durchschnittlichem Risiko, beginnend ab einem Alter von 50 Jahren empfohlen.</p> <p>Für das Screening wird ein Stuhl-basierter Test [Anmerkung: gemeint sind hier gFOBT, iFOBT, Stuhl-DNA-Test], flexible Sigmoidoskopie oder optische Koloskopie empfohlen. Die Ärzte sollten den Screening-Test basierend auf Vor- und Nachteilen, Verfügbarkeit und Patientenpräferenz wählen.</p> <p>Der M2-PK-Stuhltest wird in der Leitlinie nicht aufgeführt.</p>
Canadian Task Force on Preventive Health Care Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care 2016 [2]	Kanada	<p>Folgende Empfehlungen gelten für Erwachsene ab einem Alter von 50 Jahren ohne hohes Risiko für kolorektales Karzinom:</p> <p>Wir empfehlen Erwachsene im Alter von 60 bis 74 Jahren für kolorektale Karzinome mit FOBT (entweder gFOBT oder iFOBT) alle zwei Jahre oder mit flexibler Sigmoidoskopie alle 10 Jahre zu screenen. (starke Empfehlung, moderate Qualität der Evidenz)</p> <p>Wir empfehlen Erwachsene im Alter von 50 bis 59 Jahren für kolorektale Karzinome mit FOBT (entweder gFOBT oder iFOBT) alle zwei Jahre oder mit flexibler Sigmoidoskopie alle zehn Jahre zu screenen. (schwache Empfehlung, moderate Qualität der Evidenz)</p>

<sup>9</sup> Die flexible Sigmoidoskopie oder „kleine“ Darmspiegelung ist genauso wie die Koloskopie ein endoskopisches Verfahren. Die beiden größten Unterschiede zwischen beiden Techniken bestehen in der Länge des untersuchten Darmabschnitts und der Qualitätssicherung. Bei der Sigmoidoskopie werden nur die letzten 60 cm des Dickdarms untersucht, bei der Koloskopie die gesamten 150 cm. Während für die Vorsorgekoloskopie qualitätssichernde Maßnahmen (u.a. eine spezielle Ausbildung) in Deutschland etabliert sind, fehlen diese bei der Sigmoidoskopie – jeder Arzt darf sie durchführen. Des Weiteren ist die Sigmoidoskopie keine Leistung der gesetzlichen Krankenkassen. Die Rate an Schäden ist bei der Endoskopie generell sehr niedrig, das Risiko von Schäden durch den Eingriff ist bei Sigmoidoskopien im Vergleich zu Koloskopien geringer [5].

Leitlinie	Land	Empfehlung
		<p>Wir empfehlen die Koloskopie nicht als Screening-Test für kolorektalen Krebs zu nutzen. (schwache Empfehlung, schwache Qualität der Evidenz)</p> <p>Der M2-PK-Stuhltest wird in der Leitlinie nicht aufgeführt.</p>
<p>SIGN Diagnosis and management of colorectal cancer 2016 [26]</p>	<p>Schottland</p>	<p>Das Populations-basierte Darmkrebs-Screening sollte in der schottischen Population unter Einsatz von quantitativen iFOBTs mit einem Cut-off der fäkalen Hämoglobin-Konzentration fortgesetzt werden, die angemessen für die Untersuchungskapazität, jedoch nicht geringer als die Sensitivität des gFOBTs ist. (Empfehlungsgrad A)</p> <p>Die Vielseitigkeit der quantitativen iFOBTs sollte genutzt werden, um das Screeningprogramm zu optimieren. (<i>recommended best practice</i>, basierend auf der klinischen Erfahrung der Leitlinienentwicklungsgruppe)</p> <p>Obwohl die flexible Sigmoidoskopie Vorteile gegenüber dem gFOBT oder iFOBT besitzt, ist es unklar, wie effizient dieser Test in der schottischen Population sein würde.</p> <p>Es wurde keine Evidenz identifiziert, die die Koloskopie oder CT-Koloskopie als primären Screeningtest unterstützen würde.</p> <p>Der M2-PK-Stuhltest wird in der Leitlinie nicht aufgeführt.</p>



## 9 Fazit

Bei der Bewertung der IGeL M2-PK-Stuhltest zur Darmkrebsfrüherkennung wurde untersucht, ob die frühere Diagnose inklusive der darauf folgenden Therapie von patientenrelevantem Nutzen ist. Im Rahmen der Recherche konnten weder Evidenzsynthesen noch Einzelstudien zur gesamten Screeningkette identifiziert werden. Ersatzweise wurden Testgütestudien betrachtet, um eine Verbindung zwischen schlüssigen Aussagen zur Testgüte und patientenrelevanten Endpunkten herzustellen und so auf einen Nutzen oder Schaden des M2-PK-Tests zu schließen (heuristischer *Linked Evidence*-Ansatz). Leitend waren in dem vorliegenden Evidenzbericht die Vergleiche der kombinierten Anwendung aus M2-PK-Stuhltest und iFOBT im Vergleich zum iFOBT (Kombination 1 ist positiv, wenn M2-PK-Stuhltest oder iFOBT positiv ist und Kombination 2 ist positiv, wenn M2-PK-Stuhltest und iFOBT positiv sind). Lediglich ergänzend wurde hierbei der Vergleich zwischen M2-PK-Stuhltest und iFOBT betrachtet. Aus den vorliegenden Ergebnissen zur Testgüte konnten zu keinem der drei Vergleiche schlüssige Aussagen zu einem Parameterpaar der Testgüte (Sensitivität und Spezifität bzw. positiver und negativer prädiktiver Wert) abgeleitet werden und somit nicht auf Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten über einen *Linked Evidence*-Ansatz geschlossen werden. Folglich liegen zu keinem der drei Vergleiche Daten vor, aus denen Aussagen zu Schaden oder Nutzen ableitbar sind.

Die identifizierten Leitlinien empfehlen entweder ein Screening der asymptomatischen Bevölkerung auf Darmkrebs mit dem M2-PK-Stuhltest nicht (Deutschland) oder bewerten ihn in der Leitlinie nicht als Screening-Test (USA, Kanada, Schottland).

Ein praktischer Vorteil des M2-PK-Stuhltests gegenüber dem iFOBT ist nicht zu erkennen.

Tabelle 9: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL – Kombination 1 aus M2-PK und iFOBT vs. iFOBT

	Keine Hinweise auf überlegenen Nutzen <i>2 Endpunkte (keine Daten):</i>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Darmkrebspezifische Mortalität</i></li> <li>• <i>Darmkrebsinzidenz</i></li> </ul>	Hinweise auf überlegenen Nutzen	Belege für überlegenen Nutzen
Keine Hinweise auf höheren Schaden <i>2 Endpunkte (keine Daten):</i>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Koloskopiekomplikationen</i></li> <li>• <i>Unnötige Beunruhigung</i></li> </ul>	<i>unklar</i>	<i>tendenziell positiv</i>	<i>positiv</i>
Hinweise auf höheren Schaden	<i>tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>	<i>tendenziell positiv</i>
Belege für höheren Schaden	<i>negativ</i>	<i>tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>

Insgesamt bewerten wir daher die IGeL „M2-PK-Stuhltest in Kombination mit iFOBT zur Früherkennung von Darmkrebs, (Kombination 1)“ im Vergleich zur alleinigen iFOBT-Anwendung als „unklar“.

