



CRC Screening mit M2-PK Stuhltest

Im Vergleich zu gFOBT und FIT

August 2015

Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung, EBM/ HTA
1031 Wien, Kundmanngasse 21
Kontakt: Tel. 01/ 71132-0
ewg@hvb.sozvers.at

Inhalt

Inhalt	1
Abkürzungsverzeichnis	2
Summary	3
1 Fragestellung	4
2 Kurzbericht	5
3 Einleitung / Hintergrund / Grundlagen	7
4 Methodik	11
5 Ergebnisse	13
5.1 Studiencharakteristika.....	13
5.2 Qualität der Studien	18
5.3 Testgenauigkeit	20
6 Evidenz	23
6.1 Welchen Einfluss hat die Verwendung von M2-PK als Screening-Instrument für CRC auf das Entdecken und Fortschreiten von Adenomen und CRC?	23
6.2 Werden durch das Screening-Instrument M2-PK auch andere Gesundheitszustände mit potenziellem Einfluss auf nachfolgende Behandlungsentscheidungen erkannt?	24
6.3 Wie ist die Testgenauigkeit von M2-PK gegenüber anderen Screeningverfahren?	24
6.4 Was ist der optimale Schwellenwert für ein CRC-Screening mit Hilfe von M2- PK?.....	26
6.5 Welche Informationen liegen zu Intra- und Interobserver-Variabilität bei der Interpretation von FIT-Screening-Ergebnissen vor?	26
6.6 Wie variiert die Testgenauigkeit in verschiedenen Settings?	27
6.7 Kosten	27
7 Diskussion	28
8 Schlussfolgerung	30
9 Anhang	31
Literaturverzeichnis	35

Abkürzungsverzeichnis

CI	Konfidenzintervall
CRC	Colorectal Cancer
FIT	Fecal immunochemical Test
gFOBT	Guaiac basierter Faecal Occult Blood Test
M2-PK	M2-pyruvate kinase isoenzyme
NPV	Negative predictive value
PPV	Positive predictive value
VU neu	Vorsorgeuntersuchung Neu
iM2-PK	Immuno-chromatographic fecal tumor M2-PK test

Summary

Background

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers worldwide and has a good prognosis regarding early detection which makes it a good candidate for screening programmes. Currently several different stool tests for CRC are available such as faecal occult blood tests (gFOBT, FIT) and the new M2-PK test. In Austria, the decision to use a specific screening test is up to the investigating physician of the screening examination.

Objectives

The aim of this study is to evaluate the usefulness of the M2-PK (fecal M2-pyruvate kinase isoenzyme) stool test as an instrument for the screening of colorectal cancer and to compare the tests (gFOBT and FIT) which are currently in use.

Methods

Rapid assessment based on the CRC Screening-HTA from EUnetHTA and according to the national adaptation of this EUnetHTA report from Austria.

Systematic literature search in Pubmed and Cochrane Library using the EUnetHTA search strategy (with exception of EMBASE search which is fee-based) for studies about M2-PK stool test.

Study selection process by two independent authors, data extraction by one author and checked against by the other author.

Results

Eleven studies were included; three of them are systematic reviews with detailed description of the methods, three primary studies and five narrative reviews.

An overview of the ranges (table 4) of the various tests shows a sensitivity of CRC detection for M2-PK of 68,8-93%, for gFOBT 13-63%, and for FIT 47,5-100%. Specificity ranges for M2-PK between 65-100%, for gFOBT 88-98%, and for FIT 83,3-89%.

Only three of the included studies focus explicitly on measurements of **not-selected screening populations** (Li 2012, Kim 2014, Leen 2014).

From the included studies, none examined the impact of the tests regarding mortality, and only one study (Kim 2014) describes different cancer stages.

Conclusions

Regarding the appropriateness of the M2-PK test as a screening tool for reducing CRC mortality with the help of early detection in an asymptomatic population, reliable recommendations cannot be derived from the included studies.

The wide variabilities and the information given about test accuracy, and the partially selected population within these included studies about test accuracy somehow even determine these uncertainties.

1 Fragestellung

Ist der M2-PK (fecal M2-pyruvate kinase isoenzyme) Stuhltest als Test für ein bevölkerungsweites Screening auf Kolorektalkarzinom geeignet?

Wie gut ist der M2-PK Stuhltest im Vergleich zu den derzeit im Einsatz befindlichen Tests gFOBT (Guaiac basierter Faecal Occult Blood Test) und FIT (Fecal immunochemical Test)?

PICO Fragestellung

Personen: Erwachsene Personen (Screening-Population)

Intervention: M2-PK Stuhltest

Kontrolle: gFOBT, FIT; Referenzwert Koloskopie und/oder Histologie

Outcome: Sensitivität, Spezifität in der Screeningbevölkerung

2 Kurzbericht

Hintergrund

Das Kolorektalkarzinom ist einer der am häufigsten auftretenden Krebsarten weltweit und bietet aufgrund seiner guten Prognose bei Früherkennung gute Voraussetzungen für die Aufnahme in ein Screening Programm. Die derzeit verfügbaren Stuhltests auf Kolorektalkarzinom sind der Test auf okkultes Blut im Stuhl (gFOBT, FIT) sowie neuerdings der M2-PK Test. Derzeit obliegt die Entscheidung, welcher Screening Test im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung Neu in Österreich angeboten wird dem Vorsorgearzt.

Ziel

Ziel dieser Studie ist die Eignung des M2-PK (fecal M2-pyruvate kinase isoenzyme) Stuhltests als Instrument für ein bevölkerungsweites Screening auf Kolorektalkarzinom zu untersuchen und mit derzeit im Einsatz befindlichen Tests (gFOBT und FIT) zu vergleichen.

Methodik

Kurzassessment in Anlehnung an den CRC Screening-HTA der EUnetHTA und die daraus erfolgte nationale Adaptierung für Österreich.

Systematische Literatursuche in Pubmed und Cochrane Library unter Nachstellung der EUnetHTA Suche (mit Ausnahme der kostenpflichtigen Suche in EMBASE) nach Studien zu M2-PK Stuhltest.

Auswahl der Studien durch beide Berichtautorinnen unabhängig, Datenextraktion durch eine Autorin, gegengecheckt durch die andere.

Ergebnisse

Es wurden elf Studien inkludiert, davon sind drei systematische Übersichtsarbeiten mit genauer Methodenangabe, drei Primärstudien und fünf narrative Übersichtsarbeiten.

Die Zusammenfassung der Bandbreiten (Tabelle 4) für die verschiedenen Tests beträgt für die Sensitivität für die Entdeckung von CRC bei M2-PK 68,8-93%, für den gFOBT Test 13-63%, und für den FIT 47,5-100%. Die Spezifitätsbreiten betragen zusammengefasst für M2-PK 65-100%, für gFOBT 88-98%, und für FIT 83,3-89%.

Nur drei der inkludierten Studien beziehen ihre Messung explizit auf **nicht-selektierte Screening-Populationen** (Li 2012, Kim 2014, Leen 2014).

Keine der inkludierten Studien untersucht die Auswirkungen der Test auf Mortalität, und nur eine (Kim 2014) berichtet verschiedene Tumorstadien.

Schlussfolgerung

Zur Eignung des M2-PK als Screeningtest mit dem Nutzen der Reduktion der CRC Mortalität durch entsprechende Früherkennung in einer asymptomatischen Gesamtbevölkerung kann aus den inkludierten Studien keine sichere Empfehlung abgeleitet werden.

Vor allem die breiten Variabilitäten bei den Angaben zur Testgenauigkeit, sowie die teilweise selektierte Population in den zugrundeliegenden Studien zur Testgenauigkeitserhebung bedingen diese Unsicherheiten.

Verfasserinnen:

Mag. Ingrid Wilbacher, PHD

Mag. Sonja Scheffel

Peer-Review

Dr. Gottfried Endel

Dr. Irmgard Schiller-Frühwirth, MPH

3 Einleitung / Hintergrund / Grundlagen

Das Kolorektalkarzinom ist einer der am häufigsten auftretenden Krebsarten weltweit. Im Jahr 2012 wurden 1,36 Millionen Fälle neu diagnostiziert und etwa 700.000 Patienten starben weltweit daran.¹ Das Kolorektalkarzinom bietet aufgrund seiner guten Prognose bei Früherkennung, sowie seinem üblicherweise langsamen Wachstum gute Voraussetzungen für die Aufnahme in ein Screening Programm. Weiters sind Vorstufen, so genannte Adenome, oder kleinere Tumore bei einer Koloskopie oftmals leicht zu entfernen. (Pox 2014)²

Screening bedeutet die unselektive Reihenuntersuchung von asymptomatischen Personen in einer Bevölkerung. (WHO)³:

Screening refers to the use of simple tests across a healthy population in order to identify individuals who have disease, but do not yet have symptoms. Examples include breast cancer screening using mammography and cervical cancer screening using cytology screening methods, including Pap smears.

Screening programmes should be undertaken only when their effectiveness has been demonstrated, when resources (personnel, equipment, etc.) are sufficient to cover nearly all of the target group, when facilities exist for confirming diagnoses and for treatment and follow-up of those with abnormal results, and when prevalence of the disease is high enough to justify the effort and costs of screening.

