

Gutachten

Detektion von Darmkrebs durch Bluttests im Rahmen des Screenings

Version 1.0
31. Oktober 2024



IMPRESSUM

Autorinnen und Autoren

Dr. Sabine Schuster

Dr. Johannes Morche

Bereich Evidenzbasierte Medizin

Medizinischer Dienst Bund, Essen

Statistische Analysen

Ulrich Gehrmann

Bereich Evidenzbasierte Medizin

Medizinischer Dienst Bund, Essen

Review

Dr. Sandra Janatzek

Leiterin Team Methodik I, Bereich Evidenzbasierte Medizin

Medizinischer Dienst Bund, Essen

Recherche und Literaturbeschaffung

Corina Preuß

Bereich Evidenzbasierte Medizin

Medizinischer Dienst Bund, Essen

Recherche In-Vitro-Diagnostika

Dr. Martin Wieland

Team Medizinprodukte, Bereich Beratung Krankenversicherung

Medizinischer Dienst Bund, Essen

Herausgeber

Medizinischer Dienst Bund (KöR)

Theodor-Althoff-Str. 47

45133 Essen

Telefon: 0201 8327-0

Telefax: 0201 8327-100

E-Mail: office@md-bund.de

Internet: md-bund.de

Gliederung

Gliederung.....	4
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis.....	8
1 Auftrag/Fragestellung	10
2 Hintergrund	11
2.1 Organisierte Darmkrebsfrüherkennung in Deutschland	11
2.2 Shield™.....	12
2.3 Epi proColon / ColoHealth	12
3 Methode/Vorgehen	14
3.1 PICOS.....	14
3.2 Definition der Einschlusskriterien.....	16
3.3 Literaturrecherche	17
3.4 Behördenunterlagen.....	18
3.5 Studienregisterrecherche	18
3.6 Screeningprozess	18
3.7 Datenextraktion.....	18
3.8 Verzerrungspotentialbewertung	18
3.9 Suche nach Leitlinien	19
4 Ergebnisse	20
4.1 Literaturrecherche	20
4.2 Behördenunterlagen.....	21
4.3 Studienregisterrecherche	22

4.4	Resultierender Studienpool	23
4.5	Studien- und Patientencharakteristika	24
4.6	Verzerrungspotentialbewertung	27
4.7	Ergebnisse zu Endpunkten.....	31
4.7.1	Zielerkrankung kolorektales Karzinom oder fortgeschrittene Adenome – Endpunkt: Sensitivität und Spezifität	32
4.7.2	Zielerkrankung kolorektales Karzinom – Endpunkte: Sensitivität und Spezifität	32
4.7.3	Zielerkrankung fortgeschrittene Adenome – Endpunkte: Sensitivität und Spezifität	32
4.7.4	UEs und Sicherheit.....	32
4.8	Ergebnisse des Shield™-Tests im Vergleich zu Testgüte-Anforderungen an iFOBTs gemäß oKFE-RiLi.....	33
4.9	Zusammenfassende Bewertung der Datenlage des Shield™-Tests zur Darmkrebsfrüherkennung	33
4.10	Leitlinien	34
5	Diskussion.....	36
6	Fazit.....	39
7	Literaturverzeichnis	40
8	Anhang	42
8.1	Dokumentation der Recherchen	42
8.2	Ausgeschlossene Volltexte	48

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis der Literaturrecherche und des Selektionsprozesses 22

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Einschlusskriterien	16
Tabelle 2:	Ausschlussgründe potenziell relevanter Studien zum Shield™-Test.....	20
Tabelle 3:	Studiencharakteristika	24
Tabelle 4:	Patientencharakteristika der final ausgewerteten Teilnehmenden	27
Tabelle 5:	QUADAS-2 Verzerrungspotential	27
Tabelle 6:	QUADAS-2 Übertragbarkeit	30
Tabelle 7:	Ergebnisse zur Testgüte	31
Tabelle 8:	Leitlinienempfehlungen	34

Abkürzungsverzeichnis

A	Ausschlusskriterien
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
bzw.	beziehungsweise
CE	Conformité Européenne, Europäische Konformität
cfDNA	zellfreie DNA
CT	Computertomographie
ctDNA	Zellfreie Tumor-DNA
d. h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
E	Einschlusskriterien
ECLIPSE	Evaluation of the ctDNA LUNAR Test in an Average Patient Screening Episode
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gFOBT	Guajak-basierter fäkaler Okkultbluttest
ggf.	gegebenenfalls
GIN	Guidelines International Network
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
iFOBT	immunologischer fäkaler Okkultbluttest
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
KI	Konfidenzintervall
KRK	Kolorektales Karzinom

M2-PK	M2-Pyruvatkinese
Max.	Maximalwert
MCED	Multi-cancer early detection-Tests
Min.	Minimalwert
mind.	Mindestens
mm	Millimeter
MR	Magnetresonanztomographie
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPW	negativer prädiktiver Wert
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
oKFE	organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme
PPW	positiver prädiktiver Wert
QoL	Lebensqualität
QUADAS-2	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RiLi	Richtlinie
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TM	Trademark
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschte Ereignisse
USPSTF	United States Preventive Services Task Force
z. B.	zum Beispiel

1 Auftrag/Fragestellung

Der Medizinische Dienst Bund wurde am 09.08.2024 vom GKV-Spitzenverband, Abteilung Medizin, beauftragt, im Rahmen eines Kurzgutachtens einen Überblick über die aktuelle Evidenz sowie Leitlinienempfehlungen zur Detektion von Darmkrebs durch Bluttests im Rahmen einer Früherkennungsuntersuchung zu geben. Dies soll im Jahr 2024 mit dem Fokus auf den kürzlich von der FDA in den USA zugelassenen Shield™-Test der Firma Guardant Health erfolgen. Der ebenfalls von der FDA zugelassene Bluttest Epi proColon ist aktuell nicht auf dem deutschen Markt erhältlich (siehe 2.3), folglich wurde darauf verzichtet, in dem hier vorliegenden Bericht die Evidenz aufzuarbeiten, dies soll in Fol gegutachten erfolgen.

In den Fol gegutachten im Jahr 2025 und 2026 sollen die Übersicht über Evidenz und Leitlinienempfehlungen generell für verfügbare Bluttests zur Detektion von Darmkrebs erfolgen. Gleichzeitig soll ein Monitoring zur Zulassung ähnlicher Bluttests, über laufende Studien sowie Leitlinienempfehlungen auch in anderen Ländern erfolgen. Ziel der Fol gegutachten ist die Aufbereitung der verfügbaren und erwartbaren Evidenz, um eine Einschätzung darüber treffen zu können, ob und ab wann solche Bluttests im Rahmen des Darmkrebscreenings empfehlenswert sein könnten.

2 Hintergrund

Ziel der Früherkennungsuntersuchung auf Darmkrebs ist es einerseits, die als Krebsvorstufen gelgenden kolorektalen Adenome frühzeitig zu erkennen und zu entfernen, um die Darmkrebsentstehung aus diesen Krebsvorstufen zu vermeiden [1]. Andererseits besteht durch die Untersuchung die Möglichkeit, kolorektale Karzinome (KRK) möglichst früh zu identifizieren, noch bevor sie symptomatisch werden und metastasieren, sie gegebenenfalls zu entfernen und zu therapieren. Früherkennungsuntersuchungen sind auch von Bedeutung, da Darmkrebs im Frühstadium häufig keine Beschwerden verursacht und deshalb meist unbemerkt bleibt. Als Goldstandard der Methoden zur Detektion von Darmkrebs gilt die endoskopische Untersuchung mittels Koloskopie mit anschließender Histologie der resezierten Läsionen. Die Alternative der Sigmoidoskopie ist derzeit in Deutschland nicht im Leistungsportfolio der Krankenkassen enthalten und kann somit nicht abgerechnet werden, die Kapsel-Koloskopie ist nicht zur Darmkrebsfrüherkennung empfohlen [1]. Alternativ zu einer invasiven endoskopischen Untersuchung kann ein Test durchgeführt werden, der okkultes Blut im Stuhl entweder immunologisch (iFOBT) oder biochemisch (Guajak-basierter Test, gFOBT) nachweist. „*Der immunologische Blutstuhltest Test auf okkultes Blut im Stuhl hat mit dem G-BA Beschluss vom 21.04.2016 den Guajakharzbasierten Test auf okkultes Blut im Stuhl ersetzt. Grundlage dieser Entscheidung war das MDS-Gutachten zum Vergleich immunologischer Stuhltests mit Guajak-basierten Stuhltests in der Darmkrebsfrüherkennung [2]. Für den iFOBT konnte aufgrund der besseren Testgüte ein Hinweis auf einen Zusatznutzen einer iFOBT-basierten Früherkennung gegenüber einer gFOBT-basierten Früherkennung festgestellt werden*“ [3]. Das Ergebnis eines positiven Stuhltests sollte stets mit einer Koloskopie abgeklärt werden. Alternative Stuhltests existieren, die über die Analyse von DNA (z. B. Cologuard multitarget stool DNA Test, Exact Sciences) oder bestimmten Proteinen (M2-PK-Stuhlttest, ScheBo®, siehe IGeL-Gutachten [4]), ggf. in Kombination mit dem Nachweis von okkultem Blut im Stuhl Darmkrebs detektieren. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt die Krebsfrüherkennungsuntersuchung mittels Stuhluntersuchungen auf DNA-Veränderungen bzw. M2-PK-Stuhlttest nicht [1]. Erst am 04.10.2024 hat die FDA den neuen Stuhltest „Cologuard Plus“ (Exact Sciences) für die Früherkennung von Darmkrebs zugelassen [5]. Als radiologische Verfahren stehen die CT-Kolonographie und die MR-Kolonographie zur Verfügung, auch diese sollten laut deutscher S3-Leitlinie nicht für die Darmkrebsfrüherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung eingesetzt werden [1].

2.1 Organisierte Darmkrebsfrüherkennung in Deutschland

Die Richtlinie (RiLi) des Gemeinsamen Bundesausschusses für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE) regelt das Programm zur Früherkennung von Darmkrebs mittels Koloskopie und immunologischem Stuhltest auf okkultes Blut (iFOBT). Der Anspruch auf die Früherkennungsuntersuchung besteht für Versicherte ab dem 50. Lebensjahr [6]:

„*Versicherte Männer im Alter von 50 bis einschließlich 54 Jahren können zwischen einem jährlichen Test auf occultes Blut im Stuhl und einer Koloskopie entscheiden. Versicherte Frauen im Alter von 50 bis einschließlich 54 Jahren können sich für einen jährlichen Test auf occultes Blut im Stuhl entscheiden. Versicherte Männer und Frauen ab dem Alter von 55 Jahren können zwischen einem Test auf occultes Blut im Stuhl, der alle zwei Jahre durchgeführt wird und einer Koloskopie entscheiden. Wird eine Koloskopie durchgeführt, ist in den auf das Untersuchungsjahr folgenden neun Kalenderjahren keine Früherkennungsmethode anzuwenden.*“

„Der Test auf occultes Blut im Stuhl erfolgt anhand einer Stuhlprobe mit einem quantitativen immunologischen Test (i-FOBT)“. [6]

Die Richtlinie regelt auch die Durchführung und die Qualitätsanforderungen an die beiden Untersuchungsmethoden. Für den quantitativen immunologischen Stuhltest besteht für die Testgüte folgende Anforderung [6]: „Mit der Untersuchung von nur einer Stuhlprobe werden für die Detektion von kolorektalen Karzinomen oder fortgeschrittenen Adenomen eine Sensitivität von mindestens 25% und eine Spezifität von mindestens 90% erreicht.“

2.2 Shield™

Bei dem Shield™-Test (alternative Namen: LUNAR-2, ctDNA Lunar Test, Guardant Test) der Firma Guardant Health wird die Analyse einer Blutprobe durchgeführt, um das Vorliegen eines KRK im Rahmen einer Früherkennung zu detektieren. Hierzu wird der zu testenden Person Blut abgenommen und im Anschluss aus dem Blutplasma die zellfreie DNA isoliert (cfDNA). Es erfolgt die Analyse unter Einsatz von *Next-Generation Sequencing* und bioinformatischen Algorithmen von drei verschiedenen Parametern:

- 1) dem Methylierungsstatus der cfDNA
- 2) dem Fragmentierungsmuster der cfDNA
- 3) dem Vorhandensein von somatischen Mutationen in den Genen *APC* und *KRAS*

Aus diesen Parametern wird final das Ergebnis „negativ“ (normaler Status) oder „positiv“ (abnormaler Status) ermittelt. Ein positives Ergebnis deutet auf ein KRK oder fortgeschrittenes Adenom hin und es sollte – analog zum positiven immunologischen Stuhltest – eine Abklärungskoloskopie erfolgen.

Der Test hat im Juli 2024 in den USA eine FDA-Zulassung für den Einsatz als Krebsfrüherkennungsuntersuchung auf das KRK bei Personen mit durchschnittlichem Erkrankungsrisiko ab 45 Jahren erhalten [7]. Der Test erfüllt die Kriterien für die Kostenübernahme durch die *Centers for Medicare and Medicaid* im 3-Jahres-Abstand bei der Anwendung in einer asymptomatischen Bevölkerung mit durchschnittlichem Erkrankungsrisiko im Alter von 50 bis 85 Jahren (<https://investors.guardanthealth.com/press-releases/press-releases/2024/Guardant-Healths-FDA-approved-Shield-Blood-Test-Now-Commercially-Available-in-U.S.-as-a-Primary-Screening-Option-for-Colorectal-Cancer/default.aspx>). Die Leistungskriterien sind in der National Coverage Determination in den USA im Jahr 2021 explizit festgelegt worden und umfassen für Bluttests zum Darmkrebscreening neben einer FDA-Zulassung eine nachgewiesene Sensitivität $\geq 74\%$ und Spezifität $\geq 90\%$ für die Detektion von KRK verglichen mit dem Referenzstandard (Koloskopie) (<https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/ncd.aspx?ncdid=281&ncdver=6>).

2.3 Epi proColon / ColoHealth

Bei dem Epi proColon-Test der deutschen Firma Epigenomics AG handelt es sich um den ersten Bluttest, der zur Früherkennung von Darmkrebs in 2011 in Europa als In-Vitro-Diagnostikum CE zertifiziert und in den USA von der FDA im Jahr 2016 zugelassen wurde. Der Test darf in den USA bei Personen zum Einsatz kommen, die mindestens 50 Jahre alt sind und ein durchschnittliches Erkrankungsrisiko

für Darmkrebs haben. Den Personen muss jedoch eine Testung mit den empfohlenen Verfahren gemäß USPSTF-Leitlinie für Screening auf KRK (2008), (d. h. Koloskopie, Sigmoidoskopie und hochsensitiver fäkaler okkulter Bluttest) angeboten und dieses Angebot abgelehnt worden sein [8]. Personen mit positivem Epi proColon-Test sollen eine Abklärungskoloskopie erhalten. Epi proColon hat keine Erstattungsfähigkeit durch die staatliche US-amerikanische Krankenversicherung Centers for Medicare & Medicaid Services erhalten (Epigenomics Geschäftsbericht 2022, https://www.epigenomics.com/wp-content/uploads/2023/04/EPI_D_GB2022_230425_sec.pdf).