**Tabelle 10: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGel – Kombination 2 aus M2-PK und iFOBT vs. iFOBT**

	Keine Hinweise auf überlegenen Nutzen <i>2 Endpunkte (keine Daten):</i> <ul style="list-style-type: none"><li>Darmkrebspezifische Mortalität</li><li>Darmkrebsinzidenz</li></ul>	Hinweise auf überlegenen Nutzen	Belege für überlegenen Nutzen
Keine Hinweise auf höheren Schaden <i>2 Endpunkte (keine Daten):</i> <ul style="list-style-type: none"><li>Koloskopiekomplikationen</li><li>Unnötige Beunruhigung</li></ul>	<i>unklar</i>	<i>tendenziell positiv</i>	<i>positiv</i>
Hinweise auf höheren Schaden	<i>tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>	<i>tendenziell positiv</i>
Belege für höheren Schaden	<i>negativ</i>	<i>tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>

Insgesamt bewerten wir daher die IGel „M2-PK-Stuhltest in Kombination mit iFOBT zur Früherkennung von Darmkrebs, (Kombination 2)“ im Vergleich zur alleinigen iFOBT-Anwendung als „unklar“.

**Tabelle 11: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL – M2-PK vs. iFOBT**

	Keine Hinweise auf überlegenen Nutzen <i>2 Endpunkte (keine Daten):</i> <ul style="list-style-type: none"><li>Darmkrebspezifische Mortalität</li><li>Darmkrebsinzidenz</li></ul>	Hinweise auf überlegenen Nutzen	Belege für überlegenen Nutzen
Keine Hinweise auf höheren Schaden <i>2 Endpunkte (keine Daten):</i> <ul style="list-style-type: none"><li>Koloskopiekomplikationen</li><li>Unnötige Beunruhigung</li></ul>	<i>unklar</i>	<i>tendenziell positiv</i>	<i>positiv</i>
Hinweise auf höheren Schaden	<i>tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>	<i>tendenziell positiv</i>
Belege für höheren Schaden	<i>negativ</i>	<i>tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>

**Insgesamt bewerten wir daher die IGeL „M2-PK-Stuhltest zur Früherkennung von Darmkrebs“ im Vergleich zum iFOBT als „unklar“.**

## 10 Literaturverzeichnis

- [1] Ahlquist, D.A., McGill, D.B., Fleming, J.L., Schwartz, S., Wieand, H.S., Rubin, J., Moertel, C.G. Patterns of occult bleeding in asymptomatic colorectal cancer. *Cancer*, 1989; 63 (9): 1826-1830
- [2] Bacchus, C.M., Dunfield, L., Gorber, S.C., Holmes, N.M., Birtwhistle, R., Dickinson, J.A., Lewin, G., Singh, H., Klarenbach, S., Mai, V., Tonelli, M. Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care. *Cmaj*, 2016; 188 (5): 340-348
- [3] Brenner, H., Hoffmeister, M., Stegmaier, C., Brenner, G., Altenhofen, L., Haug, U. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut*, 2007; 56 (11): 1585-1589
- [4] Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Gesundheitsleitlinie. Früherkennung von Darmkrebs. Leitlinienprogramm Onkologie; letzter Zugriff: 18.05.2017, [https://www.krebshilfe.de/fileadmin/Downloads/PDFs/Leitlinien/GLL\\_Darmkrebs\\_Frueherkung\\_WEB.pdf](https://www.krebshilfe.de/fileadmin/Downloads/PDFs/Leitlinien/GLL_Darmkrebs_Frueherkung_WEB.pdf). 2015
- [5] Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. AWMF-Registernummer: 021/007OL, Langversion 2.0, 2017
- [6] Fearon, E.R., Vogelstein, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 1990; 61 (5): 759-767
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie: Bewertung eine iFOBT-basierten Darmkrebscreenings im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Darmkrebscreening. letzter Zugriff: 05.05.2017, [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2572/2016-04-21\\_KFE-RL\\_Bewertung-iFOBT\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2572/2016-04-21_KFE-RL_Bewertung-iFOBT_BAnz.pdf). 2016
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungsrichtlinie: Bewertung eines iFOBT-basierten Darmkrebscreenings im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Darmkrebscreening. letzter Zugriff: 05.05.2017, [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3744/2016-04-21\\_KFE-RL\\_Bewertung-iFOBT\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3744/2016-04-21_KFE-RL_Bewertung-iFOBT_TrG.pdf). 2016
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie / KFE-RL) in der Fassung vom 18. Juni 2009 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2009, Nr. 148a in Kraft getreten am 3. Oktober 2009 zuletzt geändert am 21. April 2016, veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 08.07.2016 B2, in Kraft getreten am 1. Januar 2017. 2017
- [10] Haug, U., Hundt, S., Brenner, H. Sensitivity and specificity of faecal tumour M2 pyruvate kinase for detection of colorectal adenomas in a large screening study. *Br J Cancer*, 2008; 99 (1): 133-135
- [11] Hewitson, P., Glasziou, P., Irwig, L., Towler, B., Watson, E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; (1): CD001216
- [12] Institut Des Bewertungsausschusses. Beschluss des Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V in seiner 389. Sitzung am 21. Februar 2017 zur Festlegung der Vorgaben zum Nachweis der Erfüllung der Kriterien gemäß § 39 Abs. 1 der Krebsfrüherkennungsrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses durch den Bewertungsausschuss nach § 87 Abs. 1 SGB V mit Wirkung zum 1. April 2017. letzter Zugriff: 04.04.2018, <https://institut-ba.de/ba/beschluesse.html>. 2017