Epidemiologische Daten zeigen, dass ein Screening Programm die Bevölkerung ab 50 einschließen sollte. Ein Screening ist am meisten zielführend, wenn es im Rahmen eines organisierten Programmes erfolgt.²

Methoden, die in erster Linie Karzinome entdecken sollen sind der Test auf okkultes Blut im Stuhl (gFOBT, FIT), sowie der M2-Pyrovate Kinase (M2-PK) Test. Methoden, die Karzinome und Polypen (Vorstufen, Adenome) entdecken, sind Koloskopie, Sigmoidoskopie, CT Kolonographie und Kolonkapselendoskopie.²

Die einzigen beiden Tests, für die in randomisierten kontrollierten Studien getestet wurden, ob die Mortalität aufgrund von Kolonkarzinom in einer Bevölkerung durch Screening im Vergleich zu keinem Screening sinkt, sind der gFOBT und die Sigmoidoskopie. Mehrere Studien legen jedoch nahe, dass der immunchemische Test auf okkultes Blut im Stuhl (FIT) Vorteile gegenüber dem gFOBT hat, und zwar aufgrund höherer Erkennungsgenauigkeit für Karzinome und größere Adenome und aufgrund besserer Compliance, weil direkt vor dem Test keine Diät eingehalten werden muss. Weiters besteht indirekte Evidenz für die Wirksamkeit von Koloskopie als Screeningtest. Die Rolle der CT-Kolonographie ist kontroversiell, nicht zuletzt wegen der Strahlenbelastung.²

In der Vorsorgeuntersuchung Neu (kurz VU neu), die in Österreich ab einem Alter von 18 Jahren in Anspruch genommen werden kann, ist ein Screening auf Kolorektalkarzinom mittels Koloskopie beginnend im Alter von 50 Jahren und bei negativem Befund alle zehn Jahre vorgesehen. In Absprache mit dem Patienten/ der Patientin kann vor der Koloskopie ein Test auf okkultes Blut im Stuhl durchgeführt werden. Welcher Test angeboten wird, obliegt dem Vorsorgearzt/ der Vorsorgeärztin. Die VU neu ist kein organisiertes, sondern ein opportunistisches Screening, das heißt, es wird nicht

eingeladen, sondern die teilnehmenden Personen wenden sich aktiv an ihren Arzt/ ihre Ärztin mit dem Wunsch auf Durchführung einer VU, oder der Arzt/ die Ärztin empfiehlt eine solche aktiv. Die VU enthält auch andere Vorsorgeaspekte als das Kolorektalkarzinomscreening, wie das Screening auf Herz-Kreislauf-Risiko, Diabetes und andere Gesundheitsrisiken. Der genaue Inhalt ist auf der Homepage der Sozialversicherung nachzulesen.⁴

Die derzeit verfügbaren Stuhltests auf Kolorektalkarzinom sind der gFOBT, der FIT und neu der M2-PK Test.

gFOBT

Der gFOBT ist ein guajak-basierter Test auf okkultes Blut im Stuhl. Er besteht aus zwei oder drei Testfeldern mit Guajak-Harz. Im Falle, dass Blut im Stuhl vorhanden ist, verfärbt sich das Hämoglobin mit seiner Pseudoperoxidase-Aktivität am Teststreifen bläulich. Ein Teststreifen, welcher mit Guajak-Harz imprägniert ist muss in die Stuhlprobe getaucht werden. Anschließend wird Wasserstoffperoxid (als Lösungsmittel) hinzugegeben. Im Falle, dass es zu einer Peroxidase kommt, wird das Guajak oxidiert und verfärbt sich blau. Standardmäßig werden drei aufeinanderfolgende Stühle mittels drei verschiedener Teststreifen für Screening-Zwecke untersucht. Ein Testergebnis ist positiv, wenn sich ein oder mehrere der sechs Testfelder blau verfärben. (Pox 2014)²

Als Limitation des gFOBT gilt, dass Peroxidase-Aktivitäten nicht nur von menschlichem Blut, sondern auch von tierischem Blut (z.B. von Fleisch in Lebensmitteln) angezeigt werden. Dadurch kann es zu einer hohen Rate an falsch positiven Testergebnissen kommen oder zu einer mangelnden Compliance der Patienten im Falle einer Diätvorschrift einige Tage vor Testdurchführung. (Loitsch 2008)⁵

FIT

Der FIT (oder auch iFOBT genannt) ist ein immunochromatographischer Test für die rasche Detektion von menschlichem Blut im Stuhl. Der Stick der Testpackung wird an drei bis vier verschiedenen Stellen in den Stuhl getaucht und danach sofort in die beigefügte Pufferlösung eingebracht und geschüttelt. Danach werden zwei bis drei Tropfen dieser extrahierten Stuhlproben-Lösung in das Messobjekt gegeben. Der flüssige Auszug fließt von der Öffnung des Messobjekts und konjugiert mit standardisierten Hämoglobinantikörpern in eine Bindung. Diese migriert auf die Testmembran, die sekundäre Antikörper an den standardisierten Hämoglobin-Antikörper-Komplex binden und ein violettes Band binnen 3-10 Minuten generieren. (Kim 2014)⁶

M2-PK

M2-Pyruvatekinase (M2-PK) ist ein Isoenzym der Pyruvatkinase, die ein Schlüsselenzym bei der Glycolyse ist, wo es die Umwandlung von Phosphoenolpyruvat in Pyruvat katalysiert. Dieses Isoenzym hat üblicherweise eine hochaktive tetramerische Form. In Tumorgewebe wird es Onkoproteinen ausgesetzt und in eine weniger aktive dimerische für den Tumormetabolismus notwendige Form umgewandelt. M2-PK ist nicht spezifisch für eine bestimmte Art von Tumor und wird in verschiedenen Karzinomen gefunden (Nieren-, Ösophagus-, Magen-, Pankreas-, Lungen- Eierstock- und Brustkrebs). Es wird im Blut bei verschiedenen Karzinomen gefunden und daher als Test zur Erkennung eines wiederkehrenden Karzinoms nach der Behandlung eingesetzt. Beim Kolorektalkarzinom wird das Tumor M2-PK auch in das Darmlumen ausgeschieden und ist daher im Stuhl

detektierbar, was die Basis für eine Verwendung als Stuhltest bietet. Der Einsatz von M2-PK als Stuhltest wurde erstmals von Hardt et al. in 2003 berichtet, seither wurden einige Validierungsstudien durchgeführt, vorwiegend an westlichen Patienten, mit guter Sensitivität und Spezifität. Inzwischen gibt es auch einen neueren M2-PK Stuhltest, den schnellen praxistauglichen qualitativen M2-PK Quick Test für den klinischen Einsatz. (Sithambaram 2015)⁷

Der Metabolismus von Tumorzellen ist dahingehend verändert, dass ein erhöhter Glycolysemetabolismus mit der Diversion von glycolytischen Produkten als Energielieferant zu synthetischen Prozessen entsteht. Pyruvatkinase ist ein wichtiges Regulationsenzym in diesem Prozess. Verschiedene Isoformen von PK sind in Geweben als Tetramere existent. In Tumorzellen ist M2-PK als ein Marker vorhanden. Es kann im Blut und im Stuhl gemessen werden. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Tumor M2-PK eine generelle Sensitivität zwischen 68,8% und 91% und eine Spezifität zwischen 71% und 100% für CRC haben. Es gibt eine Korrelation zwischen der M2-PK Konzentration und dem Tumorstadium, und eine erfolgreiche chirurgische Behandlung wird mit der Reduktion der Tumor M2-PK assoziiert. Daher wird M2-PK als Screeningtest für CRC empfohlen und kann helfen, die Priorisierung der Koloskopie je nach Risiko vorzunehmen. (Ayling 2012)⁸

M2-PK Quick Test

Der Mechanismus des immunochromatographischen fäkalen Tumor M2-PK Tests (auch: iM2-PK) basiert auf der Detektion von Tumoren über spezifische monoklonale Antikörper. Der Prozess des Tests hat zwei Stufen. Die Tumor M2-PK reagiert mit einem monoklonalen Antikörper, der an Goldpartikel gebunden ist, und migriert dann entlang der Membran. Dieser Komplex wird in der Testlinie mit einem zweiten monoklonalen Antikörper ergänzt, der gold-markierte Antikörperkomplex reagiert mit der Testlinie und färbt sich pink. Für die Vorbereitung des Untersuchungsbereichs wird eine frische Stuhlprobe in den Extraktionspuffer (PH 7,2) mit 5% Reinigungsmittel und 0,05% Salzsäure für zehn Minuten gemischt. Danach werden vier Tropfen dieses Auszugs in einen eingekreisten Bereich der Testkassette gegeben und nach genau 5 Minuten abgelesen. Beim negativen Ergebnis erscheint das pinkfarbene Band nur auf dem Kontrollfeld, nicht aber im Testfeld, beim positiven Ergebnis zeigen beide Felder der Testkassette ein pinkfarbenedes Band. Der Teststreifen muss klar als Linie erkennbar sein, er kann aber mitunter weniger deutlich erkennbar sein als im Kontrollfeld. (Kim 2014)⁶

Der M2-PK Quick Test beinhaltet bereits im Testkit für den Patienten/ die Patientin ein flüssigkeitsgefülltes Röhrchen, in welches die Stuhlprobe nach Abnahme eingetaucht wird. Dieses wird gut verschlossen binnen 48 Stunden zur Auswertung abgegeben (Arzt/ Ärztin oder Labor).⁹

Bei dem M2-PK Quick Test handelt es sich um einen immunochromatographischen Schnelltest bzw. um einen sogenannten POC-Stuhltest (Point-of-Care Test), welcher außerhalb des Labors beispielsweise in der ärztlichen Praxis durchgeführt werden kann.⁷

Fäkale M2-PK ELISATest

Der ELISA Kit (enzyme-linked immunoabsorbent assay) ist aus 96 Mikrotiter Platten gemacht, in denen bis zu 42 doppelte Testproben Platz finden. Der Grund der Platten ist mit dem monoklonalen Tumorantikörper M2-PK ummantelt. Die auf den Puffer des Testkits verteilte Stuhlprobe aus der Extraktionslösung wird in die ELISA Platte geladen und für 60 Minuten bei Raumtemperatur verschlossen. Die biotynalierten sekundären monoklonalen Antikörper in einer 1:00 Verdünnung werden hinzugefügt und wieder 30 Minuten bei Raumtemperatur gelagert. Ein Konjugat aus Peroxidase und Streptavidin wird für die Bindung zur Biotinhälfte hinzugefügt und für weitere 30 Minuten gelagert. Die Substratlösung und die Stop-Lösung werden separat hinzugefügt und 15 Minuten

gelagert. Die fertige ELISA Platte ist fertig zur Auslesung mittels Photometrie bei OD 450 nm und anhand der Standardkurve nach loglog Skala. (Kim 2014)⁶

Der fäkale M2-PK Elisa Test ist für 48 Stunden bei Raumtemperatur stabil, für 72 Stunden bei 4-8°C und ein Jahr bei -20°C. Nicht gelöste Stuhlproben können ohne unerwünschte Veränderung bis zu einen Tag bei 4-8°C und für 4 Wochen bei -20°C gelagert werden.¹⁰ Es handelt sich bei dem M2-PK ELISA Test um einen Labortest.¹¹

4 Methodik

In Anlehnung an den CRC Screening Bericht im Rahmen des der EUnetHTA EU-Projektes¹² wurde die systematische Suchstrategie zwecks besserer Vergleichbarkeit nachgestellt. In weiterer Folge erfolgte auch die Datenextraktion in Anlehnung an jene des EUnetHTA Projektes. Hierbei wurde aus insgesamt neun verschiedenen Evaluierungsbereichen (sogenannten „Domains“) im Zusammenhang mit der EUnetHTA lediglich jener Bereich der Wirksamkeit (EFF effectiveness domain) für diese vorliegende Studie ausgewählt. Im Anschluss daran erfolgte die Entscheidung hinsichtlich der Adaptierung der anderen Domains. Die Adaptierung der anderen Domains aus dem EUnetHTA Bericht finden sich in der sogenannten „national adaptation“ des EUnetHTA Berichts, welcher in Form eines nationalen Berichtes für Österreich vorliegt¹³.