Für den Test wird zellfreie Tumor-DNA aus dem Blutplasma der/des Screeningteilnehmenden isoliert und mittels Real-time PCR die Methylierung des *SEPTIN9*-Promotors detektiert. Eine erhöhte Methylierung weist auf das Vorhandensein eines KRK hin. Es wird ein qualitatives Ergebnis (negativ bzw. positiv) erzielt.

Auf schriftliche Anfrage des Teams Medizinprodukte des Medizinischen Dienst Bund teilte der Hersteller mit, dass der Vertrieb von Epi proColon im Februar 2023 eingestellt wurde. Der Test wurde an das Unternehmen New Day Diagnosis (USA) verkauft und hat derzeit keine CE-Zertifizierung mehr, ist aber weiterhin FDA-zertifiziert. Der Test soll unter dem neuen Namen „ColoHealth“ ab Ende des Jahres 2024 in Deutschland erhältlich sein.

Aufgrund der Tatsache, dass der Test aktuell nicht auf dem deutschen Markt verfügbar ist, wurde darauf verzichtet, in dem aktuell vorliegenden Gutachten die Evidenz für den Epi proColon bzw. Colo-Health aufzuführen. Dies soll in dem Fol gegutachten im kommenden Jahr (2025) erfolgen.

3 Methode/Vorgehen

Für die systematische Bewertung der Evidenzlage wurden folgende Arbeitsschritte durchgeführt:

- Definition der Einschlusskriterien relevanter Studien
- Durchführung einer systematischen Literaturrecherche
- Entscheidung über Ein- und Ausschluss der identifizierten Referenzen anhand der definierten Kriterien
- Datenextraktion
- Bewertung des Verzerrungspotenzials
- Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

3.1 PICOS

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

Da davon ausgegangen wurde, dass für den Einsatz des Shield™-Tests keine Studien dieses Typs identifiziert werden, wurden auch Studien zur Testgüte des Shield™-Tests herangezogen.

Aus der Beauftragung ließ sich folgendes PICOS-Schema ableiten:

- **Population:** Population, die für ein Darmkrebscreening infrage kommt; Personen ab ca. 40 Jahren ohne KRK (aktuell oder in der Vergangenheit), ohne Verdacht auf KRK, ohne KRK-typische Symptome, ohne erhöhtes Risiko für KRK aufgrund genetischer Erkrankung oder chronisch-entzündlicher Darmerkrankung und ohne familiäre Vorbelastung
- **Intervention:** Einsatz des Shield™-Tests als Screeningtest zur Detektion von KRK im Blut; Stuhltests sowie Tests zur Früherkennung von verschiedenen Krebsarten (Multi-cancer early detection-Tests, MCED-Tests) wurden ebenso nicht berücksichtigt wie der Einsatz eines Tests zur Prognose oder Therapieentscheidung bei Erkrankten
- **Kontrolle:** es wurden Vergleiche gegenüber einem Test gemäß oKFE-RiLi (Koloskopie, iFOBT) berücksichtigt; für Testgütestudien musste kein Vergleich vorliegen; für Konkordanzstudien wurden Vergleiche mit dem iFOBT berücksichtigt
- **Referenzstandard:** Koloskopie; zur Berechnung der diagnostischen Güte musste als Referenzstandard eine Koloskopie durchgeführt werden
- **Endpunkte:** bei Nutzenstudien wurden patientenrelevante Endpunkte (Mortalität (krebspezifische und Gesamt mortalität), krankheitsspezifische Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs, Überdiagnosen, Schäden durch falsche Screeningergebnisse) als relevant erachtet; bei Testgütestudien wurden Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert) und zu direkten Schäden durch den Indextest als

relevant erachtet; bei Konkordanzstudien wurden die Endpunkte: Konkordanz in Form einer positiven und einer negativen Übereinstimmung als relevant betrachtet.

- **Studientyp:** bei Nutzenstudien RCTs und, sofern keine RCTs vorliegen, vergleichende Kohortenstudien mit adäquater Confounderkontrolle; bei Diagnosestudien Phase-III-Diagnosestudien (siehe unten), die den Shield™-Test untersuchen und folgende Kriterien erfüllen: (a) Referenzstandard: Qualitätsgesicherte Koloskopie; (b) Verifikation aller Shield™-Testbefunde durch den Referenzstandard; Konkordanzstudien, bei denen alle Teilnehmenden sowohl einem Shield™-Test als auch einem iFOBT unterzogen wurden.
- **Setting:** Bevölkerungsbezogene Screening-Situation, ambulante Versorgung

Unter einer **Phase-III-Diagnosestudie** wird hier – der Definition von Köbberling et al. [9] folgend – eine Studie verstanden, in der bei jeder/jedem Studienteilnehmenden sowohl der Shield™-Test als auch der Referenzstandard durchgeführt werden soll.

Die in eine Phase-III-Diagnosestudie eingeschlossenen Personen sollen eine repräsentative Stichprobe darstellen – hier repräsentativ für die Screening-Population (in Deutschland) im Alter ab 40 Jahren. Dies ist ein wesentliches Merkmal von Phase-III-Diagnosestudien.

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

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

Wie in Abschnitt 2.1 erläutert, sollen beim Darmkrebs-Screening sowohl kolorektale Adenome als auch KRK (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 KRK** festgelegt.

Erläuterung zu Konkordanzstudien:

Auch Studien, die die Konkordanz zwischen dem Testergebnis des iFOBTs und des Bluttests Shield™ 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 Shield™-Test äquivalent zum iFOBT ist. Der Shield™-Test würde in diesem Fall keine zusätzlichen Informationen im Vergleich zum iFOBT liefern.
- Der iFOBT und der Shield™-Test 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 Shield™-Test kolorektale Karzinome und Adenome detektieren, indem er 3 verschiedene Veränderungen in der zellfreien Tumor-DNA (Methylierung, Fragmentierung, somatische Mutation in 2 Genen) im Blutplasma nachweist. Das bedeutet, dass der Shield™-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 Patientinnen und Patienten mit nichtblutenden Neoplasien gar nicht angestrebt. Umgekehrt könnte der iFOBT beispielsweise bei einer Person mit Hämorrhoiden falsch-positive Testergebnisse anzeigen und der Shield™-Test ein richtig-negatives Ergebnis. Weisen iFOBT und Shield™-Test bei Personen, wie in diesen Beispielen, abweichende Testergebnisse auf, könnte man daraus keinen Vorteil oder Nachteil des Shield™-Tests ableiten, da die Korrektheit des Testergebnisses in diesem Studiendesign nicht überprüft wird. Gibt es bei einer Person abweichende Testergebnisse, wüsste man also nicht, welcher Test die richtige Diagnose stellt. Würde der Fall eintreten, dass iFOBT und Shield™-Test eine geringe Konkordanz aufweisen, ließe sich daraus keine Aussage zu Nutzen oder Schaden ableiten.

3.2 Definition der Einschlusskriterien

Für die Studienauswahl wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Einschlusskriterien definiert.

Tabelle 1: Einschlusskriterien

Einschlusskriterien		
1.	Population	Screeningpopulation <ul style="list-style-type: none">• keine Symptome• kein Verdacht auf KRK• keine Hochrisikopatienten wegen genetischer Erkrankung oder chronisch-entzündlicher Darmerkrankung• keine Personen mit familiärer Vorbelastung• keine Kontrollkoloskopie wegen früherer Darmkrebskrankung• Alter ab ca. 40 Jahren
2.	Intervention	Shield™-Test (Guardant Health) als Screeningtest zur Detektion von KRK im Blut

Einschlusskriterien		
3.	Kontrolle	Test gemäß oKFE-RiLi (Koloskopie, iFOBT), für Testgütestudien: keine Kontrolle; für Konkordanzstudien: iFOBT gemäß oKFE-RiLi
4.	Referenzstandard	Koloskopie mit anschließender Histologie der resezierten Läsionen
5.	Outcomes	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität (krebspezifische und Gesamt mortalität), krankheitsspezifische Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs, Schäden durch falsche Ergebnisse, Überdiagnosen; Testgüte (Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert), direkte Schäden durch den Test; Konkordanz: positive Übereinstimmung, negative Übereinstimmung
6.	Beobachtungsdauer	Keine Einschränkung
7.	Studiendesign	RCTs und, sofern keine RCTs vorliegen, vergleichende Kohortenstudien mit adäquater Confounderkontrolle; diagnostische Testgütestudien (Phase III nach Köbberling); Konkordanzstudien
8.	Dokument	Vollpublikation ^a
9.	Sprache	Englisch oder Deutsch
10.	Dokumenttyp	Primärstudie

a: Als Vollpublikation galten auch Studienberichte, Einträge in öffentliche Studienergebnisregister, Ergebnisse in Behördenunterlagen

Abkürzungen: iFOBT: immunologischer fäkaler Okkultbluttest; KRK: Kolorektales Karzinom; oKFE-RiLi: organisierte Krebsfrüherkennungs-Richtlinie; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; UE: unerwünschte Ereignisse

3.3 Literaturrecherche

Es wurde eine systematische Recherche in bibliographischen Datenbanken durchgeführt. Für die bibliographische Recherche wurden folgende Datenbanken ohne Zeitbegrenzung durchsucht (Zeitpunkt der Recherche: 30.08.2024/2.09.2024):

- Medline (via PubMed)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- EMBASE (via Ovid)
- Epistemonikos

Thematisch potenziell relevante, systematische Reviews wurden nach zusätzlichen relevanten Primärstudien, die nicht durch die systematische Literaturrecherche identifiziert wurden, durchsucht. Für eine Handsuche wurde ergänzend die Internetseite von Guardant Health, dem Hersteller des Shield™-Tests, durchsucht.

Die Recherchestrategien befinden sich im Anhang (siehe Kapitel 8.1).

3.4 Behördenunterlagen

Auf den Seiten der FDA (www.fda.gov) wurde am 12.08.2024 nach Unterlagen zum Shield™-Test gesucht.

3.5 Studienregisterrecherche

Zusätzlich wurden die folgenden Studienregister zur Identifikation nicht publizierter oder noch laufender Studien durchsucht (Zeitpunkt der Recherche: 04.09.2024):

- Clinicaltrials.gov
- WHO ICTRP

Die Recherchestrategien befinden sich im Anhang (siehe Kapitel 8.1).

3.6 Screeningprozess

Das Titel-Abstract-Screening der in der Recherche in bibliographischen Datenbanken identifizierten Referenzen wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Referenzen, die von mindestens einer Person als potentiell relevant erachtet wurden, wurden im Volltext beschafft. Auch die Volltextpublikationen wurden unabhängig voneinander durch zwei Personen dahingehend geprüft, ob sie den Einschlusskriterien entsprachen. Diskrepanzen in der Beurteilung wurden im Dialog gelöst. Nicht relevante Publikationen wurden unter Angabe des Ausschlussgrunds ausgeschlossen.

3.7 Datenextraktion

Für alle eingeschlossenen Primärstudien wurde die Extraktion von Studien- und Patientencharakteristika sowie von Ergebnissen zu relevanten Endpunkten von einer Person durchgeführt und von einer zweiten Person überprüft. Die Extraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Die extrahierten Studiencharakteristika umfassten u. a. die Anzahl an Studienzentren, die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sowie Informationen zum Indextest und zum Referenzstandard. Als Patientencharakteristika wurden Alter und Geschlecht extrahiert.

3.8 Verzerrungspotentialbewertung

Das Verzerrungspotenzial wurde gemäß des QUADAS-2 Tools bewertet [10]. Die Bewertung des Verzerrungspotentials erfolgte von zwei Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden im Dialog gelöst.

3.9 Suche nach Leitlinien

Es wurde eine fokussierte Recherche nach Leitlinien am 10.10.2024 durchgeführt. Hierzu wurden die Homepages der folgenden Institutionen nach thematisch relevanten Leitlinien durchsucht: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), Guidelines International Network (GIN). Zudem wurde per freier Internetrecherche nach weiteren relevanten Leitlinien recherchiert.

Es wurden evidenzbasierte Leitlinien der letzten 5 Jahre aus OECD-Staaten als relevant erachtet. Deutsche Leitlinien wurden auch dann dargestellt, wenn sie nicht evidenzbasiert bzw. älter als 5 Jahre waren.

4 Ergebnisse

4.1 Literaturrecherche

Das Ergebnis der Recherche und des Selektionsprozesses ist in Abbildung 1 dargestellt. Insgesamt wurden durch die systematische Recherche nach Studien nach Entfernung von Duplikaten 1.702 Treffer erzielt, von denen 91 im Volltext gesichtet wurden. Weitere 2 Treffer wurden durch die Handrecherche auf der Internetseite des Herstellers des Tests identifiziert und im Volltext gesichtet. Als relevant für die zugrundeliegende Bewertung wurde 1 Treffer betrachtet.

Die Liste der Treffer, die in der systematischen Recherche identifiziert wurden, ist beim Medizinischen Dienst Bund archiviert und kann bei Bedarf angefragt werden. Im Anhang (siehe Kapitel 8.2) ist eine Liste der als Volltext gesichteten, ausgeschlossenen Referenzen mit dem zugehörigen Ausschlussgrund aufgeführt.

Es wurden keine Studien identifiziert, die den patientenrelevanten Nutzen oder Schaden der gesamten Screeningkette mittels Shield™-Test („Nutzenstudien“) untersuchen.

Identifiziert wurde eine Studie zur Testgüte des Shield™-Tests im Vergleich zum Referenzstandard Koloskopie [11].

Es wurde keine Studie identifiziert, die die Konkordanz zwischen dem Testergebnis des Shield™-Tests und eines iFOBTs (gemäß oKFE-RiLi) untersucht.

Die aus der Studie extrahierten Ergebnisse zu den vorab festgelegten Endpunkten (siehe Fragestellung) sind in der Ergebnisübersicht der Studien dargestellt (siehe Tabelle 7). Hinsichtlich der Verfügbarkeit von Ergebnissen ist festzustellen:

- Ergebnisse zu Sensitivität und Spezifität des Shield™-Tests liegen aus der eingeschlossenen ECLIPSE-Studie von Chung et al. (2024) vor.