- [13] Institut Für Qualität Und Wirtschaftlichkeit Im Gesundheitswesen. Einladungsschreiben und Entscheidungshilfen zum Darmkrebs-Screening. Abschlussbericht 1.0, Nr. 451, 2016
- [14] Israelsen, W.J., Vander Heiden, M.G. Pyruvate kinase: Function, regulation and role in cancer. *Semin Cell Dev Biol*, 2015; 43: 43-51
- [15] Kassenärztliche Bundesvereinigung. Praxisnachrichten 09.03.2017: Stuhltest iFOBT ab 1. April: Anforderungen und Vergütung für Ärzte stehen fest. letzter Zugriff: 04.04.2018, [http://www.kbv.de/html/1150\\_27552.php](http://www.kbv.de/html/1150_27552.php). 2017
- [16] Köbberling, J., Richter, K., Trampisch, H.J., Windeler, J. Methodologie der medizinischen Diagnostik. Entwicklung, Beurteilung und Anwendung von Diagnoseverfahren in der Medizin. Köbberling, J. (Hrsg.), Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag. 1991
- [17] Köbberling, J., Trampisch, H.J., Windeler, J. Memorandum zur Evaluierung diagnostischer Maßnahmen. Heft 10. Köbberling, J., Trampisch, H.J., Windeler, J. (Hrsg.), Stuttgart, New York: F.K. Schattauer Verlag. 1989
- [18] Krebsinformationsdienst. Darmkrebs. Deutsches Krebsforschungszentrum, letzter Zugriff: 02.04.2018, <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/darmkrebs/befunde-staging.php>. 2018
- [19] Mazurek, S. M2-PK-Test zur Früherkennung von kolorektalen Karzinomen. *EHK*, 2010; 59: 200-205
- [20] Mazurek, S. Pyruvate kinase type M2: a key regulator of the metabolic budget system in tumor cells. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011; 43 (7): 969-980
- [21] Medizinischer Dienst Des Spitzenverbandes Bund Der Krankenkassen E.V. Immunologische Stuhltests. Gutachten zum Vergleich immunologischer Stuhltests mit Guajak-basierten Stuhltests in der Darmkrebsfrüherkennung. Version 1.2, 2014
- [22] n.n. Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ). letzter Zugriff: 04.04.2018, <http://www.e-bis.de/goae/defaultFrame.htm>. 2017
- [23] Qaseem, A., Denberg, T.D., Hopkins, R.H.J., Humphrey, L.L., Levine, J., Sweet, D.E., Shekelle, P. Screening for colorectal cancer: a guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2012; 156: 378-386
- [24] Robert Koch Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. letzter Zugriff: 10.01.17, [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_download.pdf?blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?blob=publicationFile). 2016
- [25] Schebo Biotech Ag. Testanleitung. Quantitative Bestimmung der Tumor M2-PK. Stuhltest. letzter Zugriff: 07.08.2017, <http://docplayer.org/9957028-Testanleitung-quantitative-bestimmung-der-tumor-m2-pk-stuhltest-instruction-manual-quantitative-determination-of-the-tumor-m2-pk-stool-test.html>. 2014
- [26] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of colorectal cancer. Clinical Guideline No. 126, 2016
- [27] Statistisches Bundesamt. Die 10 häufigsten Todesfälle durch Krebserkrankungen. letzter Zugriff: 02.04.2018, <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Krebserkrankungen>. 2015
- [28] Tannapfel, A., Neid, M., Aust, D., Baretton, G. The origins of colorectal carcinoma: specific nomenclature for different pathways and precursor lesions. *Dtsch Arztebl Int*, 2010; 107 (43): 760-766

- 
- [29] U.S. Preventive Services Task Force. Colorectal Cancer: Screening, recommendation summary. letzter Zugriff: 02.04.2018, <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/colorectal-cancer-screening2>. 2016
- [30] Vogelstein, B., Fearon, E.R., Hamilton, S.R., Kern, S.E., Preisinger, A.C., Leppert, M., Nakamura, Y., White, R., Smits, A.M., Bos, J.L. Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Engl J Med, 1988; 319 (9): 525-532

## Anhang 1: Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur

### E1 anderes Thema

Agency for Healthcare Research and Quality. 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. letzter Zugriff: 09.08.2017, <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/technology-assessments-details.aspx?TAId=20&bc=AAAQAAAAAAAA>. 2003

Agency for Healthcare Research and Quality. Enhancing the use and quality of colorectal cancer screening. AHRQ Publication No. 10-E002, 2010

Agency for Healthcare Research and Quality. Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. AHRQ Publication No: 14-05203-EF-1, 2016

Basu, A., Smartt, P. Comparison of diagnostic accuracy between immunochemical and guaiac based faecal occult blood tests for colorectal cancer detection: a systematic review of the literature. HSAC Report; 2 (5), 2009

Belgian Health Care Knowledge Centre. Screening for colorectal cancer: current evidence and budget impact within Belgium. KCE reports vol. 45A, 2006

Bluecross Blueshield Association. Immunochemical versus guaiac fecal occult blood tests. Tec Assessment Program 19 (5), 2004

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Population-based colorectal cancer screening: guidelines. letzter Zugriff: 09.08.2017, <https://www.cadth.ca/population-based-colorectal-cancer-screening-guidelines>. 2014

Health Council of the Netherlands. A national colorectal cancer screening programme. No. 2008/13E, 2009

Health Council of the Netherlands. Population screening act: accelerated repeat screening for bowel cancer. letzter Zugriff: 09.08.2017, [https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/summary\\_herhaalde\\_screening\\_darmkanker.pdf](https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/summary_herhaalde_screening_darmkanker.pdf). 2012

Health Council of the Netherlands. Population screening act: national population screening programme for bowel cancer. letzter Zugriff: 09.08.2017, <https://www.gezondheidsraad.nl/en/task-and-procedure/areas-of-activity/prevention/population-screening-act-national-population>. 2013

Health Council of the Netherlands. Population screening act: study of faecal tests within the population based screening programme for colorectal cancer. letzter Zugriff: 09.08.2017, <https://www.gezondheidsraad.nl/en/task-and-procedure/areas-of-activity/prevention/population-screening-act-study-of-faecal-tests>. 2015

Health Information and Quality Authority. Health technology assessment (HTA) of a population-based colorectal cancer screening programme in Ireland. letzter Zugriff: 09.08.2017, [https://www.hiqa.ie/system/files/HTA\\_population\\_based\\_colorectal\\_cancer\\_screening\\_programme.pdf](https://www.hiqa.ie/system/files/HTA_population_based_colorectal_cancer_screening_programme.pdf). 2009

Heitman, S., Au, F., Hilsden, R., Manns, B. Fecal immunochemical testing in colorectal cancer screening of average risk individuals: economic evaluation. Canada Agency for Drugs and Technologies in Health; letzter Zugriff: 09.08.2017, [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/M0012\\_FIT\\_Economic\\_Evaluation\\_L3\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/M0012_FIT_Economic_Evaluation_L3_e.pdf). 2009

Jeffery, J., Lewis, S.J., Ayling, R.M. Fecal dimeric M2-pyruvate kinase (tumor M2-PK) in the differential diagnosis of functional and organic bowel disorders. Inflamm Bowel Dis, 2009; 15 (11): 1630-1634



Kerr, J., Broadstock, M., Day, P., Hogan, S. Effectiveness and cost-effectiveness of population screening for colorectal cancer. A systematic review of the literature. NZHTA Report, 2007; 8 (1)