Das Protokoll der Literatur-Suche in MEDLINE und in der Cochrane Library für diesen Bericht findet sich im Anhang 1. Die Ergebnisse der Suche wurden als MEDLINE file aus Pubmed exportiert und in der Literaturdatenbank LitDb¹⁴ von den zwei Autorinnen unabhängig voneinander auf Titel- und Abstractebene beurteilt für die In- oder Exklusion.

Der Anfrage beigelegte Studien wurden in der Literatursuche neuerlich gefunden und die Inklusion damit objektiv abgesichert.

Inkludiert wurden:

Reviews, Clinical trials, Studien mit Daten zu Sensitivität, Spezifität, Accuracy, PPV (positive predictive value), NPV (negative predictive value);

Exkludiert wurden:

Case studies, Animal tests, Editorials, Letters, Comments, Studien ohne Daten zur Testgenauigkeit;

Studien mit Basiswissen, wie beispielsweise Laborstudien an Zell-Linien, wurden nur gelesen, nicht aber Daten extrahiert, gelten also nicht als inkludierte Studien.

Insgesamt wurden 41 Studien aus der Literatursuche extrahiert, sieben auf Titel- und Abstractebene exkludiert und 34 Studien im Volltext gelesen. Von den sieben auf Titel- und Abstractebene waren fünf als Editorial/Letter erkennbar, eine fokussiert auf gastroenterologische Karzinome generell, eine ist eine kleine Pilotstudie ohne Kontrollgruppe und in bulgarischer Sprache.

Insgesamt wurden 23 Studien nach Lesen des Volltexts exkludiert. 14 Studien wurden exkludiert, da sie bereits in einem der inkludierten Reviews aufscheinen (um eine doppelte Zählung zu vermeiden), fünf Studien wegen fehlender Daten zu Sensitivität oder Spezifität (wurden als Basisliteratur genutzt), zwei wegen Untersuchung eines Hochrisikokollektivs (keine Screening-Population), eine, weil der Volltext nicht innerhalb von vier Wochen verfügbar war und eine wegen fehlender Stuhltestuntersuchungen (nur Basisinformation zur Analyse).

Es wurde für diesen Bericht nur der M2-PK Test in den Fokus gestellt. Systematische Arbeiten, die auch andere Stuhltests untersuchten, wurden nur im Zusammenhang (z.B. im direkten Vergleich) mit einem anderen Stuhltest für die Datenextraktion von Sensitivität und Spezifität verwendet.

Für die Datenextraktion wurde die berichtete Sensitivität, Spezifität (und andere dargestellte Parameter zur Testgenauigkeit, wie PPV, NPV, Accuracy) extrahiert, jeweils für CRC, Adenome oder CRC+Adenome.

Die Liste der exkludierten Studien findet sich in Anhang 2.

Die Qualitätsbeurteilung der inkludierten Studien erfolgte anhand der jeweils zum Studiendesign passenden Checklisten, die jeweils pro Studie ausgewiesen sind. Die beiden Autorinnen führten die Qualitätsbeurteilung unabhängig voneinander für alle Studien durch, es erfolgte eine Abstimmung und Zusammenführung der zu berichtenden Qualitätsscores für den Bericht mittels Diskussion.

5 Ergebnisse

Es wurden elf Studien inkludiert, davon drei systematische Übersichtsarbeiten mit genauer Methodenangabe, drei Primärstudien und fünf narrative Übersichtsarbeiten, bei denen die genaue Methodik zur Biasvermeidung nicht im Vordergrund steht.

Zwei der Studien (zwei narrative Reviews) haben übereinstimmende Autoren.

5.1 Studiencharakteristika

Die Studien sind zwischen 2005 und 2015 publiziert und stammen aus Deutschland (n=4), UK (n=3), Irland (n=1), China (n=1), Korea (n=1) und Malaysia (n=1).

Die in den Einzelstudien (sowohl die als Einzelstudien inkludierten als auch die in den Reviews zitierten) untersuchten Populationen sind gemischt, einerseits unselektierte Patienten (Screening-Population), andererseits Patienten, die eine geplante Koloskopie wegen eines klinischen Verdachtes hatten (selektierte Population). Bei den Patienten mit einem klinischen Verdacht wurde vor der Koloskopie ein Stuhltest gemacht. Dies bedeutet aber, dass bei einer selektierten Population mit einem höheren positiven Vorhersagewert gerechnet werden muss.

In den sechs Studien, bei denen das Alter berichtet wurde, waren Personen im Alter zwischen 50 und 70 Jahren inkludiert.

Sieben der elf inkludierten Studien machen keine Angaben zum Geschlecht der getesteten Personen, die anderen vier Studien berichten zwischen 45-58% männliche Teilnehmer.

In einer Studie sind die ethnischen Zugehörigkeiten unterschieden (62% Chinesen, 25% Malaysier, 13% Inder).

Die Übersicht zu den Studiendetails findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Charakteristika aller inkludierten Studien im Detail

Studie	Land	Studien- design	Zeitperiode der Studien- erhebung	n Studien- teilnehm- er	Alter (in Jahren)	Geschlec ht	Gesundheits- status	Spezielle Population	Setting	Inter- vention	Kompa- rator 1	Kompa- rator 2
Loitsch 2008 ⁵	Deutsch- land*	Narrat- iver Review	Studien mit Publikations- jahr 1992- 2008, (55 Studien inkludiert)	k.A.	Details in den Tabellen der Studie	k.A.	Unterschied- lich	Screening- Population und Risiko- Population	k.A.	hier: M2- PK	gFOBT	FIT
Uppara 2015 ¹⁵	United Kingdom *	Systema- tischer Review und Meta- Analyse	Studien mit Publikations- jahr 2004- 2012, (8 Studien inkludiert)	n=2.654 (CRC- Patienten: n=407)	k.A.	k.A.	k.A.	unterschied- lich	k.A.	M2-PK	keine	keine
Sitham baram 2015 ⁷	Malaysia	CCT	Jän. 2013 - Dez. 2013	n=300 (CRC- Patienten: n=100, Kontroll- gruppe: n=200)	Krebs- patienten: 65,31 +- 13,16 Jahre, Kontroll- gruppe: 60,31 +- 11,78 Jahre	Krebs- patienten: 58% Männer, Kontroll- gruppe: 50% Männer	Krebs- patienten vs. Kontroll- gruppe	Screening- Population und verdächtige Fälle für Koloskopie	ambu- lant und station- är (Univer- sitäts- klinik)	fäkal iM2-PK Quick	keine	keine

Studie	Land	Studien- design	Zeitperiode der Studien- erhebung	n Studien- teilnehm- er	Alter (in Jahren)	Geschlec ht	Gesundheits- status	Spezielle Population	Setting	Inter- vention	Kompa- rator 1	Kompa- rator 2
Ewald 2005 ¹⁶	Deutsch- land*	Narrat- iver Review	Studien mit Publikations- jahr 2003- 2005	n=1682	50-70 Jahre	k.A.	CRC- Patienten (n=199), Adenoma (n=8), chronische entzündliche Darmerkrank- ungen (n=42),	Patienten mit unterschied- lichen Gründen für Koloskopie (u.a. aus verschied- enen Gründen, Verdacht auf Neoplasie, Vorsorge- koloskopie)	ambu- lant	M2-PK	Koloskopie	keine
Kumar 2007 ¹⁷	United Kingdom *	Narrat- iver Review	Studien mit Publikations- jahr 1999- 2003	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	hier: fäkal M2- PK (Studien inkludie- ren auch M2-PK im Blut)	keine	keine
Hardt 2008 ¹⁸	Deutsch- land*	Narrat- iver Review	Studien mit Publikations- jahr 2003- 2008, (10 Studien inkludiert)	n=2.328	k.A.	k.A.	k.A. (Limitation: teilweise wurden in Studien Patienten mit Symptomen der Kontroll- gruppe zugeteilt)	allgemeine Population und endoskopi- sche Kontrollen	k.A.	M2-PK	keine	keine

Studie	Land	Studien- design	Zeitperiode der Studien- erhebung	n Studien- teilnehm- er	Alter (in Jahren)	Geschlec ht	Gesundheits- -status	Spezielle Population	Setting	Inter- vention	Kompa- rator 1	Kompa- rator 2
Tonus 2012 ¹⁹	Deutsch- land*	Meta- Analyse	Studien mit Publikations- jahr 2004- 2010, (17 Studien inkludiert, davon 12 Studien zu M2-PK für CRC)	n=12.116 (CRC- Patienten: n=704, gesunde Personen: n=11.412)	k.A.	k.A.	k.A.	unterschied- lich	k.A.	fäkal M2- PK	gFOBT	keine
Ayling 2012 ⁸	United Kingdom *	Narrat- iver Review	Studien mit Publikations- jahr 2003- 2008, (u.a. 10 Studien zu M2-PK für CRC- Screening)	n=2.328 (basierend auf 10 Studien zu M2-PK)	k.A.	k.A.	allgemeine Population und endosko- pische Kontrollen	allgemeine Population und endosko- pische Kontrollen	k.A.	M2-PK	Kolosko- pie	keine
Li 2012 ²⁰	China*	Systema- tischer Review und Meta- Analyse	Studien mit Publikations- jahr 2004- 2008, (10 Studien inkludiert)	n=1.999, (Studien- Sample- größe: 50- 640 Patienten)	56-67 Jahre** (basier- end auf n=7 Studien)	47% Männer (basierend auf n=7 Studien)	Screening- Population	k.A.	k.A.	fäkal M2- PK	FIT	gFOBT
Kim 2014 ⁶	Korea	CCT	April 2012 - März 2013	n=323 (gesunde Personen: n=60, Patienten mit Darm- Adenom: n=124, CRC- Patienten:	Gesamt: 62 (36-92) Jahre, Normale Gruppe: 55 (40-79) Jahre, Adenom- Gruppe: 63 (38-81)	Gesamt: 57% Männer, Normale Gruppe: 45% Männer, Adenom- Gruppe: 60,5%	Diabetes: Adenom- Gruppe 16,1%, CRC- Gruppe 14,4%, normale Gruppe 10%; Hypertonie: Adenom-	k.A.	ambu- lant und station- är (6 Kran- ken- häuser)	iM2-PK Quick	FIT	M2-PK enzyme- linked immunos- orbent assay (ELISA)

Studie	Land	Studien- design	Zeitperiode der Studien- erhebung	n Studien- teilnehm- er	Alter (in Jahren)	Geschlec ht	Gesundheits- -status	Spezielle Population	Setting	Inter- vention	Kompa- rator 1	Kompa- rator 2
				n=139)	Jahre, CRC- Gruppe: 66 (36-92) Jahre	Männer, CRC- Gruppe: 59% Männer	Gruppe 47,6%, CRC- Gruppe 30,9%, normale Gruppe 25%; Alkohol- konsum: Adenom- Gruppe 32,3%, CRC- Gruppe 23,7%, normale Gruppe 16,7%; Raucher: Adenom- Gruppe 12,9%, CRC- Gruppe 9,4%, normale Gruppe 6,7%;					
Leen 2014 ²¹	Irland	CCT	2011-2013	n=879	60 Jahre (Mittel- wert)	45% Männer	27% Patienten mit Adenom (n=50), 7% Patienten mit Neoplasien (n=13), 0% Krebs- patienten (n=0)	Screening- Population (2. Runde eines CRC- Screening Programms)	ambu- lant (Allge- mein- praxis)	M2-PK Quick	FIT	keine

* Land der Autoren des Reviews bzw. der Meta-Analyse

** 51-67 Jahre (Diskrepanz zwischen Table 1 und Fließtext dieser Studie von Li)

5.2 Qualität der Studien

Übersichtsarbeiten (Reviews) wurden mit der AMSTAR Checkliste²² bewertet, Vergleichsstudien mit der CONSORT Liste²³ und Kohortenstudien mit der STROBE Checkliste²⁴. Eine Übersicht ist in Abbildung 1 sowie in Tabelle 2 dargestellt, wobei Studien unterschiedlicher Methodik grafisch gemeinsam dargestellt sind.