Zudem wird nachfolgend in Tabelle 2 der Ausschluss potenziell relevanter Studien dargestellt, die zum Shield™-Test durchgeführt wurden.

Tabelle 2: Ausschlussgründe potenziell relevanter Studien zum Shield™-Test

Studie	Kurzbeschreibung	Ausschlussgrund
Coronado et al., 2024 (NCT05987709) [12]	P: Personen, die ein Darmkrebsscreening mittels iFOBT nicht durchgeführt haben I: Angebot, ein blutbasiertes Darmkrebscreening mittels Shield™-Test durchzuführen C: usual care (Erinnerung an Darmkrebsscreening per E-Mail/Telefon/Brief) O: Adhärenz bei Darmkrebsscreenings; Teilnahme an Koloskopie zur Abklärung eines positiven Screening-Tests	Endpunkte

Studie	Kurzbeschreibung	Ausschlussgrund
	S: RCT	
Bessa et al., 2023 [13]	P: I) iFOBT-positive Personen II) Personen mit Diagnose eines KRK I: LUNAR-2/Shield™ R: Koloskopie O: Testgüte (Sensitivität, Spezifität) S: Diagnosestudie	Population
Schneider et al., 2023 [14]	P: Personen, die blutbasiertes Darmkrebs-screening mittels Shield™-Test angeboten bekommen haben und dieses durchführten oder nicht; Leistungserbringer, die Darmkrebs-screenings durchführen O: Fragen zu Motivation, Erwartungen sowie Vor- und Nachteilen hinsichtlich der Anwendung eines blutbasierten Tests als Darmkrebscreening S: Qualitative Studie (Interviewstudie)	Studiendesign
Forbes et al., 2024 [15]	P: hypothetische Kohorten von Personen (45 bis 74 Jahre) ohne bekannte Risikomerkmale für Darmkrebs mit durchschnittlichem Risiko, die sich derzeit im Rahmen der Standardversorgung einer routinemäßigen Darmkrebsvorsorge unterziehen I: Screening mit blutbasiertem Test C: kein Screening; Screening mit Koloskopie; Screening mit iFOBT, Screening mit Multitar-get-DNA-Stuhltest O: gewonnene Lebensjahre, Anzahl der Koloskopien, Anzahl der (nicht koloskopischen) Tests, vermiedene Darmkrebs-Todesfälle, Darmkrebsfälle S: Simulationsstudie	Studiendesign
Abkürzungen: C: Komparator; DNA: Desoxyribonukleinsäure; I: Intervention; iFOBT: immunologischer fäkaler Okkultbluttest; O: Outcome; P: Population; S: Studiendesign		

4.2 Behördenunterlagen

Auf der Homepage der FDA wurden das Zulassungsschreiben [7] sowie die Zusammenfassung von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten [16] zum Shield™-Test identifiziert. Diese Dokumente enthalten keine für das vorliegende Gutachten relevanten Ergebnisdaten zur Studie ECLIPSE, die über die im Artikel berichteten Ergebnisse hinausreichen.

4.3 Studienregisterrecherche

Durch die Studienregisterrecherche nach laufenden und abgeschlossenen Studien wurden insgesamt 40 Treffer identifiziert, davon 15 Treffer in [clinicaltrials.gov](#) und 25 Treffer in WHO ICTRP. Von den 40 Treffern analysierte keiner den Indextest Shield™, folglich war kein Treffer als relevant anzusehen.

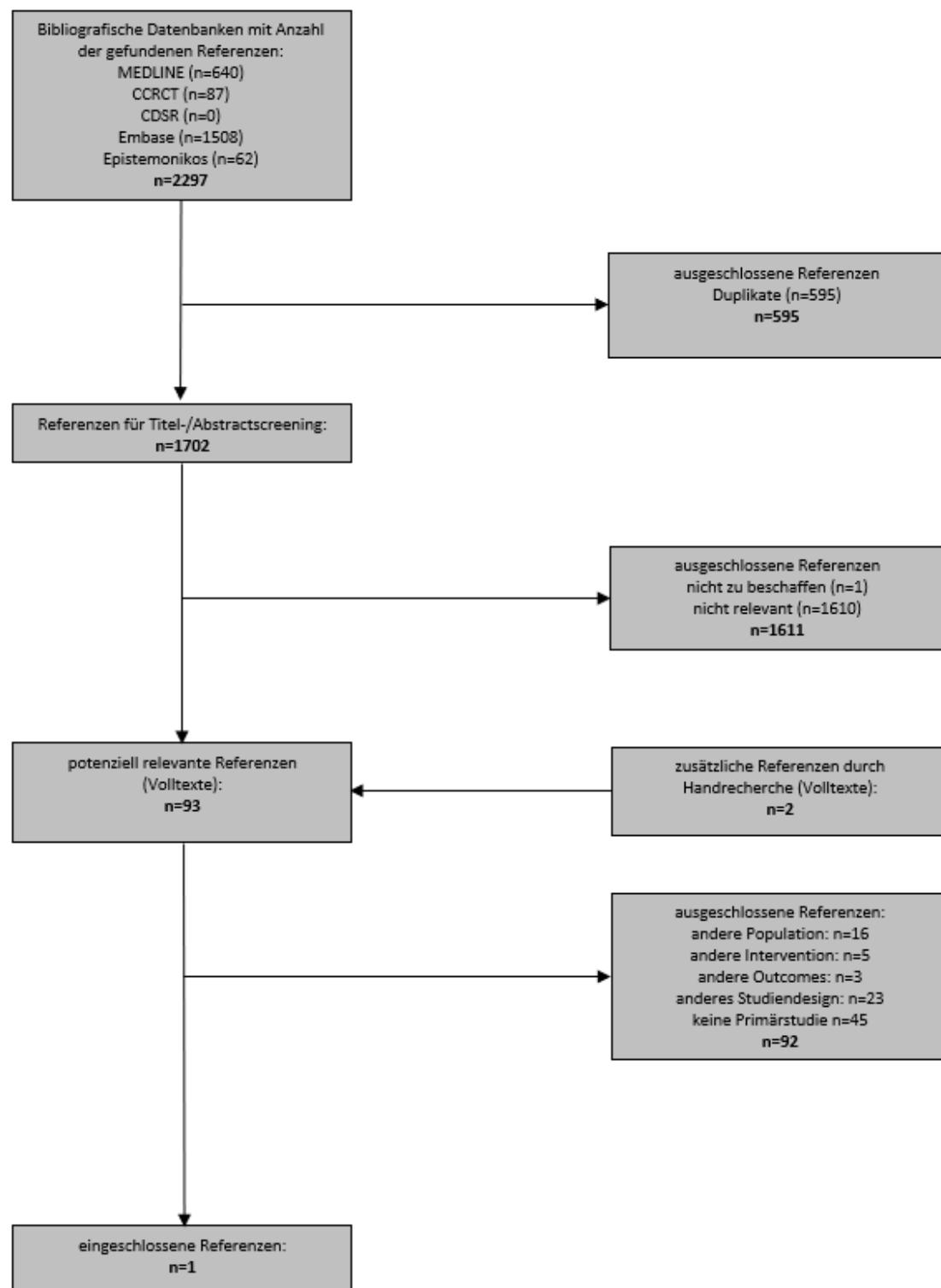


Abbildung 1: Ergebnis der Literaturrecherche und des Selektionsprozesses

4.4 Resultierender Studienpool

In das vorliegende Kurzgutachten wurde eine Studie eingeschlossen. Es handelt sich dabei um die Studie ECLIPSE (Evaluation of the ctDNA LUNAR test in an Average Patient Screening Episode) [11].

4.5 Studien- und Patientencharakteristika

Tabelle 3: Studiencharakteristika

Studie, Autor, Jahr	Design	Setting, Anzahl Zentren, Land, Rekrutierungszeitraum, Beobachtungsdauer	Anzahl Personen	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Indextest	Referenzstandard	Primärer Endpunkt und weitere relevante Endpunkte
ECLIPSE, NCT04136002 Chung et al., 2024 [11]	Prospektive multizentrische Beobachtungsstudie, Phase-III-Diagnosestudie nach Köbberling	Ambulante Versorgung und Endoskopie-zentren in akademischen und kommunalen Institutionen, 265 Zentren, USA, 10/2019 – 09/2022 Beobachtungsdauer: 1 Jahr bzw. 2 Jahre nach Indexkoloskopie werden die Studienteilnehmenden kontaktiert, um Krebs-Diagnosen im	Rekrutierung: 22.877 Teilnehmende (inkl. 65 auswertbare Teilnehmende mit Koloskopie-identifizierten KRK) Validierungskohorte: 10.258 Teilnehmende (inklusive 65 Personen mit KRK); 10.193 Teilnehmende ohne KRK wurden zufällig aus den rekrutierten Personen ausgewählt Finale Analyse: 7.861 Teilnehmende (76,6 % der Validierungskohorte) waren für die finale Analyse auswertbar	E: Alter von 45 bis 84 Jahre, durchschnittliches Darmkrebsrisiko, Teilnahme an einer Routinekoloskopie zu Krebsfrüherkennung. A: frühere Krebserkrankung, bekannte entzündliche Darmerkrankung, erbliche Prädisposition für Darmkrebs, Darmkrebs bei einem Verwandten ersten Grades, kürzliches Darmkrebsscreening (Koloskopie innerhalb der letzten 9 Jahre, positives iFOBT/gFOBT-Ergebnis innerhalb der letzten 6 Monate oder Anwendung des multitarget DNA-Stuhltests oder des methylierten Septin9-Bluttests innerhalb der letzten 3 Jahre)	Blutanalyse mittels Shield™-Test (Guardant Health), die Blutabnahme erfolgte vor der medizinischen Vorbereitung für die Koloskopie (am Tag der Rekrutierung für die Studie)	Screening-Koloskopie gemäß Standardversorgung ^b , definiert als komplette und valide Koloskopie; Dokumentation der Größe und Lokalisation der Koloskopie-identifizierten Läsionen und histopathologischer Review der resezierten Läsionen; Lagen mehrere Läsionen für einen histopathologischen Review vor, wurde die fortgeschrittenste Läsion herangezogen.	Co-Primär: Sensitivität für die Detektion eines KRK, Spezifität für die Detektion einer fortgeschrittenen Neoplasie ^c ; Sekundär: Sensitivität für die Detektion einer fortgeschrittenen präkanzerösen Läsion ^d ; Sicherheit: unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

		Intervall unab- hängig von der Indexinterven- tion zu melden. ^a					
a: Diese Ergebnisse wurden nicht in der Publikation, jedoch im FDA-Dokument [16] berichtet.							
b: Die Koloskopie sollte innerhalb von 60 Tagen nach Studieneinschluss (d. h. auch nach Blutabnahme für den Shield™-Test) erfolgen. Aufgrund der Coronapandemie kam es zu prozeduralen Verzögerungen und es wurde ein erweitertes Zeitfenster erlaubt. Eine Wiederholung der Koloskopie war aus klinischen Gründen erlaubt, wenn sie innerhalb des Studienzeitraums stattfand.							
c: definiert als kolorektaler Krebs oder fortgeschrittene präkanzeröse Läsion identifiziert bei der Koloskopie; im Unterschied dazu war eine kolorektale Neoplasie definiert als kolorektaler Krebs, fortgeschrittene präkanzeröse Läsion oder nicht- präkanzeröse Läsion identifiziert bei der Koloskopie.							
d: definiert als fortgeschrittenes Adenom (tubuläres Adenom ≥ 10 mm in der größten Dimension, Adenom jeder Größe mit villösen Eigenschaften, hochgradige Dysplasie oder Karzinoma <i>in situ</i> oder sessile serratierte Läsion mit mind. 10 mm in der größten Dimension.							
Abkürzungen: A: Ausschlussgründe; E: Einschlussgründe; iFOBT: immunologischer fäkaler okkulter Bluttest; gFOBT: Guajak-basierter fäkaler okkulter Bluttest; KRK: kolorektales Karzinom; mm: Millimeter; mind.: mindestens							

Die ECLIPSE-Studie (Evaluation of the ctDNA Guardant LUNAR-2 test in an Average Patient Screening Episode) ist eine Phase-III-Diagnose-Studie nach Köbberling [11]. Als Population wurden Personen im Alter von 45 bis 84 Jahren¹ eingeschlossen, die ein durchschnittliches Erkrankungsrisiko für Darmkrebs aufwiesen und eine anlasslose Routine-Koloskopie als Darmkrebsfrüherkennungsuntersuchung in Anspruch nehmen wollten (siehe Tabelle 3). In Anlehnung an die Definition von Köbberling et al. für die Phase-III-Diagnosestudien war bei jeder/jedem Studienteilnehmenden der Auswertungs-population sowohl die Durchführung des Shield™-Tests als auch des Referenzstandards Koloskopie vorgesehen. Ebenso wurden für die Studie Personen rekrutiert, die eine Koloskopie im Rahmen einer Darmkrebs-früherkennung durchführen wollten.

Die Screening-Koloskopie mit anschließender histopathologischer Analyse der resezierten Läsionen diente als Referenzstandard. Als Indexintervention wurde eine Blutprobe, die vor der klinischen Vorbereitung der Koloskopie abgenommen wurde, mittels Shield™-Tests analysiert. Als primäre Endpunkte der Studie sollten die Sensitivität des Shield™-Tests für die Detektion eines KRK sowie die Spezifität für die Detektion einer fortgeschrittenen Neoplasie im Vergleich zum Referenzstandard Koloskopie mit anschließender histopathologischer Diagnose untersucht werden. Eine fortgeschrittene kolorektale Neoplasie war definiert als kolorektaler Krebs oder fortgeschrittene präkanzeröse Läsion. Als präkanzeröse Läsion wurden fortgeschrittene Adenome (tubuläres Adenom ≥ 10 mm in der größten Dimension, Adenom jeder Größe mit villösen Eigenschaften, hochgradige Dysplasie oder Karzinoma *in situ*) oder sessile serratierte Läsionen mit mindestens 10 mm in der größten Dimension definiert.