Kumar, Y., Tapuria, N., Kirmani, N., Davidson, B.R. Tumour M2-pyruvate kinase: a gastrointestinal cancer marker. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2007; 19 (3): 265-276

Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment. Kolonkarzinom-Screening Update; Status quo in Österreich und ausgewählten europäischen Ländern; und Qualitätssicherung in der Screening-Koloskopie. Part 1, Part 2, Part 3. letzter Zugriff: 09.08.2017, <http://hta.lbg.ac.at/page/kolonkarzinom-screening-update-status-quo-in-oesterreich-und-ausgewaehlten-europaeischen-laendern-und-qualitaetssicherung-in-der-screening-koloskopie/en>. 2013

Mazurek, S. Pyruvate kinase type M2: a key regulator of the metabolic budget system in tumor cells. Int J Biochem Cell Biol, 2011; 43 (7): 969-980

Mcleod, R.S. Screening strategies for colorectal cancer: Systematic review and recommendations Canadian Task Force on Preventive Health Care; letzter Zugriff: 09.08.2017, <https://canadiantaskforce.ca/wp-content/uploads/2016/09/2001-colorectal-cancer-systematic-review-and-recommendations-en.pdf>. 2001

Medical Advisory Secretariat Fecal occult blood test for colorectal cancer screening: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser, 2009; 9 (10)

Medical Advisory Secretariat Screening methods for early detection of colorectal cancers and polyps. Ontario Health Technology Assessment Series, 2009; 9 (6)

Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. Screening for colorectal cancer. Version 1.0; letzter Zugriff: 09.08.2017, [http://www.sbu.se/globalassets/publikationer/content0/3/screening\\_colorectal\\_cancer\\_2001.pdf](http://www.sbu.se/globalassets/publikationer/content0/3/screening_colorectal_cancer_2001.pdf). 2001

Syful Azlie, M.F., Hassan, M.R., Junainah, S., Rugayah, B. Immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: a systematic review. Med J Malaysia, 2015; 70 (1): 24-30

University of York. Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. Report 36, 2007

Whitlock, E.P., Lin, J., Liles, E., Beil, T., Fu, R., O'connor, E., Thompson, R.N., Cardenas, T. Screening for colorectal cancer: an updated systematic review. Agency for Healthcare Research and Quality; AHRQ Publication No. 08-05-05124-EF-1; Evidence synthesis Number 65, Part 1, 2008

Zauber, A.G., Lansdorp-Vogelaar, I., Knudsen, A.B., Wilschut, J., Van, B.M., Kuntz, K.M. Evaluating Test Strategies for Colorectal Cancer Screening—Age to Begin, Age to Stop, and Timing of Screening Intervals: A Decision Analysis of Colorectal Cancer Screening for the U.S. Preventive Services Task Force from the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET). Agency for Healthcare Research and Quality; AHRQ Publication No. 08-05124-EF-2, Evidence Synthesis Number 65, Part 2, 2009

## E2 Patientenpopulation entspricht nicht Kriterien

Abdullah, M., Rani, A.A., Simadibrata, M., Fauzi, A., Syam, A.F. The value of fecal tumor M2 pyruvate kinase as a diagnostic tool for colorectal cancer screening. Acta Med Indones, 2012; 44 (2): 94-99

Bond, A.D., Burkitt, M.D., Sawbridge, D., Corfe, B.M., Probert, C.S. Correlation between Faecal Tumour M2 Pyruvate Kinase and Colonoscopy for the Detection of Adenomatous Neoplasia in a Secondary Care Cohort. J Gastrointest Liver Dis, 2016; 25 (1): 71-77

Cho, C.H., Kim, J., Jang, M.A., Lee, B.J., Park, J.J., Lim, C.S. Evaluation of the Performance of a Fecal Tumor M2-PK Rapid Kit Using Stool Specimens for Detection of Colorectal Tumors. *Ann Clin Lab Sci*, 2016; 46 (2): 154-160

Demir, A.S., Erdenen, F., Muderrisoglu, C., Toros, A.B., Bektas, H., Gelisgen, R., Tabak, O., Altunoglu, E., Uzun, H., Erdem Huq, G.E., Aral, H. Diagnostic and prognostic value of tumor M2-pyruvate kinase levels in patients with colorectal cancer. *Turk J Gastroenterol*, 2013; 24 (1): 36-42

Ewald, N., Schaller, M., Bayer, M., Akinci, A., Bretzel, R.G., Kloer, H.U., Hardt, P.D. Fecal pyruvate kinase-M2 (tumor M2-PK) measurement: a new screening concept for colorectal cancer. *Anticancer Res*, 2007; 27 (4A): 1949-1952

Hardt, P.D., Mazurek, S., Toepler, M., Schlierbach, P., Bretzel, R.G., Eigenbrodt, E., Kloer, H.U. Faecal tumour M2 pyruvate kinase: a new, sensitive screening tool for colorectal cancer. *Br J Cancer*, 2004; 91 (5): 980-984

Hardt, P.D., Toepler, M., Ngoumou, B., Rupp, J., Kloer, H.U. Measurement of fecal pyruvate kinase type M2 (tumor M2-PK) concentrations in patients with gastric cancer, colorectal cancer, colorectal adenomas and controls. *Anticancer Res*, 2003; 23 (2A): 851-853

Haug, U., Brenner, H. New stool tests for colorectal cancer screening: a systematic review focusing on performance characteristics and practicalness. *Int J Cancer*, 2005; 117 (2): 169-176

Haug, U., Rothenbacher, D., Wentz, M.N., Seiler, C.M., Stegmaier, C., Brenner, H. Tumour M2-PK as a stool marker for colorectal cancer: comparative analysis in a large sample of unselected older adults vs colorectal cancer patients. *Br J Cancer*, 2007; 96 (9): 1329-1334

Hauptverband Der Österreichischen Sozialversicherungsträger. CRC Screening mit M2-PK Stuhltest. letzter Zugriff: 07.08.2017, <http://www.hauptverband.at/cdscontent/load?contentid=10008.623215&version=1442491208>. 2015

Kim, Y.C., Kim, J.H., Cheung, D.Y., Kim, T.H., Jun, E.J., Oh, J.W., Kim, C.W., Chung, W.C., Kim, B.W., Kim, S.S., Kim, J.I., Park, S.H., Kim, J.K. The Usefulness of a Novel Screening Kit for Colorectal Cancer Using the Immunochromatographic Fecal Tumor M2 Pyruvate Kinase Test. *Gut Liver*, 2015; 9 (5): 641-648

Koss, K., Maxton, D., Jankowski, J.A. Faecal dimeric M2 pyruvate kinase in colorectal cancer and polyps correlates with tumour staging and surgical intervention. *Colorectal Dis*, 2008; 10 (3): 244-248