Die Qualitätsscores (Anzahl der „ja“ Bewertungen dividiert durch gesamt mögliche „Ja“ in der jeweiligen Checkliste) variieren zwischen 18% und 73%. Die niedrigeren Scoring-Bewertungen haben jene Übersichtsarbeiten, bei denen die Methodik nicht transparent berichtet ist, oder bei denen keine systematische Literaturlaufarbeitung erfolgt ist. Vier Studien (Leen, Sithambaram, Kim und Ewald) mit anteilmäßig relativ hohen n.a. (not applicable) Werten folgen nicht der standardisierten Berichtssystematik. Ja-Werte sind in der Grafik grün, Nein-Werte orange dargestellt, n.a. (not applicable) Werte ergeben die roten Bereiche.

Abbildung 1: Graphische Darstellung der Qualität inkludierten Studien

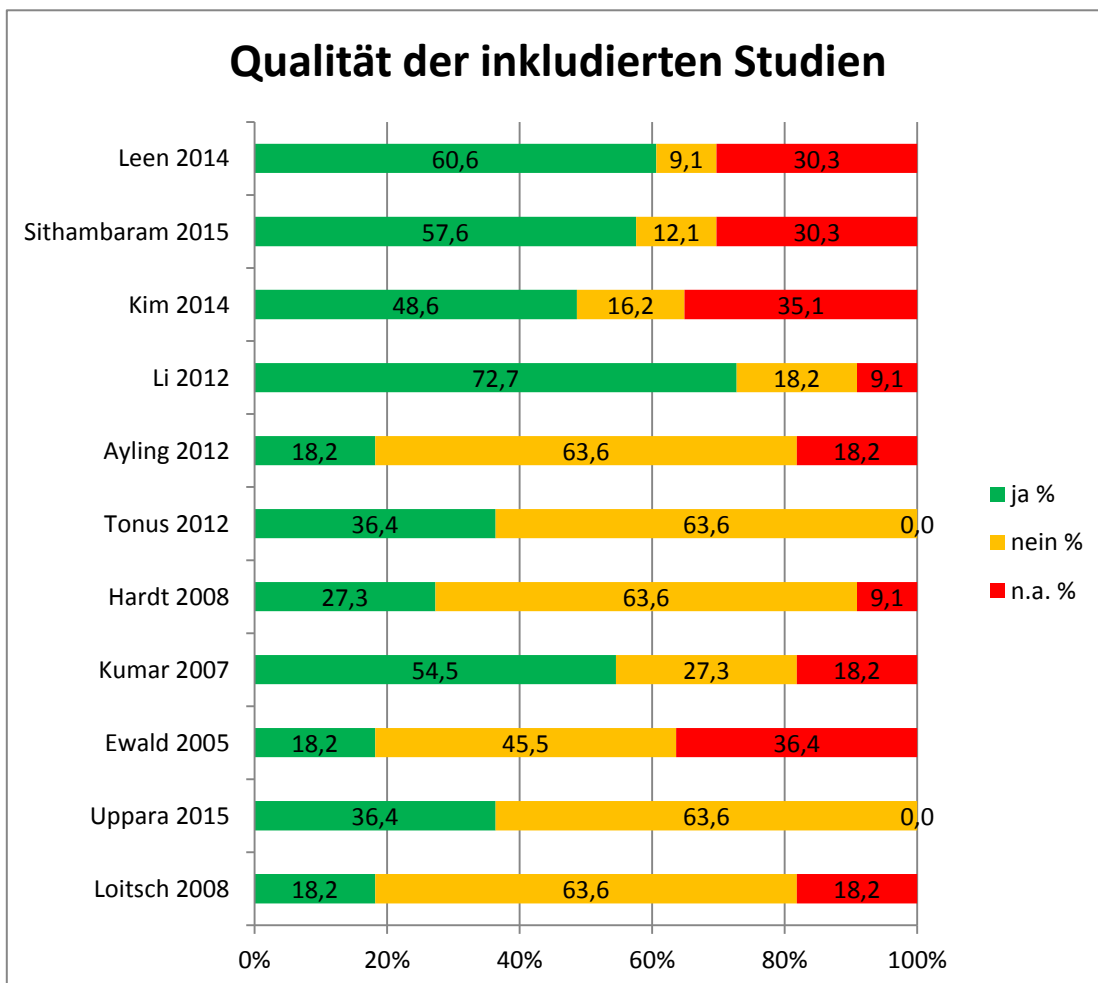


Tabelle 2: Beurteilung der Qualität der inkludierten Studien

Autoren/Jahr	Checkliste	Qualitäts- beurteilung Anzahl n pro Kategorie			Qualitäts- beurteilung Anzahl n „ja“ (bezogen auf Gesamt- Anzahl an Bewertungs- items)	Qualitäts- Score (Anteil „ja“ pro Gesamt- Anzahl an Bewertungs- items)
		ja	nein	n.a.		
Loitsch 2008	AMSTAR	2	7	2	2 (11)	0,18
Uppara 2015	AMSTAR	4	7	-	4 (11)	0,36
Ewald 2005	AMSTAR	2	5	4	2 (11)	0,18
Kumar 2007	AMSTAR	6	3	2	6 (11)	0,55
Hardt 2008	AMSTAR	3	7	1	3 (11)	0,27
Tonus 2012	AMSTAR	4	7	-	4 (11)	0,36
Ayling 2012	AMSTAR	2	7	2	1 (11)	0,18
Li 2012	AMSTAR	8	2	1	8 (11)	0,73
Kim 2014	CONSORT	18	6	13	18 (37)	0,49
Sithambaram 2015	STROBE	19	4	10	19 (33)	0,58
Leen 2014	STROBE	20	3	10	20 (33)	0,61

5.3 Testgenauigkeit

Die Ergebnisse zur Testgenauigkeit sind in Tabelle 3 als Übersicht aus den inkludierten Studien dargestellt.

Die Bandbreite (Tabelle 4) für die verschiedenen Tests beträgt für die Sensitivität für den M2-PK Test 68,8-93%, für den gFOBT Test 13-63%, für den FIT 47,5-100% und für das in einer Studie berichtete Carcinoembryonale Antigen (CEA) 45%. Die Bandbreite für die Spezifität beträgt zusammengefasst für den M2-PK Test 65-100%, für gFOBT 88-98%, für FIT 83,3-89% und für CEA 86,7%.

Drei der inkludierten Studien beziehen ihre Messung auf **nicht-selektierte Screening-Populationen** (Li 2012, Kim 2014, Leen 2014).

Die Meta-Analyse von Li (2012; China) ergibt eine gepoolte Sensitivität für CRC des M2-PK von 79% (95% CI=75–83%), wobei die Variabilität zwischen den 10 inkludierten Studien zwischen 65 und 90% betragen. Die Vergleiche mit gFOBT und FIT ergeben eine Sensitivität für gFOBT aus 3 Studien zwischen 27,3 und 63%, sowie eine Sensitivität für FIT aus 4 Studien zwischen 69,8 und 92,3%. Die gepoolte Spezifität für den M2-PK war 81% (95% CI=73–87%), die vergleichende Spezifität für die anderen beiden Stuhltests fehlt.

Bezüglich der Ergebnisse zu Sensitivität und Spezifität ergibt sich die Limitation, dass aus den Studien mitunter nicht explizit hervorgeht, ob die gepoolten Ergebnisse sowohl Werte des M2-PK Quick Tests als auch des M2-PK ELISA Tests berücksichtigen und miteinander verknüpfen.

Die Vergleichsstudie von Kim (2014; Korea) berichtet eine Sensitivität für CRC des M2-PK Test von 92.8% (87.1–96.5), sowie für den FIT von 47.5% (38.9–56.1) und für das CEA 45.3% (36.8–53.9). Die berichtete Spezifität beträgt für den M2-PK Test 83.3% (71.4–91.1), für den FIT 83.3% (71.4–91.7) und für das CEA 86.7% (75.4–94.0). Die Sensitivität für Adenome war beim M2-PK Test 69.4% (60.4–77.3), bei FIT 12.1% (6.9–19.2) und beim CEA 46.8% (37.7–55.9).

Die Kohortenstudie von Leen (2014; Irland) testet in einer zweiten Screening-Runde neben dem FIT parallel auch mit dem M2-PK Test und findet keine CRC-positiven Fälle, sondern nur Adenome, für welche eine Detektionsrate des M2-PK Tests von 25% versus 29% für den FIT berichtet wird. Die Studie umfasst 879 Personen und ist für die bevölkerungsweite Entdeckung von CRC möglicherweise unterpowert.