Es wurden 22.877 Studienteilnehmende in 265 US-amerikanischen Zentren rekrutiert, die Koloskopien als ambulante Versorgung oder in Endoskopiezentren durchgeführt haben. Mit der Begründung, dass die Studie für den co-primären Endpunkt der Spezifität mit 7.000 Teilnehmenden ohne fortgeschrittene Neoplasie hinreichend gepowert war, wurden 12.619 Personen ohne Diagnose eines KRK nicht für die Analyse berücksichtigt. Die klinische Validierungskohorte umfasste somit 10.258 Personen – 65 Personen wurden in dieser Kohorte aufgrund eines per Koloskopie identifizierten KRK berücksichtigt, 10.193 Teilnehmende ohne KRK wurden per gemäß Alter stratifizierten Zufallsstichprobe aus den rekrutierten Personen ausgewählt. Die Stratifizierung erfolgte so, dass die Altersverteilung der ausgewählten Teilnehmenden ohne Darmkrebs der Altersverteilung in den USA für das Jahr 2020 entsprechen sollte. Von den 10.258 Personen der klinischen Validierungskohorte wurden 2.397 Personen nicht für die Analyse berücksichtigt, 157 aufgrund Nicht-Erfüllung der Einschlusskriterien, 1.729 aufgrund nicht abgeschlossener oder fehlerhafter Koloskopie, 213 aufgrund einer fehlenden Untersuchung mittels Shield™-Test und 298 aufgrund ungültiger Ergebnisse des Shield™-Tests. Für die finale Auswertung wurden somit Daten von 7.861 Personen berücksichtigt.

Patientencharakteristika für die Auswertungspopulation können Tabelle 4 entnommen werden. Die Geschlechterverteilung in der Population war nahezu gleich (53,7 % Frauen und 46,3 % Männer). Die ethnische Zusammensetzung der Studienpopulation war repräsentativ für die US-amerikanische Population. Bei 78,5 % der Personen ging die Abstammung auf eine beliebige ursprüngliche Gruppe in Europa, dem Nahen Osten oder Nordafrika zurück (https://www.census.gov/glossary/#term_Race?term=White). Hinsichtlich der Anteile an Personen in den Alterskategorien 50 bis 59 Jahre, 60 bis 69 Jahre und 70 bis 79 Jahre zeigten sich – aufgrund der für das Alter

¹ Die USPSTF empfiehlt eine Darmkrebsfrüherkennungsuntersuchung für Personen im Alter von 45 bis 75 Jahren und für Personen im Alter von 76 bis 85 Jahren ein selektives Screening in Abhängigkeit des Gesundheitszustandes, früherer Screeninguntersuchungen und der Patientenpräferenz [17].

stratifizierten Stichprobenziehung – Abweichungen zwischen der rekrutierten Population und der Auswertungspopulation:

- 50 bis 59 Jahre: 28,0 % (Rekrutierungspopulation) vs. 38,9 % (Auswertungspopulation),
- 60 bis 69 Jahre: 48,9 % (Rekrutierungspopulation) vs. 31,0 % (Auswertungspopulation),
- 70 bis 79 Jahre: 14,1 % (Rekrutierungspopulation) vs. 21,2 % (Auswertungspopulation).

Tabelle 4: Patientencharakteristika der final ausgewerteten Teilnehmenden

ECLIPSE Chung et al. 2024 (QUELLE)		N = 7.861
Alter		
Alter MW ± SD (Jahre),		60,3 ± 9,1
Alter Minimum – Maximum (Jahre)		45-84
Geschlecht		
Anteil Frauen (%)		53,7
Anteil Männer (%)		46,3
Altersgruppe (%)		
45 – 49 Jahre		8,1
50 – 59 Jahre		38,9
60 – 69 Jahre		31,0
70 – 79 Jahre		21,2
≥ 80 Jahre		0,7
Abkürzungen: MW: Mittelwert; N: Anzahl; SD: Standardabweichung		

4.6 Verzerrungspotentialbewertung

Tabelle 5: QUADAS-2 Verzerrungspotential

Studie	Patientenselektion (Domäne 1)	Indextest I: (Domäne 2)	Referenzstandard (Domäne 3)	Patientenfluss und zeitlicher Ablauf (Domäne 4)	Zusammenfassende Einschätzung
ECLIPSE Chung et al., 2024	unklar	niedrig	niedrig	hoch	hoch
Kategorien: niedrig/hoch/unklar					

Nach Anwendung des QUADAS 2-Tools wurde die ECLIPSE-Studie (Chung et al., 2024 [11]) als hoch verzerrt bewertet. Dies basiert auf der Einschätzung eines unklaren Verzerrungspotentials in der

Domäne Patientenselektion und einem hohen Verzerrungspotential in der Domäne Patientenfluss und zeitlicher Ablauf.

In der Domäne Patientenselektion wird das Verzerrungspotential als unklar eingeschätzt, da nicht eindeutig nachvollziehbar ist, ob für die Rekrutierung eine konsekutive oder zufällige Stichprobe herangezogen wurde oder dies nicht der Fall war. Im statistischen Analyseplan ist angegeben, dass die Rekrutierung altersangepasst erfolgen sollte, um genügend Personen mit KRK zur Untersuchung der Sensitivität des Tests einschließen zu können. Ziel war, die Prävalenz von KRK in der Studie von 0,4 % auf 0,7 % zu erhöhen, ohne dabei deutlich von der natürlichen KRK-Prävalenz bei Männern und Frauen mit durchschnittlichem Risiko abzuweichen. Um dies zu erreichen, war vorgesehen, dass mindestens 65 % der Studienteilnehmenden ein Alter von 60 bis 84 Jahren aufweisen. Der Anteil an rekrutierten Personen mit einem solchen Alter betrug 63,6 %. In der klinischen Validierungskohorte und der finalen Auswertungspopulation betrug dieser Anteil durch die Angleichung an die Altersverteilung in den USA 54,6 % bzw. 52,9 %.

Es ist unklar, wie sehr durch diese Anreicherung von der Rekrutierung einer konsekutiven oder zufallsbedingten Stichprobe abgewichen wurde und wie hoch die damit einhergehende Verzerrung ausfällt.

Hinsichtlich der Domänen Indextest und Referenzstandard wird das Verzerrungspotential jeweils als niedrig eingeschätzt. Die Interpretation des Indextests erfolgte ohne Wissen des Ergebnisses aus dem Referenzstandard und der Referenzstandard, die Koloskopie, wurde ohne Wissen des Ergebnisses aus dem Shield™-Test interpretiert und wird als Goldstandard zur Identifikation von Personen mit KRK angesehen.

Für die Domäne Patientenfluss und zeitlicher Ablauf wird das Verzerrungspotential als hoch eingeschätzt. Alle ausgewerteten Personen erhielten den gleichen Referenzstandard, die Koloskopie, sodass hieraus kein hohes Verzerrungspotential resultiert. Zwischen der Blutabnahme, die zur Durchführung des Shield™-Tests erforderlich war, und der Durchführung der Koloskopie sollten maximal 60 Tage bzw. wegen Verzögerungen aufgrund der Corona-Pandemie maximal 6 Monate (183 Tage) vergehen. Informationen darüber, wie viel Zeit tatsächlich durchschnittlich zwischen Blutabnahme und Koloskopie verging, konnten nicht identifiziert werden. Diese Unsicherheit ist jedoch nicht ursächlich für die Einschätzung des hohen Verzerrungspotentials.

Ausschlaggebend für das hohe Verzerrungspotential ist, dass nicht alle rekrutierten und für die Analyse geeigneten Personen in der Auswertung berücksichtigt wurden und die Auswahl der berücksichtigten Personen nicht vollständig zufällig erfolgte. Gemäß Ausführungen im veröffentlichten Artikel ist davon auszugehen, dass sich die klinische Validierungskohorte (10.258 Personen) aus allen rekrutierten und für die Studie geeigneten Personen mit durch eine Koloskopie identifiziertem KRK (65 Personen) sowie einer altersstratifizierten Stichprobe von rekrutierten und nicht mit KRK identifizierten Personen (10.197 Personen) zusammensetzt. Die Auswertungspopulation besteht aus 7.861 Personen (davon 65 Personen mit KRK) dieser 10.258 Personen, die die Einschlusskriterien erfüllten und für die gültige Koloskopieuntersuchungen sowie Shield™-Untersuchungen vorlagen.

Als Ergebnis werden alle rekrutierten und geeigneten Personen mit KRK, aber nur eine Stichprobe der rekrutierten Personen ohne KRK in der Auswertungspopulation berücksichtigt. Dies hat zur Folge, dass die Prävalenz der KRK in der Auswertungspopulation somit im Vergleich zur rekrutierten Screeningpopulation künstlich erhöht wird. Für die Gruppe von Personen mit der Zielerkrankung KRK oder fortgeschrittenes Adenom ergibt sich darüber hinaus, dass die Analysen auf Basis der

Auswertungspopulation die Sensitivität des Shield™-Tests potenziell überschätzen. Auf Basis der vorliegenden Informationen wird davon ausgegangen, dass nur ein Teil der rekrutierten Personen mit fortgeschrittenem Adenom (fortgeschrittene präkanzeröse Läsion) für die Auswertungspopulation berücksichtigt wurde. Dies hat zu Folge, dass der Anteil an Personen, die ein KRK aufweisen, im Vergleich zu Personen, die ein fortgeschrittenes Adenom aufweisen, in der Auswertungspopulation im Vergleich zur ursprünglich rekrutierten Population erhöht ist. Für die Personen mit der Zielerkrankung (KRK oder fortgeschrittenes Adenom) ergibt sich somit in der Auswertungspopulation ein erhöhter Anteil an KRK-Fällen und gleichzeitig ein verringriger Anteil an Fällen mit fortgeschrittenen Adenomen im Vergleich zur rekrutierten Screeningpopulation. Unter der begründeten Annahme – die sich auch anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie nachvollziehen lässt –, dass die Sensitivität des Shield™-Tests für die Detektion eines KRK höher ist als für die Detektion eines fortgeschrittenen Adenoms, ergibt sich für die Zielerkrankung (KRK oder fortgeschrittenes Adenom) **insgesamt potenziell eine Überschätzung der Sensitivität**. Das **Verzerrungspotenzial** für die **Spezifität** wird für diese Zielerkrankung aufgrund der Patientenselektion **unklar** eingeschätzt.

Aufgrund der veränderten Prävalenz der Zielerkrankung (KRK oder fortgeschrittene Adenome) in der Auswertungspopulation kann aus den vorliegenden Ergebnissen kein valider Wert für die negativen und positiven prädiktiven Werte bestimmt werden.

In der veröffentlichten Zusammenfassung der Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten der FDA findet sich eine andere Beschreibung des Patientenflusses als im veröffentlichten Artikel. Auf Basis der vorliegenden Informationen lässt sich nicht abschließend beurteilen, ob der im Artikel angegebene Patientenfluss von Angaben im FDA-Bericht abweicht, da in den beiden Dokumenten unterschiedliche Darstellungsweisen und Ausgangspunkte zur Betrachtung des Patientenflusses genutzt wurden. Die Beschreibung, die im veröffentlichten Artikel hinsichtlich der Bildung der klinischen Validierungskohorte und der Auswertungspopulation beschrieben ist, deckt sich jedoch nicht vollständig mit der Beschreibung im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan.

Darüber hinaus wurden 2.397 Personen (23,4 %) der klinischen Validierungskohorte nicht für die Auswertungspopulation berücksichtigt: 157 Personen aufgrund Nicht-Erfüllung der Einschlusskriterien, 1.729 Personen aufgrund nicht abgeschlossener oder fehlerhafter Koloskopie, 213 Personen aufgrund einer fehlenden Untersuchung mittels Shield™-Test und 298 Personen aufgrund ungültiger Ergebnisse des Shield™-Tests. Wenn sich die diagnostische Güte bei Personen, bei denen das Ergebnis des Shield™-Tests ungültig ist oder bei denen eine ungültige Koloskopie durchgeführt wurde, von Personen, die für die Auswertung berücksichtigt wurden, unterscheidet, erscheint eine aus der Nicht-Berücksichtigung resultierte Verzerrung wahrscheinlich.

Die final analysierten Personen der Studie stammen – im Gegensatz zu Phase-II-Diagnosestudien, in die gezielt Gesunde und Kranke rekrutiert werden – allesamt aus einer Screeningpopulation. Daher sind potentiell Personen mit dem gesamten Spektrum an Krankheitsstadien (Gesund, Adenome, fortgeschritten Adenome und KRK) von der Auswertungspopulation umfasst. Nichtsdestotrotz ist von einer potentiell hohen Verzerrung der Ergebnisse zur Untersuchung der Sensitivität des Tests hinsichtlich der Zielerkrankung (KRK und fortgeschrittene Adenome) auszugehen, da in der Auswertungspopulation ein erhöhter Anteil an KRK-Fällen und gleichzeitig ein verringriger Anteil an Fällen mit fortgeschrittenen Adenomen im Vergleich zur rekrutierten Screeningpopulation enthalten ist.

Für die Zielerkrankung KRK und für die Zielerkrankung fortgeschrittenes Adenom liegt jeweils ein unklares Verzerrungspotential aufgrund der Patientenselektion vor, durch den Patientenfluss wird für diese Zielerkrankungen nicht von einem hohen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Tabelle 6: QUADAS-2 Übertragbarkeit

Studie	Auswahl der Studienteilnehmenden (Domäne 1)	Indextest (Domäne 2)	Referenzstandard (Domäne 3)	Zusammenfassende Einschätzung
ECLIPSE Chung et al., 2024	unklar	niedrig	niedrig	unklar
Niedrig/hoch/unklar				

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf eine Anwendung des Tests bei einer deutschen Screeningpopulation wird als unklar eingeschätzt. Die Übertragbarkeit hinsichtlich der Domäne „Auswahl der Studienteilnehmenden“ wird als unklar und die Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit hinsichtlich der Domänen „Indextest“ und „Referenzstandard“ werden als niedrig eingeschätzt.

Es ist unklar, wie vergleichbar die in der Studie ausgewertete Population und die Population, die in Deutschland für die Anwendung eines blutbasierten Tests zur Detektion eines KRK infrage käme oder einen solchen Test anwenden würde, sind. Unter der begründeten Annahme, dass manche Zielereignisse (d. h. fortgeschrittene Adenome) wie oben erläutert durch den Shield™-Test schwieriger zu identifizieren sind als andere Zielereignisse (d. h. KRK), ist für die Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse relevant, ob der Anteil an schwieriger zu identifizierbaren Ereignissen in der Auswertungspopulation und in der Population, für die die Ergebnisse angewendet werden sollen, vergleichbar sind. Wenn das Alter einer Person Einfluss darauf hat, wie fortgeschritten eine Erkrankung ist (und wie schwierig sie durch den Shield™-Test zu detektieren ist), sollten die Altersverteilungen der Auswertungspopulation und der Anwendungspopulation möglichst ähnlich sein. Es bestehen diesbezüglich Bedenken, da die klinische Validierungspopulation hinsichtlich Alter an die amerikanische Allgemeinbevölkerung angepasst wurde und unklar ist, wie weit diese Altersverteilung von der Altersverteilung der deutschen Anwendungspopulation abweicht.