Li, R., Liu, J., Xue, H., Huang, G. Diagnostic value of fecal tumor M2-pyruvate kinase for CRC screening: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*, 2012; 131 (8): 1837-1845

Möslein, G., Schneider, C., Theilmeier, A., Erckenbrecht, H., Normann, S., Hoffmann, B., Tilmann-Schmidt, D., Horstmann, O., Graeven, U., Poremba, C. Evaluierung der statistischen Kennwerte verschiedener kommerziell erhältlicher Stuhltests. *Dtsch Med Wochenschr*, 2010; 135 (12): 557-562

Mulder, S.A., Van Leerdam, M.E., Van Vuuren, A.J., Francke, J., Van Toorenenbergen, A.W., Kuipers, E.J., Ouwendijk, R.J. Tumor pyruvate kinase isoenzyme type M2 and immunochemical fecal occult blood test: performance in screening for colorectal cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2007; 19 (10): 878-882

Naumann, M., Schaum, B., Oremek, G.M., Hanisch, E., Rosch, W., Mossner, J., Caspary, W.F., Stein, J. Pyruvatkinase Typ M2 (M2-PK) im Stuhl - Ein valider Screeningparameter für kolorektale Neoplasien? *Dtsch Med Wochenschr*, 2004; 129 (34-35): 1806-1807

Parente, F., Marino, B., Ilardo, A., Fracasso, P., Zullo, A., Hassan, C., Moretti, R., Cremaschini, M., Ardizzoia, A., Saracino, I., Perna, F., Vaira, D. A combination of faecal tests for the detection of colon cancer: a new strategy for an appropriate selection of referrals to colonoscopy? A prospective multi-centre Italian study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012; 24 (10): 1145-1152

Rutka, M., Bor, R., Balint, A., Fabian, A., Milassin, A., Nagy, F., Szepes, Z., Szucs, M., Tizslavicz, L., Farkas, K., Molnar, T. Diagnostic Accuracy of Five Different Fecal Markers for the Detection of Precancerous and Cancerous Lesions of the Colorectum. *Mediators Inflamm*, 2016; 2492081

Shastri, Y.M., Loitsch, S., Hoepffner, N., Povse, N., Hanisch, E., Rosch, W., Mossner, J., Stein, J.M. Comparison of an established simple office-based immunological FOBT with fecal tumor pyruvate kinase type M2 (M2-PK) for colorectal cancer screening: prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol*, 2008; 103 (6): 1496-1504

Sithambaram, S., Hilmi, I., Goh, K.L. The Diagnostic Accuracy of the M2 Pyruvate Kinase Quick Stool Test--A Rapid Office Based Assay Test for the Detection of Colorectal Cancer. *PLoS One*, 2015; 10 (7): e0131616

Tonus, C., Neupert, G., Witzel, K. The faecal tumour M2-PK screening test for invasive & pre-invasive colorectal cancer: estimated specificity & results as a function of age for a study population of 4854 volunteers. *NOWOTWORY Journal of Oncology*, 2009; 59 (2): 32e-37e

Tonus, C., Sellinger, M., Koss, K., Neupert, G. Faecal pyruvate kinase isoenzyme type M2 for colorectal cancer screening: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2012; 18 (30): 4004-4011

Uppara, M., Adaba, F., Askari, A., Clark, S., Hanna, G., Athanasiou, T., Faiz, O. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of pyruvate kinase M2 isoenzymatic assay in diagnosing colorectal cancer. *World J Surg Oncol*, 2015; 13: 48

Vogel, T., Driemel, C., Hauser, A., Hansmann, A., Lange, S., Jonas, M., Moslein, G. Vergleich verschiedener Stuhltests zur Detektion von Neoplasien des Kolon. *Dtsch Med Wochenschr*, 2005; 130 (14): 872-877

Zaccaro, C., Saracino, I.M., Fiorini, G., Figura, N., Holton, J., Castelli, V., Pesci, V., Gatta, L., Vaira, D. Power of screening tests for colorectal cancer enhanced by high levels of M2-PK in addition to FOBT. *Intern Emerg Med*, 2017; 12 (3): 333-339

#### E3 M2-PK-Testung im Serum statt im Stuhl

Hardt, P.D., Ngoumou, B.K., Rupp, J., Schnell-Kretschmer, H., Kloer, H.U. Tumor M2-pyruvate kinase: a promising tumor marker in the diagnosis of gastro-intestinal cancer. *Anticancer Res*, 2000; 20 (6D): 4965-4968

Schneider, J., Schulze, G. Comparison of tumor M2-pyruvate kinase (tumor M2-PK), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigens CA 19-9 and CA 72-4 in the diagnosis of gastrointestinal cancer. *Anticancer Res*, 2003; 23 (6D): 5089-5093

Zhang, B., Chen, J.Y., Chen, D.D., Wang, G.B., Shen, P. Tumor type M2 pyruvate kinase expression in gastric cancer, colorectal cancer and controls. *World J Gastroenterol*, 2004; 10 (11): 1643-1646

#### E5 keine Studie, kein systematischer Review

Ayling, R.M. New faecal tests in gastroenterology. *Ann Clin Biochem*, 2012; 49 (Pt 1): 44-54

Benton, S.C. Faecal occult blood testing for colorectal cancer screening: the past or the future. *Curr Gastroenterol Rep*, 2015; 17 (2): 7

Ewald, N., Toepler, M., Akinci, A., Kloer, H.U., Bretzel, R.G., Hardt, P.D. Pyruvatkinase M2 (Tumor M2-PK) im Stuhl als Screeningparameter für kolorektale Neoplasien - Eine Übersicht über bisher publizierte Daten. *TumorDiagn u Ther*, 2006; 27: 32-36