Tabelle 3: Ergebnisse zur Testgenauigkeit aus den inkludierten Studien

Autoren/ Jahr	Sensitivity CRC M2PK in %	Sensitivity CRC comparator in %	Specificity CRC M2PK in %	Specificity CRC comparator in %	Sensitivity adenomas M2PK in %	Sensitivity adenomas comparator in %	Specificity adenomas CRC M2PK in %	Specificity adenomas comparator in %	PPV in %	NPV in %
Loitsch 2008	69-85	26 (13-39) gFOBT; 66-100 FIT	65-78	88-98 gFOBT; 87-99 FIT	26-50	12-22 gFOBT; 20-30 FIT				
Uppara 2015	*79		*80						*94.9	*96.5
Sithambaram 2015	93 (86.3–96.6)		97.5 (94.3–98.9)							
Ewald 2005	77,9		74,3; **83,3		45,9					
Kumar 2007	**73								*86–88	
Hardt 2008	68,8-91		71,9-100		20-61					
Tonus 2012	mean 80.3 ± 7.1 ;	13-50 gFobt	95,2 (+- 3,9);		20-76					
Ayling 2012	68,8-91		65,3-100		20-50					
Li 2012	*79	FIT: 69,8-92,3; gFOBT: 27,3-63	*81						*74	*86

Autoren/ Jahr	Sensitivity CRC M2PK in %	Sensitivity CRC comparator in %	Specificity CRC M2PK in %	Specificity CRC comparator in %	Sensitivity adenomas M2PK in %	Sensitivity adenomas comparator in %	Specificity adenomas CRC M2PK in %	Specificity adenomas comparator in %	PPV in %	NPV in %
Kim 2014	92.8 (87.1–96.5)	47.5 (38.9–56.1) FIT; 45.3 (36.8–53.9) CEA;	83.3 (71.4–91.1)	83.3 (71.4–91.7)FIT; 86.7 (75.4–94.0) CEA;	69.4 (60.4–77.3)	12.1 (6.9–19.2)FIT; 46.8 (37.7–55.9) CEA;	83.3 (71.4–91.7)	83.3 (71.4–91.7) FIT; 85.0 (73.4–92.9) CEA	CRC: 92.8 (87.1–96.5) M2PK; 86.8 (77.1–93.5)FIT; 88.7 (79.0–95.0)CEA; Adenoma: 89.6 (81.6–94.8) M2PK; 60.0 (38.6–78.8) FIT; 86.6 (76.0–93.6) CEA;	CRC: 83.3 (71.4–91.7) M2PK; 40.7 (31.8–49.8) FIT; 40.6 (32.0–49.6) CEA; Adenoma: 56.8 (45.8–67.3) M2PK; 31.5 (24.3–39.2) FIT; 43.6 (34.4–53.0) CEA
Leen 2014					**0,25	**0,29				
CRC - colorectal cancer; M2-PK - Pyrovatkinase M2 Test; PPV - positive predictive value; NPV - negative predictive value; gFOBT - Guaiac based fecal occult blood test; FIT - fecal immunochemical test; CI - confidence interval; CEA - carcinoembryonic antigen; * - pooled; ** for screening										

Tabelle 4: Zusammenfassung der Bandbreiten zur Testgenauigkeit

Testverfahren	Sensitivity für CRC (%)	Sensitivity für Adenome (%)	Specificity (%)	PPV (CRC+Adenome) (%)	NPV (CRC+Adenome) (%)
M2-PK	68,8-93	20-76	65-100	74-94	56,8-96,5
gFOBT	13-63	12-22	88-98	n.r.	n.r.
FIT	47,5-100	12-30	83,3-89	60-86,8	31,5-40,7
CEA	45	46,8	86,7	86,6-88,7	40,6-43,6

6 Evidenz

6.1 Welchen Einfluss hat die Verwendung von M2-PK als Screening-Instrument für CRC auf das Entdecken und Fortschreiten von Adenomen und CRC?

Für die Anwendung in einer Screening-Population von 100.000 Personen mit durchschnittlicher CRC Inzidenz (30/100.000 Durchschnittswert nach OECD; für eine regionale Beurteilung sollte die jeweilige regionale Pretest-Wahrscheinlichkeit herangezogen werden) werden nun unter Bezug auf die in Tabelle 4 dargestellten Ergebnisse, und jeweils die obere und untere Variation berücksichtigend, für jeden der Tests die Testfolgen dargestellt. (Berechnungsmethode siehe Anhang 3)

M2-PK

Die Daten aus systematischen Übersichtsarbeiten und klinischen Studien zeigen, dass der M2-PK Stuhltest eine Sensitivität von 68,8-93% für die Entdeckung von CRC aufweist, bei einer Spezifität von 65-100%. (Für Vergleichswerte und eine Gegenüberstellung von M2-PK mit gFOBT und FIT zu Sensitivität und Spezifität siehe Tabelle 4 sowie Kapitel 6.3.)

- 68,8% Sensitivität, 65% Spezifität: von 100.000 gescreenten Personen haben 21 Personen einen richtig positiven Test, bei 9 Personen bleibt ein CRC unerkannt. 34.990 Personen haben einen falsch positiven Test; 35.010 Personen erhalten eine Koloskopie als Abklärung des positiven Tests (so keine Stuhltestwiederholung stattfindet), und 140 Personen erleiden einen Schaden durch die Koloskopie (bei 0,4% Schadensrisiko^a).
- 68,8% Sensitivität, 100% Spezifität: von 100.000 gescreenten Personen haben 21 Personen einen richtig positiven Test, bei 9 Personen bleibt ein CRC unerkannt, es gibt keine Personen mit einem falsch positiven Befund. 21 Personen erhalten eine Koloskopie als Abklärung, 0,08 Personen erleiden einen Schaden durch die Koloskopie.
- 93% Sensitivität, 65% Spezifität: von 100.000 gescreenten Personen haben 28 Personen einen richtig positiven Test, bei 2 Personen bleibt ein CRC unerkannt. 34.990 erhalten einen falsch positiven Befund. 35.017 Personen erhalten eine Koloskopie als Abklärung, 140 erleiden einen Schaden durch die Koloskopie
- 93% Sensitivität, 100% Spezifität: von 100.000 gescreenten Personen haben 28 Personen einen richtig positiven Test, bei 2 Personen bleibt ein CRC unerkannt, es gibt keine Personen mit einem falsch positiven Befund. 28 Personen erhalten eine Koloskopie als Abklärung, 0,1 Personen erleiden einen Schaden durch die Koloskopie.

^a Unter der Bezeichnung Schaden bei der Koloskopie werden in diesem Zusammenhang Komplikationen subsumiert, welche mit Blutungen und Darmp perforationen einhergehen. Siehe VU neu wissenschaftliche Grundlagen 2005; S. 128: „Bei 10.000 Teilnehmern an Koloskopieuntersuchungen erlitten 30 (0,3 Prozent) eine schwere Blutung, zehn Personen (0,1 Prozent) eine Darmp perforation und zwei (0,02 Prozent) davon verstarben.“ (Anderson W et al., „Colorectal cancer screening for persons at average risk“ J Natl Cancer Inst 2002;94: 1126-33)
<http://www.bgkk.at/portal27/portal/bgkkportal/content/contentWindow?contentid=10008.548191&action=b&cacheability=PA GE&version=1391170322;>

Eine höhere Sensitivität bedeutet weniger unerkannte CRC Fälle. Ziel jeder Screening Untersuchung ist die Entdeckung der tatsächlichen Fälle.

Eine höhere Spezifität bedeutet weniger unnötige Koloskopien (aufgrund weniger falsch positiver Befunde) und weniger Schaden durch eine Koloskopie. Eine Screening Untersuchung soll keinen Schaden verursachen, da sie vorwiegend bei „Gesunden“ stattfindet.

Keine der inkludierten Studien untersucht die Auswirkungen des M2-PK Tests auf Mortalität, und nur eine (Kim 2014) berichtet verschiedene Tumorstadien: Die Sensitivität des iM2-PK war 62.2% for *low grade dysplasia*, und 88.2% für *high grade CRC dysplasia*. ($p=0.0051$).⁶

6.2 Werden durch das Screening-Instrument M2-PK auch andere Gesundheitszustände mit potenziellem Einfluss auf nachfolgende Behandlungsentscheidungen erkannt?

Die Entdeckung von Darm-Adenome mit Hilfe des M2-PK Tests ist von bedeutender Relevanz für die Bewertung der Nützlichkeit des Tests zur Reduktion der Kolorektalkarzinom-Inzidenz und Mortalität.²⁵

Die aus den hier inkludierten Studien erhobenen Daten zeigen eine Entdeckungsrate für Adenome von 20-76% (Sensitivität) durch M2-PK, von 12-22% durch den gFOBT, und von 12-30% durch den FIT.

Anderson 2011 (wurde nur als Basisliteratur genutzt, da keine Angabe von Daten) berichtet, dass die untersuchten Marker *Calprotectin*, *EDN*, *M2-PK*, *cytokeratin 18/M65*, und *d-dimer* einen starken Anstieg bei den wenigen Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen zeigten. M2-PK war nur bei einem von vier CRC Patienten erhöht. Die Autoren nehmen an, dass die untersuchten Marker wenig effektiv bei der Entdeckung von kleinen CRCs oder Adenomen seien.²⁶

Von 124 Patienten mit Adenomen hatten 30 Patienten Polypen von weniger als 10 mm und 94 Patienten hatten einen Polyp > 10mm. Die Sensitivität für Adenome < 10 mm war 63,3%, die für Adenome > 10mm war 71.3%, die Unterschiede in der Sensitivität nach Adenomgröße waren nicht signifikant.⁶

6.3 Wie ist die Testgenauigkeit von M2-PK gegenüber anderen Screeningverfahren?

gFOBT

Die Daten aus systematischen Übersichtsarbeiten und klinischen Studien zeigen, dass der gFOBT eine Sensitivität von 13-63% für die Entdeckung von CRC aufweist, bei einer Spezifität von 88-98%.