Des Weiteren ist neben dem möglichen Unterschied zwischen der Altersverteilung in der ausgewerteten altersadjustierten US-Population und der möglichen deutschen Screeningpopulation auch unklar, inwiefern sich die Populationen unterscheiden werden, die bereit sind, sich einer Screeningkoloskopie zu unterziehen und die bereit sind, einen Bluttest zum Darmkrebscreening durchzuführen.

4.7 Ergebnisse zu Endpunkten

Tabelle 7: Ergebnisse zur Testgüte

Studie	Zielerkrankung	Prävalenz der Zielerkrankung in der Auswertungspopulation (Schätzer) ^a	Sensitivität [%]; (Schätzer [95 % KI])	Spezifität [%] (Schätzer [95 % KI])	Positivitätsrate ^b (Schätzer)
ECLIPSE (Chung et al. 2024)	Kolorektales Karzinom	65/7861 = 0,8 %	83,1 [72,2; 90,3]	89,2 [88,5; 89,8] ^c	11,4 %
	fortgeschrittene präkanzeröse Neoplasie ^d	1116/7861 = 14,2 %	13,2 [11,3; 15,3]	89,6 [88,8; 90,3]	
	Fortgeschrittene kolorektale Neoplasie (kolorektales Karzinom oder fortgeschrittene präkanzeröse Neoplasie ^d)	65+1116/7861 = 15,0 %	17,0 [15,0; 19,3] ^c	89,6 [88,8; 90,3]	

a: Die Prävalenz der Zielerkrankung in der Auswertungspopulation ist verzerrt (siehe Kapitel 4.6).
b: Rate der positiven Ergebnisse des Indextests bezogen auf die gesamte ausgewertete Population (n = 7.861)
c: eigene Berechnung mit SAS (SAS® Proprietary Software 9.4 (TS1M6). Copyright (c) 2016 by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA); Konfidenzintervalle nach Wilson [18].
d: Eine fortgeschrittene präkanzeröse Neoplasie war definiert als fortgeschrittenes Adenom (tubuläres Adenom ≥ 10 mm in der größten Dimension, Adenom jeder Größe mit villösen Eigenschaften, hochgradige Dysplasie oder Karzinoma in situ) oder sessile serratierte Läsion mit mind. 10 mm in der größten Dimension.
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; mm: Millimeter; mind.: mindestens

Es trat ein invalider Test bei 298 von 10.258 Personen in der klinischen Validierungskohorte auf, dies entspricht einer Rate von 2,9 %. Diese Personen müssten im Versorgungsalltag zu einer erneuten Blutabnahme in die Arztpraxis einbestellt werden, sodass der Test wiederholt werden könnte. In der vorliegenden Studie wurden diese Personen nicht in der Auswertung berücksichtigt. Insgesamt erhalten bei Anwendung des Tests 11,4 % in der ECLIPSE-Studie ein positives Shield™-Testergebnis, welches in der Versorgung eine Abklärungskoloskopie zur Folge haben würde.

4.7.1 Zielerkrankung kolorektales Karzinom oder fortgeschrittene Adenome – Endpunkt: Sensitivität und Spezifität

Die Sensitivität des Shield™-Tests für die Detektion von KRK oder fortgeschrittenen Adenomen beträgt in der Auswertungspopulation 17,0 % (95 %-KI [15,0; 19,3]). Das Ergebnis basiert auf der ECLIPSE-Studie von Chung et al., 2014 und ist potenziell hoch verzerrt. Durch die Veränderung der Verhältnisse der KRK-Fälle und Nicht-KRK-Fälle in der final ausgewerteten Population wird das Ergebnis der Sensitivität wahrscheinlich überschätzt (siehe 4.6).

Die Spezifität des Shield™-Tests für die Detektion von KRK oder fortgeschrittenen Adenomen beträgt 89,6 % (95 %-KI [88,8; 90,3]). Das Ergebnis basiert auf der ECLIPSE-Studie, für die Studie ist insgesamt ein hohes Verzerrungspotential anzunehmen. Für den Endpunkt Spezifität wird ein unklares Verzerrungspotential angenommen.

4.7.2 Zielerkrankung kolorektales Karzinom – Endpunkte: Sensitivität und Spezifität

Die Sensitivität für den Shield™-Test für die Detektion eines KRK beträgt in der ECLIPSE-Studie 83,1 % (95 %-KI [72,2; 90,3]) und die Spezifität 89,2 % (95 %-KI [88,5; 89,8]). Es ist unklar, ob die Ergebnisse potentiell aufgrund der Patientenrekrutierung verzerrt sind.

4.7.3 Zielerkrankung fortgeschrittene Adenome – Endpunkte: Sensitivität und Spezifität

Die Sensitivität für den Shield™-Test für die Detektion eines fortgeschrittenen Adenokarzinoms beträgt in der ECLIPSE-Studie 13,2 % (95 %-KI [11,3; 15,3]) und die Spezifität 89,6 % (95 %-KI [88,8; 90,3]). Es ist unklar, ob die Ergebnisse potentiell aufgrund der Patientenrekrutierung verzerrt sind.

4.7.4 UEs und Sicherheit

Unter allen rekrutierten Personen, bei denen eine Blutabnahme stattfand, wurden 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) berichtet. Gemäß Angabe im Artikel stehen diese SUE (Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt sowie Kreislaufkollaps) nicht im Zusammenhang mit der Studienintervention. Insgesamt wurden 43 unerwünschte Ereignisse berichtet, wovon es sich bei 30 Ereignissen um geringfügiges Unwohlsein im Zusammenhang mit der Blutabnahme handelte und bei 13 Ereignissen kein Bezug zur Studienintervention bestand.

4.8 Ergebnisse des Shield™-Tests im Vergleich zu Testgüte-Anforderungen an iFOBTs gemäß oKFE-RiLi

Laut oKFE-RiLi werden für den Einsatz von iFOBT als Früherkennungsuntersuchung für Darmkrebs folgende Kriterien gefordert [6]: „Mit der Untersuchung von nur einer Stuhlprobe werden für die Detektion von KRK oder fortgeschrittenen Adenomen eine Sensitivität von mindestens 25 % und eine Spezifität von mindestens 90 % erreicht.“

Laut Beschluss des Bewertungsausschusses aus der 435. Sitzung ist der Einsatz der immunologischen Stuhltests in der Früherkennung auf quantitative (automatisierte) Stuhltests beschränkt, deren Schätzer für die untere Grenze des 95 %-KIs größer bzw. gleich den geforderten Werten von 25 % für die Sensitivität und 90 % für die Spezifität sein müssen [19]. Da im Rahmen der Recherche keine vergleichenden Testgütestudien zwischen Shield™-Test und einem iFOBT identifiziert wurden, wird ersatzweise ein Vergleich mit diesen festen Mindestwerten für iFOBTs (25 % Sensitivität bzw. 90 % Spezifität) durchgeführt.

Die **Sensitivität** des Shield™-Tests zur Detektion eines KRK oder fortgeschrittenen Adenoms beträgt in der ECLIPSE-Studie 17,0 % (95 %-KI [15,0; 19,3]), somit liegt das gesamte 95 %-KI unterhalb der geforderten Grenze der iFOBTs für die Sensitivität von 25 %. Hierbei ist zu beachten, dass die Ergebnisse aus der ECLIPSE-Studie zur Sensitivität des Shield™-Tests zur Detektion von KRK und fortgeschrittenen Adenomen potentiell zugunsten des Tests verzerrt und somit überschätzt sind.

Die **Spezifität** des Shield™-Tests in der ECLIPSE-Studie beträgt 89,6 % (95 %-KI [88,8; 90,3]) und das untere 95 %-KI liegt unter der für iFOBTs geforderten Grenze von 90 % für die Spezifität.

Würden für den Shield™-Test die gleichen Anforderungen wie für den iFOBT für den Einsatz als Früherkennungsuntersuchung für Darmkrebs gelten, so würde der Shield™-Test gemäß den Ergebnissen der ECLIPSE-Studie **weder die Anforderungen für die Sensitivität noch für Spezifität erfüllen** ($\geq 25\%$ bzw. $\geq 90\%$).

4.9 Zusammenfassende Bewertung der Datenlage des Shield™-Tests zur Darmkrebsfrüherkennung

Unter Berücksichtigung der Anforderungen an die diagnostische Güte von iFOBTs für den Einsatz als Früherkennungsuntersuchung für Darmkrebs laut oKFE-RiLi erscheint der Shield™-Test nicht für einen Einsatz als Screening-Test bei asymptomatischen Personen geeignet zu sein. Dies ist insbesondere auf die niedrige Sensitivität von 17,0 % (95% KI [15,0; 19,3]) dieses Tests zur Detektion von Personen mit KRK oder fortgeschrittenem Adenokarzinom zurückzuführen. Es wird davon ausgegangen, dass diese Sensitivität in der Auswertungspopulation der vorliegenden Studie tendenziell zu hoch geschätzt wurde. Trotz dieser möglichen Überschätzung liegt dieses Ergebnis deutlich unterhalb der für iFOBTs geforderten Sensitivität.

Gemäß den vorliegenden Ergebnissen erhalten im Schnitt 17 % der Personen, die gemäß Koloskopie ein KRK oder ein fortgeschrittenes Adenom aufweisen, ein positives Ergebnis des Shield™-Tests. Dies geht damit einher, dass 83 % ein falschnegatives Ergebnis erhalten. Dieses falschnegative Ergebnis führt dazu, dass bei diesen Personen nach Erhalt des negativen Testergebnisses keine

Abklärungskoloskopien und damit auch keine Diagnosestellung eines KRK oder fortgeschrittenen Adenoms erfolgt. Diese Diagnosestellung entfällt oder verzögert sich um einen nicht genau zu definierenden Zeitraum. Damit geht einher, dass fortgeschrittene Adenome und KRK im Zeitraum bis zur ggf. folgenden erfolgreichen Diagnosestellung voranschreiten können. Das Voranschreiten kann damit eintreten, dass aus Krebsvorstufen Krebs entsteht oder die Krebserkrankung symptomatisch wird oder metastasiert. Das Ziel der Krebsfrüherkennung – die Entfernung von Krebsvorstufen vor der Entstehung von Krebs sowie die frühzeitige Therapie von KRK – wird durch die niedrige Sensitivität gefährdet.

Die Spezifität des Shield™-Tests zur Detektion von Personen mit KRK oder fortgeschrittenem Adenokarzinom beträgt 89,6 % [88,8; 90,3]. Somit erhalten knapp 90 % der Gesunden eine richtig-negative Diagnose. Gut 10 % der Gesunden erhalten ein falsch-positives Ergebnis. Ein falsch-positives Ergebnis durch den Shield™-Test geht bis zum Erhalt des Ergebnisses der folgenden Abklärungskoloskopie mit einer Beunruhigung einher. Zudem folgen die möglichen, wenn auch zu geringen Raten auftretenden Komplikationsrisiken der Abklärungskoloskopie.

4.10 Leitlinien

Durch die Leitlinienrecherche wurden 5 maximal 5 Jahre alte Leitlinien identifiziert. Eine Synopse der fragestellungsspezifischen Leitlinienempfehlungen zu blutbasierten Tests zur Detektion von Darmkrebs ist in Tabelle 8 dargestellt. In keiner der Leitlinien wird der Einsatz von blutbasierten Tests zur Detektion von Darmkrebs empfohlen.

Tabelle 8: Leitlinienempfehlungen

Leitlinie	Land	Empfehlung	Kommentar
Cancer Council Australia (2023): Clinical practice guidelines for the prevention, early detection, and management of colorectal cancer: Population screening [20]	Australien	<p>Die aufkommenden stuhl-, blut- oder serumbasierten Tests für krebsspezifische Biomarker wie DNA werden zum jetzigen Zeitpunkt <u>nicht</u> als Früherkennungsmethoden für Darmkrebs in der Allgemeinbevölkerung <u>empfohlen</u>.</p> <p>Weitere Information: Studien zu blutbasierten Biomarkern wie methyliertem <i>SEPTIN9</i> (mSEPT9) und Tests zur Früherkennung mehrerer Krebsarten erfüllten die Einschlusskriterien nicht, vor allem, da die Population oder das Studiendesign oder der Referenzstandard nicht adäquat waren.</p>	
USPSTF (2021): Screening for Colorectal Cancer [17]	USA	<p>Eine Empfehlung für bzw. gegen die Anwendung eines blutbasierten Tests zur Früherkennung von Darmkrebs wird in der Leitlinie nicht aufgeführt. Aussage zu blutbasierten Tests zur Früherkennung von Darmkrebs:</p> <p>Aufgrund limitierter Evidenz werden keine Empfehlungen zu serumbasierten Tests, Urintests sowie zur Kapselendoskopie ausgesprochen.</p>	
NICE (2021): Colorectal cancer [21]	England und Wales	<p>Eine Empfehlung für bzw. gegen die Anwendung eines blutbasierten Tests zur Früherkennung von Darmkrebs wird in der Leitlinie nicht aufgeführt.</p>	

Leitlinie	Land	Empfehlung	Kommentar
Leitlinienprogramm Onkologie (2019): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom [1]	Deutschland	Eine Empfehlung für bzw. gegen die Anwendung eines blutbasierten Tests zur Früherkennung von Darmkrebs wird in der Leitlinie nicht aufgeführt.	Diese evidenzbasierte S3-Leitlinie ist nicht mehr aktuell, sie war bis November 2022 gültig und wird aktuell überarbeitet.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (2024): Kolonkarzinom [22]	Deutschland	Eine Empfehlung für bzw. gegen die Anwendung eines blutbasierten Tests zur Früherkennung von Darmkrebs wird in der Leitlinie nicht aufgeführt.	Diese Leitlinie ist nicht evidenzbasiert.

Abkürzungen: DNA: Desoxyribonukleinsäure; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; USPSTF: United States Preventive Services Task Force

5 Diskussion

Es handelt sich beim Shield™-Test um einen blutbasierten Test, der von der FDA zur Detektion von KRK im Rahmen einer Früherkennungsuntersuchung bei Personen ab 45 Jahren mit einem durchschnittlichen Erkrankungsrisiko zugelassen ist. Einem positiven Test soll eine Abklärungskoloskopie folgen. Der Test ist nicht als Ersatz für eine diagnostische oder Überwachungs-Koloskopie bei Personen mit hohem Risiko vorgesehen.

Ein möglicher Vorteil des Shield™-Tests besteht darin, dass er für Personen in Frage kommt, die einen stuhlbasierten Test zur Früherkennung von KRK, z. B. aufgrund des Ekelfaktors, nicht verwenden möchten. Die Probenentnahme für den Stuhltest erfolgt bei der teilnehmenden Person in der Regel zuhause und die Probe muss im Anschluss zeitnah zurück in die Arztpraxis gebracht werden. Es könnte sich ein praktischer Vorteil gegenüber den Stuhltests ergeben, da die Blutabnahme für den Shield™-Test im Rahmen eines regulären Arztbesuches in der Praxis erfolgen kann. Somit könnte die Screening-Adhärenz unter denjenigen, die bisherige Screening-Optionen ablehnen, erhöht werden [12]. Eine alleinige mögliche Erhöhung der Adhärenz führt jedoch nicht automatisch zu einem Nutzen des Tests.