- Fung, K.Y., Nice, E., Priebe, I., Belobrajdic, D., Phatak, A., Purins, L., Tabor, B., Pompeia, C., Lockett, T., Adams, T.E., Burgess, A., Cosgrove, L. Colorectal cancer biomarkers: to be or not to be? Cautionary tales from a road well travelled. *World J Gastroenterol*, 2014; 20 (4): 888-898
- Halloran, S.P., Launoy, G., Zappa, M. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Faecal occult blood testing. *Endoscopy*, 2012; 44 (Suppl 3): SE65-SE87
- Hardt, P.D., Ewald, N. Tumor M2 pyruvate kinase: a tumor marker and its clinical application in gastrointestinal malignancy. *Expert Rev Mol Diagn*, 2008; 8 (5): 579-585
- Imperiale, T.F. Noninvasive screening tests for colorectal cancer. *Dig Dis*, 2012; 30 (Suppl 2): 16-26
- Institut Für Qualität Und Wirtschaftlichkeit Im Gesundheitswesen. Einladungsschreiben und Entscheidungshilfen zum Darmkrebs-Screening. Abschlussbericht 1.0, Nr. 451, 2016
- Kloer, H.U., Hardt, P.D., Schlierbach, P., Toepler, M. The tumor metabolic marker Tumor M2-PK in stool: a new biomarker for colorectal cancer. ASCO 41st Annual Meeting, May, 13-17, Orlando/Florida, 2005
- Klör, H.U. Sind Kolonkarzinome jetzt früher aufzuspüren? *MMW Fortschr Med*, 2004; 146 (35-36): 13
- Loitsch, S.M., Shastri, Y., Stein, J. Stool test for colorectal cancer screening--it's time to move! *Clin Lab*, 2008; 54 (11-12): 473-484
- Mujoomdar, M., Cimon, K., Spry, C. Fecal immunochemical tests for colorectal cancer screening: a systematic review of accuracy and compliance. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Technology Overviews, September 2010, 1(3); letzter Zugriff: 09.08.2017, [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/M0010\\_FIT\\_for\\_colorectal\\_cancer\\_L3\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/M0010_FIT_for_colorectal_cancer_L3_e.pdf). 2009
- Orellana, C. New test of colorectal cancer. *Lancet Oncol*, 2004; 5 (10): 585
- Pox, C. Colon cancer screening: which non-invasive filter tests? *Dig Dis*, 2011; 29 Suppl 1 56-59
- Pox, C.P. Controversies in colorectal cancer screening. *Digestion*, 2014; 89 (4): 274-281
- Pox, C.P. Darmkrebsfrüherkennung. *Onkologe*, 2016; 22 (8): 529-536
- Pox, C.P. Screening des kolorektalen Karzinoms. *Coloproctology*, 2016; 38 (2): 141-152
- Sailer, M. Diagnostik und Screening. *Wissenschaft heute - Standard morgen, Koloproktologie UPDATE 2013*. *Coloproctology*, 2014; 36 (1): 34-49
- Shastri, Y.M., Stein, J.M. Faecal tumor M2 pyruvate kinase is not a specific biomarker for colorectal cancer screening. *World J Gastroenterol*, 2007; 13 (19): 2768-2769
- Shastri, Y.M., Stein, J.M. New faecal tests for colorectal cancer screening: is tumour pyruvate kinase M2 one of the options? *Br J Cancer*, 2007; 97 (11): 1595-1597
- Shastri, Y.M., Stein, J.M. Faecal tumour pyruvate kinase M2: not a good marker for the detection of colorectal adenomas. *Br J Cancer*, 2008; 99 (8): 1366-1367
- Sieg, A. Stellenwert von Stuhlbluttests für die Prävention und Früherkennung kolorektaler Neoplasien. *Prävention und Rehabilitation*, 2005; 17 (1): 16-25
- Sillars-Hardebol, A.H., Carvalho, B., Van Engeland, M., Fijneman, R.J., Meijer, G.A. The adenoma hunt in colorectal cancer screening: defining the target. *J Pathol*, 2012; 226 (1): 1-6
- Stein, J., Loitsch, S.M., Shastri, Y. Nicht-invasive Diagnostik kolorektaler Tumore - Hat der Guaiac-Test ausgedient? *J Lab Med*, 2008; 32 (3): 158-167
- Tanaka, M., Tanaka, T., Ishigamori, R. Biomarkers for colorectal cancer. *Int J Mol Sci*, 2010; 11 (9): 3209-3225

Vogt, W. Kolonkarzinom - Prävention 2008. Praxis (Bern 1994), 2008; 97 (20): 1077-1083

Vollmer, H. Darmkrebs-Vorsorge. Stuhltest auf Tumor-M2-Pyruvatkinase. Med Monatsschr Pharm, 2007; 30 (9): 351-352

Wetzler, C. Neuer Test zur Früherkennung. Pharmazeutische Zeitung, 2003; 148 (30): 41

Wille, A., Roigas, J. Tumor-M2-Pyruvatkinase. Einsatz als universeller Tumormarker? chir praxis, 2006; 66 (2): 345-350

#### E6 unpassendes Studiendesign

Caviglia, G.P., Cabianca, L., Fagoonee, S., Gili, F.M. Colorectal cancer detection in an asymptomatic population: fecal immunochemical test for hemoglobin vs. fecal M2-type pyruvate kinase. Biochem Med (Zagreb), 2016; 26 (1): 114-120<sup>10</sup>

Leen, R., Seng-Lee, C., Holleran, G., O'morain, C., Mcnamara, D. Comparison of faecal M2-PK and FIT in a population-based bowel cancer screening cohort. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2014; 26 (5): 514-518

#### E7 systematischer Review mit abweichenden Einschlusskriterien

Huang, J.X., Zhou, Y., Wang, C.H., Yuan, W.W., Zhang, Z.D., Zhang, X.F. Tumor M2-pyruvate kinase in stool as a biomarker for diagnosis of colorectal cancer: A meta-analysis. J Cancer Res Ther, 2014; 10 Suppl: C225-228

Huddy, J.R., Ni, M.Z., Markar, S.R., Hanna, G.B. Point-of-care testing in the diagnosis of gastrointestinal cancers: current technology and future directions. World J Gastroenterol, 2015; 21 (14): 4111-4120

Siddiqui, I., Majid, H., Abid, S. Update on clinical and research application of fecal biomarkers for gastrointestinal diseases. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2017; 8 (1): 39-46

#### E9 Doppelpublikation

Ewald, N., Toepler, M., Akinci, A., Kloer, H.U., Bretzel, R.G., Hardt, P.D. Pyruvatkinase M2 (Tumor M2-PK) im Stuhl als Screeningparameter für kolorektale Neoplasien. Eine Übersicht über bisher publizierte Daten. Z Gastroenterol, 2005; 43 (12): 1313-1317

---

<sup>10</sup> Die Studie Caviglia 2016 untersucht den Stuhltest M2-PK in einer Screeningpopulation, jedoch erfolgte der Ausschluss dieser Studie. Die Studie erfüllt ein wichtiges Einschlusskriterium nicht, da das Referenzverfahren Koloskopie nicht bei allen Patienten, sondern nur bei den Testpositiven eingesetzt wurde. Des Weiteren wurden zwar in dieser Studie beide Tests - iFOBT und M2-PK-Stuhltest - analysiert, jedoch erfüllt der iFOBT bei dem verwendeten Cut-off von 100 ng/ml offenbar nicht die Anforderungen der Krebsfrüherkennungsrichtlinie hinsichtlich Sensitivität und Spezifität und entspricht somit nicht den geltenden Einschlusskriterien des vorliegenden Berichtes. Gemäß Korrespondenz mit dem iFOBT-Hersteller Mast Diagnostica GmbH im Dezember 2017 erfüllt der in der Studie verwendete iFOBT (OC-Sensor®) die Kriterien der Krebsfrüherkennungsrichtlinie hinsichtlich Spezifität und Sensitivität bei Anwendung eines Cut-offs von 50 ng/ml. In der Studie Caviglia 2016 wurde der Test jedoch mit einem Cut-off von 100 ng/ml durchgeführt.