- 13% Sensitivität, 88% Spezifität: von 100.000 gescreenten Personen haben 4 Personen einen richtig positiven Test, bei 26 Personen bleibt ein CRC unerkannt. 11.996 Personen haben einen falsch positiven Befund. 12.000 Personen erhalten

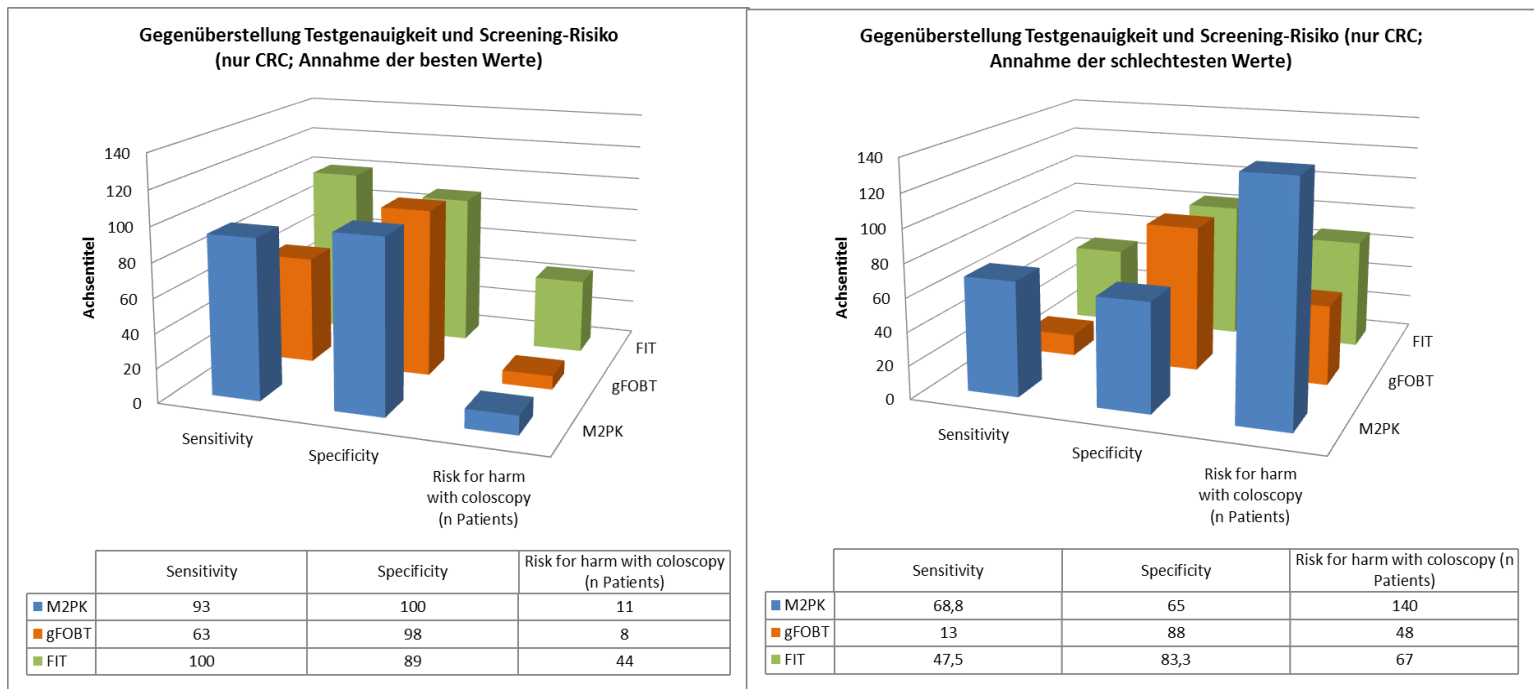
- eine Koloskopie als Abklärung, 48 erleiden einen Schaden durch die Koloskopie (bei 0,4% Schadensrisiko).
- 13% Sensitivität, 98% Spezifität: von 100.000 gescreenten Personen haben 4 Personen einen richtig positiven Test, bei 26 Personen bleibt ein CRC unerkannt. 1.999 Personen haben einen falsch positiven Befund. 2.003 Personen erhalten eine Koloskopie als Abklärung, 8 erleiden einen Schaden durch die Koloskopie.
 - 63% Sensitivität, 88% Spezifität: von 100.000 gescreenten Personen haben 19 Personen einen richtig positiven Test, bei 11 Personen bleibt ein CRC unerkannt. 11.996 Personen haben einen falsch positiven Befund. 12.015 Personen erhalten eine Koloskopie als Abklärung, 48 erleiden einen Schaden durch die Koloskopie.
 - 63% Sensitivität, 98% Spezifität: von 100.000 gescreenten Personen haben 19 Personen einen richtig positiven Test, bei 11 Personen bleibt ein CRC unerkannt. 1.999 Personen haben einen falsch positiven Befund. 2.018 Personen erhalten eine Koloskopie als Abklärung, 8 erleiden einen Schaden durch die Koloskopie.

FIT

Die Daten aus systematischen Übersichtsarbeiten und klinischen Studien zeigen, dass der FIT eine Sensitivität von 47,5-100% für die Entdeckung von CRC aufweist, bei einer Spezifität von 83,3-89%.

- 47,5% Sensitivität, 83,3% Spezifität: von 100.000 gescreenten Personen haben 14 Personen einen richtig positiven Test, bei 16 Personen bleibt ein CRC unentdeckt. 16.695 Personen haben einen falsch positiven Befund. 16.709 Personen erhalten eine Koloskopie als Abklärung, 66 erleiden einen Schaden durch die Koloskopie (bei 0,4% Schadensrisiko).
- 47,5% Sensitivität, 89% Spezifität: von 100.000 gescreenten Personen haben 14 Personen einen richtig positiven Test, bei 16 Personen bleibt ein CRC unentdeckt. 10.997 Personen haben einen falsch positiven Befund. 11.011 Personen erhalten eine Koloskopie als Abklärung, 44 erleiden einen Schaden durch die Koloskopie.
- 100% Sensitivität, 83,3% Spezifität: von 100.000 gescreenten Personen haben 30 Personen einen richtig positiven Test, bei keiner Person bleibt ein CRC unentdeckt. 16.695 Personen haben einen falsch positiven Befund. 16.725 Personen erhalten eine Koloskopie als Abklärung, 66 erleiden einen Schaden durch die Koloskopie.
- 100% Sensitivität, 89% Spezifität: von 100.000 gescreenten Personen haben 30 Personen einen richtig positiven Test, bei keiner Person bleibt ein CRC unentdeckt. 10.997 Personen haben einen falsch positiven Befund. 11.027 Personen erhalten eine Koloskopie als Abklärung, 44 erleiden einen Schaden durch die Koloskopie.

Abbildung 2: Gegenüberstellung M2-PK, gFOBT und FIT



6.4 Was ist der optimale Schwellenwert für ein CRC-Screening mit Hilfe von M2-PK?

Sechs der von uns gelesenen Studien (Jeffery 2009, Abdullah 2012, Tonus 2012, Li 2012, Kim 2014, Leen 2014) berichten den Schwellenwert für M2-PK mit großer Einigkeit von 4 U/mL. Nur die Meta-Analyse von Tonus 2012 berichtet über eine Studie mit einem Cut-Off Wert von 3,33 U/mL und eine weitere Studie mit verwendeten Schwellenwerten von 5 U/mL und 6 U/mL. Tonus hat beide Studien aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit exkludiert.

6.5 Welche Informationen liegen zu Intra- und Interobserver-Variabilität bei der Interpretation von FIT-Screening-Ergebnissen vor?

Wir fanden in keiner der inkludierten Studien Angaben zur Intra- oder Inter-Observervariabilität bei der Interpretation des M2-PK.

6.6 Wie variiert die Testgenauigkeit in verschiedenen Settings?

Zwei Studien berichten zu dieser Fragestellung (Uppara 2015, Ewald 2005).

Uppara (2015) untersuchten auch den empirischen Bayes der Sensitivität und Spezifität und verglichen ihn mit beobachteten Daten. Sie fanden eine Überschätzung der Sensitivität und der Spezifität in jeweils drei Studien. Die diagnostische Accuracy für die Diagnostik von CRC durch M2-PK wird mit 0.85 (0.82–0.88) berichtet.¹⁵

Ewald (2005) beschreibt eine Variabilität bei der Spezifität von 9% (74,3 für Kontrollen, 83,3 für Screening-Population).¹⁶

6.7 Kosten

In einer der inkludierten Studien (Loitsch 2008, Deutschland)⁵ wird eine Übersicht zu den Kosten der jeweiligen Tests geboten.

Tabelle 5: Kosten je Stuhltest für CRC Screening

Marker	Kosten
gFOBT	0,5-1€
FIT	5-8€
M2-PK	25-30€

Entnommen aus Loitsch 2008 (Tabelle 8, Auszug)

Die Preise wurden direkt aus der Studie übernommen und nicht nachrecherchiert oder aktualisiert, Änderungen seit 2008 und Abweichungen für Österreich und zwischen verschiedenen Anbietern sind möglich.

7 Diskussion

In diesem Bericht wurden Daten zum M2-PK als Stuhltest zur potentiellen Anwendung als Screening auf Kolorektalkarzinom analog zu bereits bestehenden HTA Berichten (aus EUnetHTA) erhoben. Dabei wurde der Methodik der EUnetHTA gefolgt und nur die Studien mit Aussagen (Daten) zu M2-PK verwendet. Die Basisinformationen zu Epidemiologie und Screening generell wurden nicht wiederholt, für sie wird auf die Originalberichte verwiesen.

Die in diesen Bericht inkludierten Studien sind drei systematische Reviews bzw. Metaanalysen, fünf narrative Übersichtsarbeiten, und drei Kontrollstudien. Nur drei Studien beschäftigen sich explizit mit dem Einsatz des Tests als Screening-Instrument, die anderen inkludierten gemischte Populationen, wie bekannte Karzinompatienten, Patienten nach positivem (anderen) Stuhltest oder mit Verdachtssymptomen und gesunde Kontrollpatienten. Die Aussagekraft für eine Screening-Population ist damit nicht sicher gegeben. Die Studien wurden dennoch analysiert und berichtet, da diese Unsicherheit auch bei Studien zu anderen Stuhltests (wie gFOBT oder FIT) auftritt und damit vergleichbar ist.

Das Qualitätsniveau der Studien ist im mittleren Bereich.

Die Daten aus systematischen Übersichtsarbeiten und klinischen Studien zeigen, dass der M2-PK Stuhltest eine Sensitivität von 68,8-93% für die Entdeckung von CRC aufweist, bei einer Spezifität von 65-100%. In denselben Studien werden für den gFOBT eine Sensitivität von 13-63% und eine Spezifität von 88-98%, für den FIT eine Sensitivität von 47,5-100% und eine Spezifität von 83,3-89% ausgewiesen.

Die in den für diesen Bericht inkludierten Studien berichteten Daten zur Testgenauigkeit der Vergleichstests wie gFOBT und FIT, welche direkt übernommen wurden. Diese unterscheiden sich von Angaben aus anderen Übersichtsarbeiten zu diesen beiden Tests im Vergleich. So liegt die Spezifität bzgl. CRC für gFOBT und FIT bei 91-98% bzw. 91-97% und die berichtete Sensitivität beträgt jeweils für gFOBT 11-64% und für FIT 56-89% (LBI HTA Projektbericht Nr. 41a²⁷).