Zur Untersuchung des Nutzens des Shield™-Tests wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Durch diese Recherche konnte keine Nutzenstudie identifiziert werden, es wurde allerdings eine Testgütestudie zum Shield™-Test gefunden. Es handelt sich dabei um die Studie ECLIPSE [11], die der Zulassung durch die FDA zugrunde liegt [7, 16]. Für die Zielerkrankung gemäß oKFE-RiLi (KRK oder fortgeschrittenes Adenom) wurde in der Studie eine Sensitivität von 17,0 % (95 %-KI [15,0; 19,3]) und eine Spezifität von 89,6 % (95 %-KI [88,8; 90,3]) geschätzt. Würden für den Shield™-Test die gleichen Anforderungen wie für den iFOBT für den Einsatz als Früherkennungsuntersuchung für Darmkrebs gelten, würde der Shield™-Test somit weder die Anforderungen für die Sensitivität noch für Spezifität erfüllen (untere Grenzen des 95 %-KI $\geq 25\%$ bzw. $\geq 90\%$ [6, 19]). Insbesondere die geschätzte Sensitivität liegt deutlich unterhalb der Anforderung – obwohl in der Studie potentiell von einer Überschätzung der Sensitivität ausgegangen werden kann.

Die niedrige Sensitivität ist hauptsächlich auf die niedrige Sensitivität des Tests zur Detektion von fortgeschrittenen Adenokarzinomen zurückzuführen. Diese wurde in der ECLIPSE-Studie auf 13,2 % (95 %-KI [11,3; 15,3]) geschätzt. Im Gegensatz dazu wurde die Sensitivität zur Detektion von KRK auf 83,1 % (95 %-KI [72,2; 90,3]) geschätzt. Basierend auf den Ergebnissen der Studie ECLIPSE müssen das Labeling und die Werbung zum Shield™-Test gemäß FDA folgende Sicherheitshinweise enthalten [7, 16]:
„Basierend auf Daten aus klinischen Studien erkennt der Shield™-Test Darmkrebs im Stadium I nur in begrenztem Umfang (55 % – 65 %) und erkennt 87 % von präkanzerösen Läsionen nicht. Eine von 10 Personen mit einem negativen Shield™-Test-Ergebnis hat möglicherweise eine Krebsvorstufe, die bei einer Screening-Koloskopie entdeckt worden wäre. Der Shield™-Test zeigt eine hohe Detektionsrate von Darmkrebs der Stadien II, III und IV.“

Für die Aussage, dass eine von 10 Personen mit einem negativen Shield™-Test-Ergebnis möglicherweise eine Krebsvorstufe aufweist, die bei einer Screening-Koloskopie entdeckt worden wäre, wird auf den negativen prädiktiven Wert Bezug genommen. Im vorliegenden Gutachten wurden keine NPW

und PPW berichtet, da die Prävalenz der Zielerkrankung in der Auswertungspopulation der Studie vermutlich nicht der Prävalenz der Zielerkrankung in der deutschen Screeningpopulation entspricht.²

Die Kreuzreaktivität des Shield™-Tests für die Detektion von Krebsfällen außerhalb von Darmkrebs wurde auf 2 Arten untersucht. Die Personen der ECLIPSE-Studie, die ein falsch-positives und ein richtig-negatives Shield™-Ergebnis für eine fortgeschrittene Neoplasie erhalten hatten, wurden für ein Jahr nachbeobachtet und die Rate an Krebsfällen (außer KRK) verglichen. Zwischen beiden Gruppen konnte kein statistisch-signifikanter Unterschied beobachtet werden [16]. Zudem wurden die Blutproben von 218 Personen mittels Shield™-Test untersucht, die an einem Karzinom (jedoch keinem KRK) erkrankt waren. Es wurden 9 verschiedene Krebsarten umfasst (Blase, Brust, Magen/Ösophagus, Niere, Leber, Lunge, Melanom, Ovar, Pankreas und Prostata). Der Shield™-Test war bei dieser Personengruppe in 50 % bis 93 % der Fälle positiv. In einem Worst-Case-Szenario könnten basierend auf den Inzidenzraten je Krebsart 0,37 bis 6,99 von 10.000 Personen und in Summe 26,97 von 10.000 Personen ein positives Shield™-Ergebnis aufgrund von Kreuzreaktivität erhalten. Es wird darauf hingewiesen, dass die Population nicht repräsentativ für die Darmkrebs-Screeningpopulation ist, in der der Shield™-Test Anwendung finden soll und die Krebsdetektionsrate überschätzt wird. Der Test soll nicht für die Detektion von anderen Krebsarten benutzt werden [16].

Die Herstellerfirma Guardant Health erforscht Tests zur Früherkennung von Lungenkrebs und bietet Tests zur Erkennung der minimalen Resterkrankung bei frühen Stadien von Kolorektalem Krebs, Brust- und Lungenkrebs an. Auch Tests zur Therapieentscheidung bei fortgeschrittenen soliden Tumoren sowie zur Testung eines Therapieansprechens bei Krebserkrankungen gehören zum Portfolio (<https://guardianhealth.com/>).

Der Hersteller hat ein Screeningintervall von 3 Jahren für die erneute Durchführung des Shield™-Tests zur Detektion von KRK vorgeschlagen [11]. Die Kostenübernahme durch Medicare ist generell für alle Bluttests zum Darmkrebscreening im Abstand von 3 Jahren für Versicherte vorgesehen³. (<https://investors.guardianhealth.com/press-releases/press-releases/2024/Guardant-Healths-FDA-approved-Shield-Blood-Test-Now-Commercially-Available-in-U.S.-as-a-Primary-Screening-Option-for-Colorectal-Cancer/default.aspx>;

<https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/ncd.aspx?ncdid=281&ncdver=6>). In den Unterlagen des Herstellers wird allerdings explizit darauf hingewiesen, dass ein negatives Shield™-Test-Ergebnis keine Garantie dafür sei, dass kein KRK oder fortgeschrittenes Adenom vorliege, und dass Personen mit einem negativen Ergebnis weiterhin an Darmkrebs-Früherkennungsprogrammen in den von Leitlinien empfohlenen Abständen teilnehmen sollten. In den gesichteten Daten konnte keine Evidenz identifiziert werden, die als Grundlage für den Vorschlag für dieses Screeningintervall dienen könnte.

Zusätzlich zur Studie ECLIPSE wurden durch die Recherche in Studienregistern keine laufenden oder abgeschlossenen Studien zum Shield™-Test identifiziert. Gemäß Vorgaben der FDA muss jedoch eine Post-Zulassungsstudie durchgeführt werden [7, 16]. Bei dieser Post-Zulassungsstudie handelt es sich

² NPW und PPW müssten mit einer validen Prävalenz der Zielerkrankung selbst berechnet werden. Auch aus dem Evaluationsbericht Darmkrebs [23] konnten keine Angaben zur Prävalenz der Zielerkrankung in der deutschen Screeningpopulation entnommen werden, da keine Angaben zur Prävalenz von fortgeschrittenen Adenomen identifiziert werden konnten.

³ Derzeit erfüllt nur der Shield™-Test als einziger Bluttest die Anforderungen für eine Kostenübernahme.

um eine prospektive, longitudinale Studie, in der Personen, bei denen der Shield™-Test angewendet wurde, 3 Jahre nachbeobachtet werden. Die Gesamtstudiendauer soll 5 Jahre betragen. Zu Baseline negativ getesteten Personen wird nach 3 Jahren erneut ein Shield™-Test angeboten, zudem wird eine Koloskopie durchgeführt. Bei zu Baseline positiv getesteten Personen wird die Beobachtung nach Durchführung der auf das positive Shield™-Test-Ergebnis folgenden Koloskopie beendet. Co-primäre Endpunkte der Studie sind die Sensitivität für KRK, die Sensitivität für fortgeschrittene Adenome und die Spezifität für nicht-fortgeschrittene Neoplasien nach 3 Jahren sowie positive und negative prädiktive Werte für KRK, fortgeschrittene Adenome und fortgeschrittene Neoplasien nach 3 Jahren. Zudem sollen einige explorative Endpunkte erhoben werden. Es sollen genügend Personen mit durchschnittlichem Erkrankungsrisiko und einem Alter zwischen 45 und 84 Jahren eingeschlossen werden, sodass für mindestens 1.000 Personen nach 3 Jahren auswertbare Daten für den Shield™-Test und die Koloskopie zur Verfügung stehen. Diese Daten könnten Aussagen darüber erlauben, wie hoch das Risiko eines Intervallkarzinoms bei einem vorgeschlagenen Screeningintervall von 3 Jahren bei Personen mit (falsch-)negativem Shield™-Test ist.

In keiner der identifizierten Leitlinien findet sich eine positive Empfehlung für den Einsatz des Shield™-Tests oder eines anderen blutbasierten Tests. In einer australischen Leitlinie aus dem Jahr 2023 werden blut- oder serumbasierte Tests nicht als Früherkennungsmethoden für Darmkrebs in der Allgemeinbevölkerung empfohlen [20]. In den anderen identifizierten Leitlinien finden sich weder Empfehlungen für noch Empfehlungen gegen den Einsatz eines blutbasierten Tests zur Früherkennung von Darmkrebs [1, 17, 21, 22].

Sofern für den Shield™-Test eine diagnostische Güte hätte nachgewiesen werden können, die die Anforderungen an den Einsatz von iFOBT als Früherkennungsuntersuchung im Rahmen der oKFE erfüllt, – oder sofern zukünftig andere blutbasierte Tests diese Anforderungen erfüllen werden – wäre zusätzlich zu bedenken, ob der patientenrelevante Nutzen der gesamten diagnostisch-therapeutischen Screeningkette aus blutbasiertem Test und folgender Therapie dem patientenrelevanten Nutzen der gesamten diagnostisch-therapeutischen Screeningkette aus iFOBT und folgender Therapie nicht unterlegen ist. Hierzu ist nicht nur von Relevanz, welcher Anteil an Personen ein falsch-negatives Testergebnis erhält, sondern auch, wie wahrscheinlich eine korrekte Diagnose zu einer positiven Beeinflussung des Krankheitsverlaufs führt, durch die ggf. während der folgenden bestätigenden Koloskopie entfernten Adenome oder die auf die Koloskopie folgende Therapie. Es kann davon ausgegangen werden, dass beispielsweise durch Maßnahmen, die auf die Detektion eines fortgeschrittenen Adenoms folgen, ein größerer Einfluss auf ein verlängertes Überleben genommen werden kann als durch die Detektion eines KRK (insbesondere in einem fortgeschrittenen Stadium). Es ist dementsprechend zusätzlich zu Informationen zur diagnostischen Güte von blutbasierten Tests auch relevant, welche Charakteristika die durch einen Test detektierten Neubildungen aufweisen – handelt es sich um fortgeschrittene Adenome oder um Karzinome und welches Stadium weisen die Karzinome auf? Gibt es einen Nutzen der frühzeitigen Diagnose und der nachfolgenden frühzeitigen Therapie des Karzinoms bei den Fällen, die vom Shield™-Test erkannt werden? Dies ist insbesondere von Relevanz, da davon auszugehen ist, dass durch blutbasierte Tests aufgrund ihres Wirkmechanismus andere Personen detektiert werden könnten als durch iFOBTs. Folglich besteht hier eine erhebliche Unsicherheit darüber, ob aus einer überlegenen (bzw. gleichwertigen) Testgüte eines Bluttests gegenüber iFOBTs ein überlegener (bzw. gleichwertiger) Nutzen abgeleitet werden kann. Idealerweise wird der (überlegene oder gleichwertige) Nutzen zumindest für die Fälle, die diskordant im Vergleich zu einem iFOBT gemäß oKFE-RiLi erkannt werden, über RCTs nachgewiesen. Bei Vorliegen von Studien niedrigerer Evidenzstufe (z. B. in Form von direkt vergleichenden Testgütestudien und/oder Konkordanzstudien) ist zu prüfen, ob trotz der vorliegenden Unsicherheit ein Nutzen aus diesen Daten abgeleitet werden kann.

6 Fazit

Für das vorliegende Gutachten wurde eine Studie identifiziert, in der die diagnostische Güte des Shield™-Tests zur Detektion von KRK und fortgeschrittenen Adenomen in einer Screeningpopulation untersucht wurde. Würden für den Shield™-Test die gleichen Anforderungen wie für den iFOBT für den Einsatz als Früherkennungsuntersuchung für Darmkrebs gemäß oKFE-RiLi gelten, so würde der Shield™-Test auf Basis der Ergebnisse der ECLIPSE-Studie – trotz potentieller Überschätzung der Sensitivität des Tests in der Studie – weder die Anforderungen für die Sensitivität noch für die Spezifität erfüllen. Somit kann ein Einsatz dieses Tests im Rahmen einer Früherkennungsuntersuchung auf Darmkrebs derzeit nicht empfohlen werden.

Der Epi proColon-Test ist von der FDA zugelassen, hat derzeit allerdings keine CE-Zertifizierung mehr. Der Test soll unter dem neuen Namen „ColoHealth“ von einem neuen Hersteller voraussichtlich ab Ende des Jahres 2024 in Deutschland erhältlich sein. Da der Test aktuell nicht auf dem deutschen Markt verfügbar ist, wurde darauf verzichtet, im vorliegenden Gutachten die Evidenz für den Epi proColon bzw. ColoHealth aufzuführen.

In keiner der identifizierten nationalen und internationalen Leitlinien wurde eine positive Empfehlung für den Einsatz von blutbasierten Tests im Rahmen der Darmkrebsfrüherkennung ausgesprochen.