## Anhang 2: Recherchestrategien

### Recherche in Medline und Embase über OVID

Datum	07.08.17
Datenbank(en)	http://ovidsp.ovid.com
Anzahl potentiell relevanter Treffer	423

### Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	exp pyruvate kinase/	10962
2	pyruvate kinase.tw.	10458
3	ScheBo.mp.	110
4	(m2-pk or m2 pk or m2pk or pkm2 or (m2 adj2 pk)).mp.	2337
5	1 or 2 or 3 or 4	14751
6	exp Colorectal Neoplasms/	196326
7	exp Colonic Neoplasms/	295205
8	exp Rectal Neoplasms/	222777
9	((colorectal* or CRC or colon* or bowel* or rectal or rectum or sigmoid or anal or anus) and (cancer or neoplasm* or tumor* or tumour or carcinom* or sarcom* or adenocarcinom* or adeno?carcinom* or adenom* or lesion*)).mp.	817632
10	feces/	110648
11	feces.tw.	42335
12	(faecal or fecal or faeces or stool).mp.	211704
13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	1070953
14	((colorectal* or CRC or colon or colonic or bowel* or intestine or large intestine or rectal or rectum or sigmoid or anal or anus) and (cancer or neoplasm* or malign* or tumor* or tumour or carcinom* or sarcom* or adenocarcinom* or adeno?carcinom* or adenom* or lesion*)).m_titl.	264491
15	exp colorectal tumor/	196326
16	exp colorectal cancer/	291491
17	exp colorectal carcinoma/	198054
18	exp colorectal adenoma/	5106
19	exp colon tumor/	225152
20	exp colon cancer/	262465
21	exp colon carcinoma/	20199
22	exp colon adenoma/	4111
23	exp colon adenocarcinoma/	8430
24	exp rectum tumor/	179312
25	exp rectum cancer/	199730
26	exp rectum carcinoma/	7778
27	exp rectum adenoma/	1965
28	(faecal or fecal or feces or faeces or stool).mp.	293615
29	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	744986
30	5 and 13	684
31	5 and 29	552
32	exp animals/ not exp humans/	7011343
33	30 not 32	640
34	31 not 32	527

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
35	limit 33 to (english or german)	609
36	limit 34 to (english or german)	506
37	remove duplicates from 35	423
38	remove duplicates from 36	350
39	37 or 38	432

**Update Recherche in PubMed**

Datum	28.03.18
Datenbank(en)	NLM PubMed ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi</a> )
Anzahl potentiell relevanter Treffer	17

## Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	pyruvate kinase[mesh]	6334
2	pyruvate kinase[tiab]	6858
3	ScheBo[tw]	30
4	m2-pk[tw] OR m2 pk[tw] OR m2pk[tw] OR pkm2[tw]	941
5	((#1) OR #2) OR #3) OR #4	9175
6	colorectal neoplasms[mesh]	179018
7	colonic neoplasms[mesh]	69611
8	rectal neoplasms[mesh]	43345
9	(colorectal*[tw] OR CRC[tw] OR colon*[tw] OR bowel*[tw] OR rectal[tw] OR rectum[tw] OR sigmoid[tw] OR anal[tw] OR anus[tw]) AND (cancer[tw] OR neoplasm*[tw] OR tumor*[tw] OR tumour*[tw] OR carcinom*[tw] OR sarcom*[tw] OR adenocarcinom*[tw] OR adeno*carcinom*[tw] OR adenom*[tw] OR lesion*[tw])	354456
10	feces[mesh:noexp]	82840
11	feces[tiab]	26284
12	fecal[tw] OR faecal[tw] OR faeces[tw] OR stool[tw]	110135
13	(((((#6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12	500897
14	(colorectal*[ti] OR CRC[ti] OR colon[ti] OR colonic[ti] OR bowel*[ti] OR intestine[ti] OR larger intestine[ti] OR rectal[ti] OR rectum[ti] OR sigmoid[ti] OR	128873

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
	anal[ti] OR anus[ti]) AND (cancer[ti] OR neoplasm*[ti] OR malign*[ti] OR tumor*[ti] OR tumour*[ti] OR carcinom*[ti] OR sarcom*[ti] OR adenocarcinom*[ti] OR adeno*carcinom*[ti] OR adenom*[ti] OR lesion*[ti])	
15	colorectal tumor[mesh]	179018
16	colorectal cancer[mesh]	179018
17	colorectal carcinoma[mesh]	179018
18	colorectal adenoma[mesh]	9842
19	colon tumor[mesh]	69611
20	colon cancer[mesh]	69611
21	colon carcinoma[mesh]	20840
22	colon adenoma[mesh]	6489
23	colon adenocarcinoma[mesh]	15574
24	rectum tumor[mesh]	43345
25	rectum cancer[mesh]	43345
26	rectum carcinoma[mesh]	7835
27	rectum adenoma[mesh]	2422
28	faecal[tw] OR fecal[tw] OR feces[tw] OR faeces[tw] OR stool[tw]	156105
29	((((((((#14) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20) OR #21) OR #22) OR #23) OR #24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #28	355795
30	(#5) AND #13	235
31	(#5) AND #29	192
32	animals[mesh] NOT humans[mesh]	4438138
33	(#30) NOT #32	218
34	(#31) NOT #32	184
35	((#33) AND (("english"[Language] OR "german"[Language]))) AND ("2017/07"[Date - Publication] : "2018"[Date - Publication])	20



Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
36	((#34) AND (("english"[Language] OR "german"[Language]))) AND ("2017/07"[Date - Publication] : "2018"[Date - Publication])	15
37	(#35) OR #36	20

#### Update Recherche in Embase über OVID

Datum	28.03.18
Datenbank(en)	<a href="http://ovidsp.ovid.com/">http://ovidsp.ovid.com/</a>
Anzahl potentiell relevanter Treffer	18

#### Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	exp pyruvate kinase/	4846
2	pyruvate kinase.tw.	3944
3	ScheBo.mp.	81
4	(m2-pk or m2 pk or m2pk or pkm2 or (m2 adj2 pk)).mp.	1451
5	1 or 2 or 3 or 4	5908
6	exp Colorectal Neoplasms/	22556
7	exp Colonic Neoplasms/	234502
8	exp Rectal Neoplasms/	188393
9	((colorectal* or CRC or colon* or bowel* or rectal or rectum or sigmoid or anal or anus) and (cancer or neoplasm* or tumor* or tumour or carcinom* or sarcom* or adenocarcinom* or adeno?carcinom* or adenom* or lesion*)).mp.	486477
10	feces/	30825
11	feces.tw.	19235
12	(faecal or fecal or faeces or stool).mp.	108406
13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	600393
14	((colorectal* or CRC or colon or colonic or bowel* or intestine or large intestine or rectal or rectum or sigmoid or anal or anus) and (cancer or neoplasm* or malign* or tumor* or tumour or carcinom* or sarcom* or adenocarcinom* or adeno?carcinom* or adenom* or lesion*)).ti.	143760
15	exp colorectal tumor/	22556
16	exp colorectal cancer/	137764
17	exp colorectal carcinoma/	19336
18	exp colorectal adenoma/	5285
19	exp colon tumor/	234502
20	exp colon cancer/	201147
21	exp colon carcinoma/	20722
22	exp colon adenoma/	4225
23	exp colon adenocarcinoma/	8706
24	exp rectum tumor/	188393
25	exp rectum cancer/	24878