Für eine entsprechende Interpretation sind die Bandbreiten der Testgenauigkeitsangaben sehr weit. So stehen unter der Annahme einer Inzidenz von 30/100.000 (Durchschnittswert nach OECD) 2 bis 9 Personen mit unerkanntem CRC 18 bis 35.017 Personen mit Folgekoloskopie und 0,08-140 Personen mit Schaden durch Koloskopie (0,4% Risiko) beim M2-PK gegenüber; 11 bis 26 Personen mit unerkanntem CRC stehen 2300 bis 12.000 Personen mit Folgekoloskopie und 8-48 Personen mit Schaden durch Koloskopie bei gFOBT gegenüber; und 0-16 Personen mit unerkanntem CRC stehen 11.011 bis 16.709 Personen mit Folgekoloskopie und 44-66 Personen mit Schaden durch Koloskopie bei FIT gegenüber. In Tabelle 6 ist das Best Case Scenario (höchste Sensitivität und Spezifität) für die drei Stuhltests abgebildet, in der Tabelle 7 das Worst Case Scenario (niedrigste Sensitivität und Spezifität) für die drei Stuhltests.

Die Kosten der Tests sind sehr unterschiedlich, eine Kosten-Effektivitätsanalyse wurde hier nicht durchgeführt.

Zur Eignung des M2-PK als Screeningtest mit dem Nutzen der Reduktion der CRC Mortalität durch entsprechende Früherkennung in einer asymptomatischen

Gesamtbevölkerung kann aus den inkludierten Studien keine sichere Empfehlung abgeleitet werden, zumal sich nur drei der inkludierten Studien explizit auf nicht-selektierte Screening-Populationen beziehen. Zudem untersucht keine der inkludierten Studien die Auswirkungen der Tests hinsichtlich des Endpunktes Mortalität.

Eine Übersichtsarbeit aus Deutschland kommt zu ähnlichen Ergebnissen, siehe dazu IGEL Monitor Bericht²⁸.

Die Entscheidung über die Auswahl des Screeningtests für ein bevölkerungsweites Screening Programm kann nicht unabhängig von Überlegungen zu Folgeuntersuchungen erfolgen. Die Koloskopie ist die derzeit gängige Folgeuntersuchung nach state of the art, wobei im Rahmen einer solchen auch Vorstufen (Adenome) des CRC und kleinere Läsionen entfernt werden können.

In Österreich gibt es derzeit kein organisiertes bevölkerungsweites Screening Programm auf CRC. Die (opportunistische) Vorsorgeuntersuchung (VU) beinhaltet ein Screening auf CRC, wobei in den wissenschaftlichen Grundlagen zur VU die Koloskopie (alle zehn Jahre ab einem Alter von 50 Jahren) empfohlen wird und der (jährliche) Stuhltest optional durchgeführt werden kann. In der VU wird die Art des verwendeten Stuhltests nur als Test auf okkultes Blut im Stuhl beschrieben.

Tabelle 6: Best case scenario (bei 100.000 gescreenten Personen bei einer Prävalenz von 30/100.000)

	M2-PK	gFOBT	FIT
Falsch positiver Befund	0	1.999	10.997
Schaden durch Koloskopie	0,1	8	44
Falsch negativer Befund	2	11	0
Folgekoloskopien	28	2.018	11.027

Tabelle 7: Worst case scenario (bei 100.000 gescreenten Personen bei einer Prävalenz von 30/100.000)

	M2-PK	gFOBT	FIT
Falsch positiver Befund	34.990	11.996	16.695
Schaden durch Koloskopie	140	48	66
Falsch negativer Befund	9	26	16
Folgekoloskopien	35.010	12.000	16.709

8 Schlussfolgerung

Zur Eignung des M2-PK als Screeningtest, mit dem Nutzen der Reduktion der CRC Mortalität durch entsprechende Früherkennung in einer asymptomatischen Gesamtbevölkerung, kann aus den inkludierten Studien keine sichere Empfehlung abgeleitet werden. Diese Schlussfolgerung ergibt sich v.a. deshalb, weil die inkludierten Studien in einer vorselektierten bzw. größtenteils in einer Nicht-Screening-Population durchgeführt wurden, welche jedenfalls eine höhere Pretest Wahrscheinlichkeit haben.

Anhand der Gegenüberstellung der verschiedenen Tests in Abbildung 2 wird ersichtlich, dass die Werte des Best case scenarios und Worst case scenarios für den M2-PK Test deutlich auseinanderklaffen. Hinsichtlich der Evidenz besteht somit Inkonsistenz, weshalb daher keine sichere Empfehlung ableitbar ist.

Die Entscheidung über die Auswahl des Screeningtests für ein bevölkerungsweites Screening Programm kann nicht unabhängig von Überlegungen zu Kosten und Folgeuntersuchungen erfolgen. Die Koloskopie ist die derzeit gängige Folgeuntersuchung nach state of the art, wobei im Rahmen einer solchen Untersuchung auch Vorstufen (Adenome) des CRC und kleinere Läsionen entfernt werden können. Die Kosten der Tests sind in Kapitel 6.7 dargestellt und bei der Auswahl eines Screeningtests jedenfalls zu beachten.

Eine höhere Sensitivität bedeutet weniger unerkannte CRC Fälle. Ziel jeder Screening Untersuchung ist die Entdeckung der tatsächlichen Fälle.

Eine höhere Spezifität bedeutet weniger unnötige Koloskopien (aufgrund falsch positiver Befunde) und weniger Schaden durch eine Koloskopie. Eine Screening Untersuchung soll keinen oder möglichst geringen Schaden verursachen, da sie vorwiegend bei „Gesunden“ stattfindet.

9 Anhang

Anhang 1 – Protokoll der Literatursuche

Pubmed 9.7.2015 12.40-12.49h

History

Recent queries				
Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#15	Add	Search ((((((problem* OR performance* OR mortality OR accidental findings)) OR (accuracy* OR coverage*)) OR (test* OR screening*))) AND (((colorectal neoplasms) OR "Colorectal Neoplasms"[Mesh]) OR (Colorect* OR Colon * OR rect* or anal* or)) OR (Colorect* OR Colon * OR rect* or anal* or anus* OR intestin* or bowel*)) AND ((m2pk) OR fecal tumor M2 pyruvate kinase)	37	06:48:18
#14	Add	Search (((problem* OR performance* OR mortality OR accidental findings)) OR (accuracy* OR coverage*)) OR (test* OR screening*)	4394742	06:47:47
#13	Add	Search (((colorectal neoplasms) OR "Colorectal Neoplasms"[Mesh]) OR (Colorect* OR Colon * OR rect* or anal* or)) OR (Colorect* OR Colon * OR rect* or anal* or anus* OR intestin* or bowel*)	1403542	06:47:12
#12	Add	Search (m2pk) OR fecal tumor M2 pyruvate kinase	62	06:46:42
#11	Add	Search problem* OR performance* OR mortality OR accidental findings	2320271	06:45:43
#10	Add	Search accuracy* OR coverage*	338633	06:45:08
#9	Add	Search test* OR screening*	2196299	06:44:17
#8	Add	Search Colorect* OR Colon * OR rect* or anal* or anus* OR intestin* or bowel*	1385826	06:43:42
#7	Add	Search Colorect* OR Colon * OR rect* or anal* or	951828	06:42:49
#6	Add	Search "Colorectal Neoplasms"[Mesh]	154546	06:41:41
#4	Add	Search colorectal neoplasms	164544	06:40:22
#3	Add	Search fecal tumor M2 pyruvate kinase	42	06:39:04
#1	Add	Search m2pk	21	06:38:25

No access to EMBASE

Cochrane Library: 9.7.2015, 13.30h

Colorectal neoplasms 56 results , no fitting

M2pk 0 results

colorectal cancer screening m2pk 0 results

colorectal cancer screening 11 results (no fitting)

Update

Eine neuerliche Suche in Pubmed am 13.7.2015 unter Nachstellung der gleichen Suchstrategie ergab drei weitere Treffer.

Anhang 2 Liste der exkludierten Studien nach Volltext

List of excluded studies	reason for exclusion
Battaglia P ; Baritono E ; Remo A ; Vendraminelli R ; Conti A. KRAS mutations and M2PK upregulation in stool samples from individuals with positive fecal occult blood tests screened for colorectal cancer. Tumori. 2014 Mar-Apr;100(2):122-7. doi: 10.1700/1491.16391.	basic literature, no data
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 multicentre Italian study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012 Oct;24(10):1145-52. doi: 10.1097/MEG.0b013e328355cc79.	analyzed in Uppara 2015
Pox CP. Controversies in colorectal cancer screening. Digestion. 2014;89(4):274-81. doi: 10.1159/000363287. Epub 2014 Jul 11.	narrative review from 2014 back - used for basic information
Hardt PD ; Toepler M ; Ngoumou B ; Rupp J ; Kloer HU. Fecal pyruvate kinase concentrations (ELISA based on a combination of clone 1 and clone 3 antibodies) for gastric cancer screening. Anticancer Res. 2003 Mar-Apr;23(2A):855-7.	excluded: 15 patients, selective population (cancer patients), old study (2003) and already newer available
Hardt PD ; Toepler M ; Ngoumou B ; Rupp J ; Kloer HU. 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 Mar-Apr;23(2A):851-3.	analyzed in Ewald 2007
Naumann M ; Schaum B ; Oremek GM ; Hanisch E ; Rosch W ; Mossner J ; Caspary WF ; Stein J. [Faecal pyruvate kinase type M2--a valid screening parameter for colorectal cancer? Preliminary results from a multicenter comparative study]. Dtsch Med Wochenschr. 2004 Aug 20;129(34-35):1806-7.	analyzed in Ewald 2007 and Li 2012 and Tonus 2012
Hardt PD ; Mazurek S ; Toepler M ; Schlierbach P ; Bretzel RG ; Eigenbrodt E ; Kloer HU. Faecal tumour M2 pyruvate kinase: a new, sensitive screening tool for colorectal cancer. Br J Cancer. 2004 Aug 31;91(5):980-4.	analyzed in Ewald 2007 and Li 2012 and Tonus 2012 and in Uppara 2015
Vogel T ; Driemel C ; Hauser A ; Hansmann A ; Lange S ; Jonas M ; Moslein G. [Comparison of different stool tests for the detection of cancer of the colon]. Dtsch Med Wochenschr. 2005 Apr 8;130(14):872-7.	analyzed in Ewald 2007 and Li 2012 and Tonus 2012
Shastri YM ; Naumann M ; Oremek GM ; Hanisch E ; Rosch W ; Mossner J ; Caspary WF ; Stein JM. Prospective multicenter evaluation of fecal tumor pyruvate kinase type M2 (M2-PK) as a screening biomarker for colorectal neoplasia. Int J Cancer. 2006 Dec 1;119(11):2651-6.	analyzed in Li 2012 and Tonus 2012
Tonus C ; Neupert G ; Sellinger M. Colorectal cancer screening by non-invasive metabolic biomarker fecal tumor M2-PK. World J Gastroenterol. 2006 Nov 21;12(43):7007-11.	analyzed in Li 2012 and Tonus 2012 and in Uppara 2015
Ewald N ; Schaller M ; Bayer M ; Akinci A ; Bretzel RG ; Kloer HU ; Hardt PD. Fecal pyruvate kinase-M2 (tumor M2-PK) measurement: a new screening concept for colorectal cancer. Anticancer Res. 2007 Jul-Aug;27(4A):1949-52.	analyzed in Tonus 2012