Im Fol gegutachten im Jahr 2025 soll ein Überblick über weitere, bis dahin relevante blutbasierte Tests zur Detektion von Darmkrebs im Rahmen einer Früherkennungsuntersuchung gegeben werden.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. 2019. AWMF-Registernummer: 021/007OL; Langversion 2.1.
- [2] Medizinischer Dienst des Spaltenverbandes Bund der Krankenkassen. Immunologische Stuhltests. Gutachten zum Vergleich immunologischer Stuhltests mit Guajak-basierten Stuhltests in der Darmkrebsfrüherkennung. 2014. Essen: MDS; Version 1.2.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Erstfassung der organisierten Krebsfrüherkennungs-Richtlinie und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie. 2018. Berlin: G-BA; Letzter Aufruf: 28.10.2024. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5140/2018-07-19_oKFE-RL_Beschluss-oKFE-RL-Aenderung_KFE-RL_TrG.pdf
- [4] IGeL Monitor. M2-PK-Stuhltest zur Früherkennung von Darmkrebs. 2018. Essen: Medizinischer Dienst Bund.
- [5] Exact Sciences. FDA Approves Exact Sciences' Cologuard Plus™ Test, Setting A New Benchmark in Non-Invasive Colorectal Cancer Screening. 2024. Madison, WI: Exact Sciences Corporation; Letzter Aufruf: 28.10.2024. <https://www.exactsciences.com/newsroom/press-releases/fda-approves-exact-sciences-cologuard-plus-test>
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme oKFE-Richtlinie/oKFE-RL in der Fassung vom 19. Juli 2018 veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 18.10.2018 B3 in Kraft getreten am 19. Oktober 2018 zuletzt geändert am 20. Juni 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 09.08.2024 B3 in Kraft getreten am 10. August 2024. 2024. Berlin: G-BA; Letzter Aufruf: 28.10.2024. <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3539/oKFE-RL-2024-06-20-iK-2024-08-10.pdf>
- [7] Food and Drug Administration. P230009 Shield Approval letter. 2024. Silver Spring, MD: FDA; Letzter Aufruf: 28.10.2024. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf23/P230009A.pdf
- [8] Food and Drug Administration. Epi proColon® Blood-based Qualitative Colorectal Cancer Screening Test. Summary of safety and effectiveness data (SSED). 2016. Silver Spring, MD: FDA; Letzter Aufruf: 28.10.2024. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/P130001b.pdf
- [9] Köbberling, J., Trampisch, H.J., Windeler, J. Memorandum zur Evaluierung diagnostischer Maßnahmen. Heft 10., Stuttgart, New York: F.K. Schattauer Verlag. 1989
- [10] Whiting, P.F., Rutjes, A.W., Westwood, M.E., Mallett, S., Deeks, J.J., et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med, 2011; 155 (8): 529-536
- [11] Chung, D.C., Gray, D.M., 2nd, Singh, H., Issaka, R.B., Raymond, V.M., et al. A Cell-free DNA Blood-Based Test for Colorectal Cancer Screening. N Engl J Med, 2024; 390 (11): 973-983

- [12] Coronado, G.D., Jenkins, C.L., Shuster, E., Johnson, C., Amy, D., et al. Blood-based colorectal cancer screening in an integrated health system: a randomised trial of patient adherence. Gut, 2024; 73 (4): 622-628
- [13] Bessa, X., Vidal, J., Balboa, J.C., Márquez, C., Duenwald, S., et al. High accuracy of a blood ctDNA-based multimodal test to detect colorectal cancer. Ann Oncol, 2023; 34 (12): 1187-1193
- [14] Schneider, J.L., Johnson, C.A., Jenkins, C., Mummadri, R., Coronado, G.D. "I was screaming hallelujah": Patient and provider perceptions of blood-based testing for colorectal cancer screening. PLoS One, 2023; 18 (12): e0295685
- [15] Forbes, S.P., Yay Donderici, E., Zhang, N., Sharif, B., Tremblay, G., et al. Population health outcomes of blood-based screening for colorectal cancer in comparison to current screening modalities: insights from a discrete-event simulation model incorporating longitudinal adherence. J Med Econ, 2024; 27 (1): 991-1002
- [16] Food and Drug Administration. Shield Blood-based Qualitative Colorectal Cancer Screening Test. Summary of safety and effectiveness data (SSED). 2024. Silver Spring, MD: FDA; Letzter Aufruf: 28.10.2024. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf23/P230009B.pdf
- [17] Davidson, K.W., Barry, M.J., Mangione, C.M., Cabana, M., Caughey, A.B., et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Jama, 2021; 325 (19): 1965-1977
- [18] Wilson, E.B. Probable Inference, the Law of Succession, and Statistical Inference. J Am Stat Assoc, 1927; 22 (158): 209-212
- [19] Institut des Bewertungsausschusses. Beschluss des Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V in seiner 435. Sitzung am 29. März 2019 Teil A zur Änderung des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) mit Wirkung zum 1. April 2019. 2019. Berlin: Institut des Bewertungsausschusses; Letzter Aufruf: 28.10.2024. https://institut-ba.de/babeschluesse/2019-03-29_ba435_1.pdf
- [20] Goulding, M. Clinical practice guidelines for the prevention, early detection, and management of colorectal cancer: Population screening. 2023. Sydney; Cancer Council Australia; Letzter Aufruf: 28.10.2024. <https://app.magicapp.org/#/guidelines>
- [21] National Institute for Health and Care Excellence. Colorectal cancer. 2021. NICE guideline ng151.
- [22] Hofheinz, R.D., Arnold, D., Borner, M., Faber, G., Folprecht, G., et al. Kolonkarzinom. 2024. Berlin: DGHO; Letzter Aufruf: 28.10.2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>
- [23] Gesundheitsforen Leipzig GmbH. Evaluationsbericht Darmkrebs. 2024. Leipzig: Gesundheitsforen Leipzig; Letzter Aufruf: 28.10.2024. https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5679/2024-04-24_oKFE-Evaluationsbericht-Darmkrebs_GFL_2021-2022.pdf

8 Anhang

8.1 Dokumentation der Recherchen

Recherche in PubMed

Datum	30.08.24
Datenbank(en)	NLM PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	640

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	colorectal neoplasms[mesh]	248,640
2	colonic neoplasms[mesh]	84,780
3	intestinal neoplasms[mesh]	277,043
4	rectal neoplasms[mesh]	56,310
5	colorectal*[tiab] OR CRC[tiab] OR colon[tiab] OR colonic[tiab] OR bowel*[tiab] OR intestin*[tiab] OR rectal[tiab] OR rectum[tiab] OR sigmoid[tiab] OR anal[tiab] OR anus[tiab]	1,057,077
6	cancer[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR malign*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR adeno*carcinoma*[tiab] OR adenoma*[tiab] OR lesion*[tiab]	4,948,831
7	#5 AND #6	439,327
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #7	496,8243
9	early diagnosis[mh]	72,094
10	mass screening[mh:noexp]	119,002
11	earl* diagnos*[tiab] OR earl* detect*[tiab]	220,362
12	screen*[tiab]	1,060,986
13	"multicancer early detection" OR MCD[tiab] OR MCDs[tiab] OR MCED[tiab] OR MCEDs[tiab]	6,171
14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1,296,555
15	Biomarkers, Tumor[mh]	321,035
16	Cell-Free Nucleic Acids[mh]	8,499
17	Circulating Tumor DNA[mh]	3,032
18	(Liquid Biopsy[mh] OR "liquid biopsy"[tiab:~0]) AND Neoplasms[mh]	5,649
19	"blood-based biomarker"[tiab:~0] OR "blood-based biomarkers"[tiab:~0] OR "blood-based screening"[tiab:~0] OR "blood-based test"[tiab:~0] OR "blood-based testing"[tiab:~0] OR "blood-based tests"[tiab:~0] OR "blood biomarker"[tiab:~0] OR "blood biomarkers"[tiab:~0] OR "tumor biomarker"[tiab:~0] OR "tumor biomarkers"[tiab:~0] OR "biological tumor marker"[tiab] OR "biological tumor markers"[tiab] OR "metabolite marker"[tiab:~1] OR "metabolite markers"[tiab:~1] OR "biochemical tumor marker"[tiab] OR "biochemical tumor markers"[tiab] OR cancer biomarker[tiab] OR cancer biomarkers[tiab]	18,535
20	cfDNA[tiab] OR ctDNA[tiab] OR cirDNA[tiab] OR "cell-free DNA"[tiab:~0] OR "cell-free nucleic acid"[tiab:~0] OR "cell-free nucleic acids"[tiab:~0] OR "Cell-Free RNA"[tiab:~0] OR cfRNA[tiab] OR cirRNA[tiab] OR "Cell-Free Ribonucleic Acid"[tiab:~0]	14,511

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
21	"circulating RNA"[tiab:~0] OR "cell free tumor"[tiab:~0] OR "circulating cell-free"[tiab:~0] OR "circulating DNA"[tiab:~0] OR "circulating nucleic acid"[tiab:~0] OR "circulating nucleic acids"[tiab:~0] OR "circulating nucleotide"[tiab:~0] OR "circulating nucleotides"[tiab:~0] OR "circulating tumor DNA"[tiab:~0] OR tcfDNA[tiab] OR "tumor cell-free DNA" OR "tumor DNA methylation"[tiab]	8,593
22	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	349,693
23	Shield[tw] OR Guardant[tw] OR LUNAR-2[tw] OR "Epi ProColon"[tw] OR mSEPT9[tw] OR "methylated Septin 9"[tw] OR Freenome[tw] OR CancerSEEK[tw] OR "Colon Secure"[tw] OR ColonUSK[tw] OR SEPT9[tiab] OR Septin9[tiab] OR Septin[tiab] OR SEPTIN9 protein, human [supplementary concept] OR septins[mh]	16,826
24	#22 OR #23	366,229
25	#8 AND #14 AND #24	5,565
26	animals[mh] NOT humans[mh]	5,252,100
27	#25 NOT #26	5,531
28	((#27) AND ("english"[Language] OR "german"[Language])) AND ((#2021"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))	1,116
29	#28 AND systematic[sb]	52
30	Shield[tw] OR Guardant[tw] OR LUNAR-2[tw] OR "Epi ProColon"[tw] OR mSEPT9[tw] OR "methylated Septin 9"[tw] OR SEPT9[tiab] OR Septin9[tiab] OR Septin[tiab] OR SEPTIN9 protein, human [supplementary concept] OR septins[mh]	16,812
31	cfDNA[tiab] OR ctDNA[tiab] OR cirDNA[tiab] OR "cell-free DNA"[tiab:~0] OR "cell-free nucleic acid"[tiab:~0] OR "cell-free nucleic acids"[tiab:~0]	14,209
32	"cell free tumor"[tiab:~0] OR "circulating cell-free"[tiab:~0] OR "circulating DNA"[tiab:~0] OR "circulating nucleic acid"[tiab:~0] OR "circulating nucleic acids"[tiab:~0] OR "circulating nucleotide"[tiab:~0] OR "circulating nucleotides"[tiab:~0] OR "circulating tumor DNA"[tiab:~0] OR tcfDNA[tiab] OR "tumor cell-free DNA" OR "tumor DNA methylation"[tiab]	8,424
33	#30 OR #31 OR #32	33,740
34	#8 AND #14 AND #33	600
35	#34 NOT #26	600
36	(#35) AND ("english"[Language] OR "german"[Language])	588

Recherche in Cochrane

Datum	02.09.24
Datenbank(en)	CCRCT93, CDSR93 (http://www.cochranelibrary.com/) Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 9 of 12, September 2024 Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 8 of 12, August 2024
Anzahl potentiell relevanter Treffer	63

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees	12843
2	MeSH descriptor: [Colonic Neoplasms] explode all trees	2571
3	MeSH descriptor: [Intestinal Neoplasms] explode all trees	13058
4	MeSH descriptor: [Rectal Neoplasms] explode all trees	2895
5	(colorectal* OR CRC OR colon OR colonic OR bowel* OR intestin* OR rectal OR rectum OR sigmoid OR anal OR anus):ti,ab	84081
6	(cancer OR neoplasm* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR carcinom* OR sarcom* OR adenocarcinom* OR adeno*carcinom* OR adenom* OR lesion*):ti,ab	297456
7	#5 AND #6	35955
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #7	37494
9	MeSH descriptor: [Early Diagnosis] explode all trees	3408
10	MeSH descriptor: [Mass Screening] this term only	5150
11	(earl* diagnos* OR earl* detect*):ti,ab	37898
12	screen*:ti,ab	103245
13	(MCD OR MCDs OR MCED OR MCEDs):ti,ab	213
14	"multicancer early detection"	20
15		136451
16	MeSH descriptor: [Biomarkers, Tumor] explode all trees	7898
17	MeSH descriptor: [Circulating Tumor DNA] explode all trees	96
18	MeSH descriptor: [Liquid Biopsy] explode all trees	25
19	liquid biopsy:ti,ab	559
20	#18 OR #19	573
21	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	126379
22	#20 AND #21	122
23	("blood-based biomarker" OR "blood-based biomarkers" OR "blood-based screening" OR "blood-based test" OR "blood-based testing" OR "blood-based tests" OR "blood biomarker" OR "blood biomarkers" OR "tumor biomarker" OR "tumor biomarkers" OR "biological tumor marker" OR "biological tumor markers" OR "metabolite marker" OR "metabolite markers" OR "biochemical tumor marker" OR "biochemical tumor markers" OR cancer biomarker OR cancer biomarkers):ti,ab	10268
24	(cfDNA OR ctDNA OR cirDNA OR "cell-free DNA" OR "cell-free nucleic acid" OR "cell-free nucleic acids" OR "Cell-Free RNA" OR cfRNA OR cirRNA OR "Cell-Free Ribonucleic Acid"):ti,ab	1411
25	("circulating RNA" OR "cell free tumor" OR "circulating cell-free" OR "circulating DNA" OR "circulating nucleic acid" OR "circulating nucleic acids" OR "circulating nucleotide" OR "circulating nucleotides" OR "circulating tumor DNA" OR tcfDNA OR "tumor cell-free DNA" OR "tumor DNA methylation"):ti,ab	936
26	MeSH descriptor: [Cell-Free Nucleic Acids] explode all trees	218
27	#16 OR #17 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	18286
28	MeSH descriptor: [Septins] explode all trees	7
29	Shield OR Guardant OR LUNAR-2 OR "Epi ProColon" OR mSEPT9 OR "methylated Septin 9" OR Freenome OR CancerSEEK OR "Colon Secure" OR ColonUSK	1343
30	(SEPT9 OR Septin9 OR Septin):ti,ab	24
31	#27 OR #28 OR #29 OR #30	19530
32	#8 AND #15 AND #31 with Cochrane Library publication date Between Jan 2021 and Sep 2024, in Cochrane Reviews	0
33	Shield OR Guardant OR LUNAR-2 OR "Epi ProColon" OR mSEPT9 OR "methylated Septin 9"	1338

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
34	#33 OR #30	1359
35	(cfDNA OR ctDNA OR cirDNA OR "cell-free DNA" OR "cell-free nucleic acid" OR "cell-free nucleic acids"):ti,ab	1407
36	("cell free tumor" OR "circulating cell-free" OR "circulating DNA" OR "circulating nucleic acid" OR "circulating nucleic acids" OR "circulating nucleotide" OR "circulating nucleotides" OR "circulating tumor DNA" OR tcfDNA OR "tumor cell-free DNA" OR "tumor DNA methylation"):ti,ab	931
37	{or #34-#36}	3013
38	#8 AND #15 AND #37	137
39	#38 NOT (*clinicaltrial*gov* or *trialsearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or isrctn or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so in Trials	87