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
26	exp rectum carcinoma/	8104
27	exp rectum adenoma/	2141
28	(faecal or fecal or feces or faeces or stool).mp.	146235
29	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	414638
30	5 and 13	455
31	5 and 29	369
32	exp animals/ not exp humans/	2603641
33	30 not 32	427
34	31 not 32	351
35	limit 33 to ((english or german) and yr="2017 - 2018")	46
36	limit 34 to ((english or german) and yr="2017 - 2018")	32
37	35 or 36	47

### Recherche in Cochrane

Datum	07.08.17
Datenbank(en)	CCTR, CDSR ( <a href="http://www.cochranelibrary.com/">http://www.cochranelibrary.com/</a> )
Anzahl potentiell relevanter Treffer	32

### Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
#1	MeSH descriptor: [Pyruvate Kinase] explode all trees	11
#2	pyruvate kinase:ti,ab	57
#3	ScheBo	0
#4	(m2-pk or m2 pk or m2pk or pkm2 or (m2 near/2 pk))	309
#5	{or #1-#4}	359
#6	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees	6428
#7	MeSH descriptor: [Colonic Neoplasms] explode all trees	1365
#8	MeSH descriptor: [Rectal Neoplasms] explode all trees	1424
#9	(colorectal* or CRC or colon* or bowel* or rectal or rectum or sigmoid or anal or anus) and (cancer or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinom* or sarcom* or adenocarcinom* or adeno?carcinom* or adenom* or lesion*)	22187
#10	MeSH descriptor: [Feces] this term only	2449
#11	feces:ti,ab	776
#12	faecal or fecal or faeces or stool	8867
#13	{or #6-#12}	30436
#14	#5 and #13 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials	39

### Update Recherche in Cochrane

Datum	28.03.18
Datenbank(en)	CCTR, CDSR ( <a href="http://www.cochranelibrary.com/">http://www.cochranelibrary.com/</a> ) Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 3 of 12, March 2018 Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 2 of 12, February 2018
Anzahl potentiell relevanter Treffer	4

## Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	MeSH descriptor: [Pyruvate Kinase] explode all trees	11
2	pyruvate kinase:ti,ab	62
3	ScheBo	0
4	(m2-pk or m2 pk or pkm2 or (me near/2 pk))	343
5	{or #1-#4}	397
6	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees	6659
7	MeSH descriptor: [Colonic Neoplasms] explode all trees	1397
8	MeSH descriptor: [Rectal Neoplasms] explode all trees	1460
9	(colorectal* or CRC or colon* or bowel* or rectal or rectum or sigmoid or anal or anus) and (cancer or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or sarcom* or adenocarcinom* or adeno?carcinom* or adenom* or lesion*)	23856
10	MeSH descriptor: [Feces] this term only	2539
11	feces:ti,ab	807
12	faecal or fecal or faeces or stool	9588
13	{or #6-#12}	32722
14	#5 and #13 Publication Year from 2017 to 2018	5

## Recherche in NHS CRD-HTA-Datenbank

Datum	07.08.17
Datenbank(en)	HTA ( <a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd/">http://www.york.ac.uk/inst/crd/</a> )
Anzahl potentiell relevanter Treffer	186

## Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	MeSH DESCRIPTOR Pyruvate Kinase EXPLODE ALL TREES	4
2	(pyruvate kinase)	5
3	(ScheBo)	0
4	(m2-pk or m2 pk or m2pk or pkm2 or (m2 adj2 pk))	0
5	#1 OR #2 IN HTA	0
6	MeSH DESCRIPTOR Colorectal Neoplasms EXPLODE ALL TREES	1434
7	MeSH DESCRIPTOR Colonic Neoplasms EXPLODE ALL TREES	149
8	MeSH DESCRIPTOR Rectal Neoplasms EXPLODE ALL TREES	230

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
9	((colorectal* or CRC or colon* or bowel* or rectal or rectum or sigmoid or anal or anus) and (cancer or neoplasm* or tumor* or tumour or carcinom* or sarcom* or adenocarcinom* or adeno?carcinom* or adenom* or lesion*))	2351
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	2356
11	MeSH DESCRIPTOR Mass Screening EXPLODE ALL TREES	2344
12	MeSH DESCRIPTOR Population Surveillance EXPLODE ALL TREES	164
13	(screen* or test* or (population* adj2 surveillance) or (early adj3 detect*) or (early adj3 prevent*))	21580
14	#11 OR #12 OR #13	21602
15	#10 AND #14	1061
16	(#15) IN HTA	188

#### Update Recherche in NHS CRD-HTA-Datenbank

Datum	28.03.18
Datenbank(en)	HTA ( <a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd/">http://www.york.ac.uk/inst/crd/</a> )
Anzahl potentiell relevanter Treffer	5

#### Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	MeSH DESCRIPTOR Pyruvate Kinase EXPLODE ALL TREES	4
2	(ScheBo)	0
3	((m2-pk or m2 pk or m2pk or pkm2 or (m2 adj2 pk)))	0
4	(pyruvate kinase)	5
5	#1 OR #4	5
6	(#5) IN HTA	0
7	MeSH DESCRIPTOR Colorectal Neoplasms EXPLODE ALL TREES	1437
8	MeSH DESCRIPTOR Colonic Neoplasms EXPLODE ALL TREES	149
9	MeSH DESCRIPTOR Rectal Neoplasms EXPLODE ALL TREES	230

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
10	((colorectal* or CRC or colon* or bowel* or rectal or rectum or sigmoid or anal or anus) and (cancer or neoplasm* or tumor* or tumour or carcinom* or sarcom* or adenocarcinom* or adeno?carcinom* or adenom* or lesion*))	2358
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	2363
12	MeSH DESCRIPTOR Mass Screening EXPLODE ALL TREES	2346
13	MeSH DESCRIPTOR Population Surveillance EXPLODE ALL TREES	164
14	((screen* or test* or (population* adj2 surveillance) or (early adj3 detect*) or (early adj3 prevent*)))	21613
15	#12 OR #13 OR #14	21635
16	#11 AND #15	1066
17	(#16) IN HTA FROM 2017 TO 2018	8