List of excluded studies	reason for exclusion
Haug U ; Rothenbacher D ; Wente MN ; Seiler CM ; 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 May 7;96(9):1329-34. Epub 2007 Apr 3.	analyzed in Li 2012 and Tonus 2012 and in Uppara 2015
Chung-Faye G ; Hayee B ; Maestranzi S ; Donaldson N ; Forgacs I ; Sherwood R. Fecal M2-pyruvate kinase (M2-PK): a novel marker of intestinal inflammation. Inflamm Bowel Dis. 2007 Nov;13(11):1374-8.	excluded due to high risk population, no screening
Mulder SA ; van Leerdam ME ; van Vuuren AJ ; Francke J ; van Toorenenbergen AW ; Kuipers EJ ; Ouwendijk RJ. Tumor pyruvate kinase isoenzyme type M2 and immunochemical fecal occult blood test: performance in screening for colorectal cancer. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007 Oct;19(10):878-82.	analyzed in Li 2012 and Tonus 2012 and in Parente 2015
Hathurusinghe HR ; Goonetilleke KS ; Siriwardena AK. Current status of tumor M2 pyruvate kinase (tumor M2-PK) as a biomarker of gastrointestinal malignancy. Ann Surg Oncol. 2007 Oct;14(10):2714-20. Epub 2007 Jun 30.	excluded - only blood and stool ELISA testing, reporting of the cut off values; no estimation of stool tests as a screening tool
Vollmer H. [Intestinal cancer precautions. Stool test for tumor M2 pyruvate kinase]. Med Monatsschr Pharm. 2007 Sep;30(9):351-2.	excluded - Editorial
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 Jul 8;99(1):133-5. doi: 10.1038/sj.bjc.6604427. Epub 2008 Jun 10.	analyzed in Tonus 2012
Shastri YM ; Loitsch S ; Hoepffner N ; Povse N ; Hanisch E ; Rosch W ; Mossner J ; Stein JM. 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 Jun;103(6):1496-504. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01824.x. Epub 2008 May 28.	analyzed in Li 2012 and Tonus 2012 and in Uppara 2015
Koss K ; Maxton D ; Jankowski JA. Faecal dimeric M2 pyruvate kinase in colorectal cancer and polyps correlates with tumour staging and surgical intervention. Colorectal Dis. 2008 Mar;10(3):244-8.	analyzed in Tonus 2012
Jeffery J ; Lewis SJ ; Ayling RM. Fecal dimeric M2-pyruvate kinase (tumor M2-PK) in the differential diagnosis of functional and organic bowel disorders. Inflamm Bowel Dis. 2009 Nov;15(11):1630-4. doi: 10.1002/ibd.20946.	no data
Anderson N ; Suliman I ; Bandaletova T ; Obichere A ; Lywood R ; Loktionov A. Protein biomarkers in exfoliated cells collected from the human rectal mucosa: implications for colorectal disease detection and monitoring. Int J Colorectal Dis. 2011 Oct;26(10):1287-97. doi: 10.1007/s00384-011-1263-z. Epub 2011 Jun 23.	no data
Abdullah M ; Rani AA ; Simadibrata M ; Fauzi A ; Syam AF. The value of fecal tumor M2 pyruvate kinase as a diagnostic tool for colorectal cancer screening. Acta Med Indones. 2012 Apr;44(2):94-9.	analyzed in Uppara 2015, high risk population

List of excluded studies	reason for exclusion
Battaglia P ; Baritono E ; Remo A ; Vendraminelli R ; Conti A. KRAS mutations and M2PK upregulation in stool samples from individuals with positive fecal occult blood tests screened for colorectal cancer. Tumori. 2014 Mar-Apr;100(2):122-7. doi: 10.1700/1491.16391.	fulltext not available in our library within appropriate time

Anhang 3 – Berechnungsmethode für Screening anhand Sensitivität und Spezifität

Sensitivity = $a / (a+c) = 731/809 = 90$ per cent
Specificity = $d / (b+d) = 1500/1770 = 85$ per cent
LR+ = $sens / (1-spec) = 90/15 = 6$
LR- = $(1-sens) / (spec) = 10/85 = 0.12$
Positive Predictive Value = $a / (a+b) = 731/1001 = 73$ per cent
Negative Predictive value = $d / (c+d) = 1500/1578 = 95$ per cent
Prevalence = $(a+c) / (a+b+c+d) = 809/2579 = 32$ per cent
Pre-test odds = $prevalence / (1-prevalence) = 31/69 = 0.45$
Post-test odds = $pre-test odds * LR$
Post-test Probability = $post-test odds / (post-test odds + 1)$
http://www.cebm.net/index.aspx?o=1043%20Page%20last%20edited:%2014%20August%202012

Vierfeldertafel

	Krankheit (CRC) liegt vor	Krankheit (CRC) liegt nicht vor	
Positives Testergebnis	a	b	a+b (alle positiven Tests)
Negatives Testergebnis	c	d	c+d (alle negativen Tests)
	a+c (alle tatsächlich Erkrankten)	b+d (alle tatsächlich Gesunden)	

Sensitivität $a/(a+c)$ als Wahrscheinlichkeit, eine erkrankte Person als krank zu erkennen.
Spezifität $d/(b+d)$ als Wahrscheinlichkeit, eine gesunde Person als gesund zu erkennen.

Literaturverzeichnis

- ¹ <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/worldwide-cancer/incidence#heading-One> (19.8.2015)
- ² Pox CP. Controversies in colorectal cancer screening. *Digestion*. 2014;89(4):274-81. doi: 10.1159/000363287. Epub 2014 Jul 11.
- ³ <http://www.who.int/cancer/detection/en/> (27.7.2015)
- ⁴ [https://www.sozialversicherung.at/portal27/portal/esvportal/content/contentWindow?contentid=10008.557703&action=b&cac heability=PAGE&version=1391176598](https://www.sozialversicherung.at/portal27/portal/esvportal/content/contentWindow?contentid=10008.557703&action=b&cacheability=PAGE&version=1391176598) (17.7.2015)
- ⁵ Loitsch SM ; Shastri Y ; Stein J. Stool test for colorectal cancer screening--it's time to move! *Clin Lab*. 2008;54(11-12):473-84.
- ⁶ Kim YC ; Kim JH ; Cheung DY ; Kim TH ; Jun EJ ; Oh JW ; Kim CW ; Chung WC ; Kim BW ; Kim SS ; Kim JI ; Park SH ; Kim JK. The Usefulness of a Novel Screening Kit for Colorectal Cancer Using the Immunochromatographic Fecal Tumor M2 Pyruvate Kinase Test. *Gut Liver*. 2014 Dec 5. doi: 10.5009/gnl13457.
- ⁷ Sithambaram S, Hilmi I, Goh KL. 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 Jul 9;10(7):e0131616. doi: 10.1371/journal.pone.0131616. eCollection 2015.
- ⁸ Ayling RM. New faecal tests in gastroenterology. *Ann Clin Biochem*. 2012 Jan;49(Pt 1):44-54. doi: 10.1258/acb.2011.011150. Epub 2011 Nov 23.
- ⁹ <http://www.dimed.at/in-der-aerztlichen-praxis/> [6.8.2015]
- ¹⁰ Abdullah M ; Rani AA ; Simadibrata M ; Fauzi A ; Syam AF. The value of fecal tumor M2 pyruvate kinase as a diagnostic tool for colorectal cancer screening. *Acta Med Indones*. 2012 Apr;44(2):94-9.
- ¹¹ <http://www.schebo.com/products/schebo-%e2%80%a2-tumor-m2-pk-stool-test/> (25.8.2015)
- ¹² <http://mekat.hl.fi/htacore/ReviewResults.aspx?p=206> (17.7.2015)
- ¹³ http://www.goeg.at/cxdata/media/download/berichte/kolonscreening_final_0_fehler.pdf (17.7.2015)
- ¹⁴ <http://www.hauptverband.at/portal27/portal/hvbportal/content/contentWindow?contentid=10007.693914&action=2&viewmode=content>
- ¹⁵ 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 Feb 13;13:48. doi: 10.1186/s12957-015-0446-4.
- ¹⁶ Ewald N ; Toepler M ; Akinci A ; Kloer HU ; Bretzel RG ; Hardt PD. [Pyruvate kinase M2 (tumor M2-PK) as a screening tool for colorectal cancer (CRC). A review of current published data]. *Z Gastroenterol*. 2005 Dec;43(12):1313-7.
- ¹⁷ Kumar Y ; Tapuria N ; Kirmani N ; Davidson BR. Tumour M2-pyruvate kinase: a gastrointestinal cancer marker. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Mar;19(3):265-76.
- ¹⁸ Hardt PD ; Ewald N. Tumor M2 pyruvate kinase: a tumor marker and its clinical application in gastrointestinal malignancy. *Expert Rev Mol Diagn*. 2008 Sep;8(5):579-85. doi: 10.1586/14737159.8.5.579.
- ¹⁹ 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 Aug 14;18(30):4004-11. doi: 10.3748/wjg.v18.i30.4004.
- ²⁰ 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 Oct 15;131(8):1837-45. doi: 10.1002/ijc.27442. Epub 2012 Mar 8.

²¹ 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 May;26(5):514-8. doi: 10.1097/MEG.000000000000025.

²² http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php (6.8.2015)

²³ Downloaded from <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/> (6.8.2015)

²⁴ http://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_cohort.pdf (6.8.2015)

²⁵ 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 Jul 8;99(1):133-5. doi: 10.1038/sj.bjc.6604427. Epub 2008 Jun 10.

²⁶ Anderson N ; Suliman I ; Bandaletova T ; Obichere A ; Lywood R ; Loktionov A. Protein biomarkers in exfoliated cells collected from the human rectal mucosa: implications for colorectal disease detection and monitoring. *Int J Colorectal Dis*. 2011 Oct;26(10):1287-97. doi: 10.1007/s00384-011-1263-z. Epub 2011 Jun 23.

²⁷ <http://eprints.hta.lbg.ac.at/981/> (7.8.2015)

²⁸ <http://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/igel-monitor-nutzen-von-m2-pk-stuhltest-fuer-darmkrebs-unklar-a-885407.html> (6.8.2015)