Recherche in Embase

Datum	03.09.24
Datenbank(en)	https://ovidsp.ovid.com/ Embase 1996 to 2024 Week 35
Anzahl potentiell relevanter Treffer	971

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	exp Colorectal Neoplasms/	441784
2	exp Colonic Neoplasms/	149700
3	exp Intestinal Neoplasms/	486415
4	exp Rectal Neoplasms/	68464
5	(colorectal* or CRC or colon or colonic or bowel* or intestin* or rectal or rectum or sigmoid or anal or anus).ti,ab.	1205987
6	(cancer or neoplasm* or malign* or tumor* or tumour* or carcinom* or sarcom* or adenocarcinom* or adeno*carcinom* or adenom* or lesion*).ti,ab.	5656432
7	5 and 6	584716
8	1 or 2 or 3 or 4 or 7	707848
9	exp Early Diagnosis/	130966
10	Mass Screening/	49128
11	(earl* diagnos* or earl* detect*).ti,ab.	281599
12	screen*.ti,ab.	1364409
13	(MCD or MCDs or MCED or MCEDs).ti,ab.	8768
14	"multicancer early detection".mp.	84
15	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	1652305
16	exp Biomarkers, Tumor/	384229
17	exp Circulating Tumor DNA/	11596
18	(exp Liquid Biopsy/ or "liquid biopsy".ti,ab.) and exp Neoplasms/	14211
19	("blood-based biomarker" or "blood-based biomarkers" or "blood-based screening" or "blood-based test" or "blood-based testing" or "blood-based tests" or "blood biomarker" or "blood biomarkers" or "tumor biomarker" or "tumor biomarkers" or "biological tumor marker" or "biological tumor	22663

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
	markers" or "metabolite marker" or "metabolite markers" or "biochemical tumor marker" or "biochemical tumor markers" or cancer biomarker or cancer biomarkers).ti,ab.	
20	(cfDNA or ctDNA or cirDNA or "cell-free DNA" or "cell-free nucleic acid" or "cell-free nucleic acids" or "Cell-Free RNA" or cfRNA or cirRNA or "Cell-Free Ribonucleic Acid").ti,ab.	24988
21	("circulating RNA" or "cell free tumor" or "circulating cell-free" or "circulating DNA" or "circulating nucleic acid" or "circulating nucleic acids" or "circulating nucleotide" or "circulating nucleotides" or "circulating tumor DNA" or tcfDNA or "tumor cell-free DNA" or "tumor DNA methylation").ti,ab.	14523
22	exp Cell-Free Nucleic Acids/	20605
23	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	435140
24	(Shield or Guardant or LUNAR-2 or "Epi ProColon" or mSEPT9 or "methylated Septin 9" or Freenome or CancerSEEK or "Colon Secure" or ColonUSK).mp. or (SEPT9 or Septin9 or Septin).ti,ab. or exp septins/	22452
25	23 or 24	456407
26	8 and 15 and 25	8568
27	exp animals/ not exp humans/	3702907
28	26 not 27	8474
29	limit 28 to ((english or german) and yr="2021 -Current")	2420
30	exp systematic review/	481857
31	meta-analysis/	322300
32	(meta-analy* or metaanaly* or metanaly*).ti,ab.	396133
33	systematic review.ti,ab.	375540
34	Medline.ti,ab.	225189
35	intervention*.ti.	274305
36	30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35	1041324
37	29 and 36	176
38	(Shield or Guardant or LUNAR-2 or "Epi ProColon" or mSEPT9 or "methylated Septin 9").mp. or (SEPT9 or Septin9 or Septin).ti,ab. or exp septins/	22362
39	(cfDNA or ctDNA or cirDNA or "cell-free DNA" or "cell-free nucleic acid" or "cell-free nucleic acids").ti,ab.	24611
40	("cell free tumor" or "circulating cell-free" or "circulating DNA" or "circulating nucleic acid" or "circulating nucleic acids" or "circulating nucleotide" or "circulating nucleotides" or "circulating tumor DNA" or tcfDNA or "tumor cell-free DNA" or "tumor DNA methylation").ti,ab.	14336
41	38 or 39 or 40	50258
42	8 and 15 and 41	1364
43	42 not 27	1357
44	limit 43 to (english or german)	1332

Suchschritt 36 Embase systematische Reviews Suchfilter (Stand 12.10.12)

(basierend auf health-evidence.ca (systematic review filter) und Wilcynski and Haynes ("small drop in specificity, substantive gain in sensitivity" query) in: Lee E, An optimal search filter for retrieving systematic reviews and meta-analyses. BMC Medical Research Methodology 2012, 12:51)

Recherche in Epistemonikos

Datum	02.09.24
Datenbank(en)	https://www.epistemonikos.org/de/advanced_search
Anzahl potentiell relevanter Treffer	56

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	(title:(Shield OR Guardant OR LUNAR-2 OR "Epi ProColon" OR mSEPT9 OR "methylated Septin 9" OR Freenome OR CancerSEEK OR "Colon Secure" OR ColonUSK OR SEPT9 OR Septin9 OR Septin) OR abstract:(Shield OR Guardant OR LUNAR-2 OR "Epi ProColon" OR mSEPT9 OR "methylated Septin 9" OR Freenome OR CancerSEEK OR "Colon Secure" OR ColonUSK OR SEPT9 OR Septin9 OR Septin))	62

Recherche in Studienregistern (ClinTrials.gov, WHO ICTRP)

Datum	04.09.24
Datenbank(en)	https://www.clinicaltrials.gov/ https://trialsearch.who.int/
Anzahl potentiell relevanter Treffer	40

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	Shield or Guardant or LUNAR-2 or "Epi ProColon" or mSEPT9 or "methylated Septin 9" or Freenome or CancerSEEK or "Colon Secure" or colonUSK or SEPT9 or Septin9 Test	15
2	Shield AND colo* OR Guardant OR LUNAR-2 OR Epi AND ProColon OR mSEPT9 OR methylated AND Septin AND 9 OR Freenome OR CancerSEEK OR Colon AND Secure OR colonUSK OR SEPT9 OR Septin9	64

8.2 Ausgeschlossene Volltexte

Nicht E1 (andere Population)

- Bessa, X., Vidal, J., Balboa, J.C., Márquez, C., Duenwald, S., et al. High accuracy of a blood ctDNA-based multimodal test to detect colorectal cancer. *Ann Oncol*, 2023; 34 (12): 1187-1193
- Fleshner, P., Braunstein, G.D., Ovsepyan, G., Tonozzi, T.R., Kammesheidt, A. Tumor-associated DNA mutation detection in individuals undergoing colonoscopy. *Cancer Med*, 2018; 7 (1): 167-174
- Friedland, S., Watson, D., Pan, J., Chen, Y., Nimgaonkar, A., et al. Development and Clinical Validation of a Blood Test for Early Detection of Colorectal Adenomas and Cancer for Screening and Postpolypectomy Surveillance. *Gastro Hep Adv*, 2022; 1 (2): 223-230
- Gallardo-Gómez, M., Rodríguez-Girondo, M., Planell, N., Moran, S., Bujanda, L., et al. Serum methylation of GALNT9, UPF3A, WARS, and LDB2 as noninvasive biomarkers for the early detection of colorectal cancer and advanced adenomas. *Clin Epigenetics*, 2023; 15: 157
- Li, J., Hu, P., Shi, J., Fan, Y., Ren, J., et al. Results of the cancer screening feasibility study in China: a multicentered randomized controlled trial of lung and colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Cent*, 2021; 1 (4): 132-138
- Luo, H., Zhao, Q., Wei, W., Zheng, L., Yi, S., et al. Circulating tumor DNA methylation profiles enable early diagnosis, prognosis prediction, and screening for colorectal cancer. *Sci Transl Med*, 2020; 12 (524):
- Perrone, F., Lampis, A., Bertan, C., Verderio, P., Ciniselli, C.M., et al. Circulating free DNA in a screening program for early colorectal cancer detection. *Tumori*, 2014; 100 (2): 115-121
- Scimia, M., Du, J., Pepe, F., Bianco, M.A., Russo Spena, S., et al. Evaluation of a novel liquid biopsy-based ColoScape assay for mutational analysis of colorectal neoplasia and triage of FIT+ patients: a pilot study. *J Clin Pathol*, 2018; 71 (12): 1123-1126
- Song, L., Li, Y., Jia, J., Zhou, G., Wang, J., et al. Algorithm Optimization in Methylation Detection with Multiple RT-qPCR. *PLoS ONE*, 2016; 11 (11): e0163333
- Song, L., Peng, X., Li, Y., Xiao, W., Jia, J., et al. The SEPT9 gene methylation assay is capable of detecting colorectal adenoma in opportunistic screening. *Epigenomics*, 2017; 9 (5): 599-610
- Sun, J., Fei, F., Zhang, M., Li, Y., Zhang, X., et al. The role of (m)SEPT9 in screening, diagnosis, and recurrence monitoring of colorectal cancer. *BMC Cancer*, 2019; 19: 450
- Sun, J., Xu, J., Sun, C., Zheng, M., Li, Y., et al. Screening and Prognostic Value of Methylated Septin9 and its Association With Clinicopathological and Molecular Characteristics in Colorectal Cancer. *Front Mol Biosci*, 2021; 8: 568818
- Wu, D., Zhou, G., Jin, P., Zhu, J., Li, S., et al. Detection of Colorectal Cancer Using a Simplified SEPT9 Gene Methylation Assay Is a Reliable Method for Opportunistic Screening. *J Mol Diagn*, 2016; 18 (4): 535-545
- Wu, Y., Tong, Y., Zhang, H., Li, Y., Zhu, X., et al. A novel dual-target Septin9 methylation assay for improved detection of early-stage colorectal cancer and high-grade intraepithelial neoplasia. *BMC Cancer*, 2024; 24: 916
- Zhan, Y., Wang, S., Yuan, Z., Zhao, X., Ni, K., et al. The stool syndecan2 methylation test is more robust than blood tests for methylated septin9, CEA, CA19-9 and CA724: a diagnostic test for the early detection of colorectal neoplasms. *Transl Cancer Res*, 2023; 12 (1): 65-77

Zhao, F., Bai, P., Xu, J., Li, Z., Muhammad, S., et al. Efficacy of cell-free DNA methylation-based blood test for colorectal cancer screening in high-risk population: a prospective cohort study. *Mol Cancer*, 2023; 22: 157

Nicht E2 (andere Intervention)

Bitlla, P., Kaur, S., Sojitra, V., Zahra, A., Hutchinson, J., et al. Exploring Circulating Tumor DNA (CtDNA) and Its Role in Early Detection of Cancer: A Systematic Review. *Cureus*, 2023; 15 (9): e45784

Church, T.R., Wandell, M., Lofton-Day, C., Mongin, S.J., Burger, M., et al. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut*, 2014; 63 (2): 317-325

Johnson, D.A., Barclay, R.L., Mergener, K., Weiss, G., König, T., et al. Plasma Septin9 versus fecal immunochemical testing for colorectal cancer screening: a prospective multicenter study. *PLoS ONE*, 2014; 9 (6): e98238

Potter, N.T., Hurban, P., White, M.N., Whitlock, K.D., Lofton-Day, C.E., et al. Validation of a real-time PCR-based qualitative assay for the detection of methylated SEPT9 DNA in human plasma. *Clin Chem*, 2014; 60 (9): 1183-1191

Song, L., Chen, Y., Gong, Y., Wan, J., Guo, S., et al. Opportunistic screening and survival prediction of digestive cancers by the combination of blood mSEPT9 with protein markers. *Ther Adv Med Oncol*, 2020; 12

Nicht E5 (andere Outcomes)

Adler, A., Geiger, S., Keil, A., Bias, H., Schatz, P., et al. Improving compliance to colorectal cancer screening using blood and stool based tests in patients refusing screening colonoscopy in Germany. *BMC Gastroenterol*, 2014; 14: 183

Coronado, G.D., Jenkins, C.L., Shuster, E., Johnson, C., Amy, D., et al. Blood-based colorectal cancer screening in an integrated health system: a randomised trial of patient adherence. *Gut*, 2024; 73 (4): 622-628

Liang, P.S., Zaman, A., Kaminsky, A., Cui, Y., Castillo, G., et al. Blood Test Increases Colorectal Cancer Screening in Persons Who Declined Colonoscopy and Fecal Immunochemical Test: A Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023; 21 (11): 2951-2957

Nicht E7 (anderes Studiendesign)

Abd El Kader, L., Soliman, A.H., Salem, S.E., Akel, S.Y., Ibrahim, N.H. The Clinical Significance of Septin 9 and Colon Cancer Specific Antigen-2 (CCSA-2) in Colorectal Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2023; 24 (3): 1027-1036

Ahlquist, D.A., Taylor, W.R., Mahoney, D.W., Zou, H., Domanico, M., et al. The stool DNA test is more accurate than the plasma septin 9 test in detecting colorectal neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012; 10 (3): 272-277

Cai, G., Cai, M., Feng, Z., Liu, R., Liang, L., et al. A Multilocus Blood-Based Assay Targeting Circulating Tumor DNA Methylation Enables Early Detection and Early Relapse Prediction of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 2021; 161 (6): 2053-2056

Chen, C.H., Yan, S.L., Yang, T.H., Chen, S.F., Yeh, Y.H., et al. The Relationship between the Methylated Septin-9 DNA Blood Test and Stool Occult Blood Test for Diagnosing Colorectal Cancer in Taiwanese People. *J Clin Lab Anal*, 2017; 31 (1): e22013

Chen, Y., Wang, Z., Zhao, G., Sun, C., Ma, Y., et al. Performance of a Novel Blood-Based Early Colorectal Cancer Screening Assay in Remaining Serum after the Blood Biochemical Test. *Dis Markers*, 2019; 2019: Article ID 5232780

Duong, L.T., Dao, T.T., Bui, H.T., Nguyen, U.D., Hoang, U.T., et al. Innovative Semi-Nested Realtime PCR Assay with Extendable Blocking Probe for Enhanced Analysis of SEPT9 Methylation in Colorectal Cancer. *Biomedicines*, 2024; 12 (7): 1458

Forbes, S.P., Yay Donderici, E., Zhang, N., Sharif, B., Tremblay, G., et al. Population health outcomes of blood-based screening for colorectal cancer in comparison to current screening modalities: insights from a discrete-event simulation model incorporating longitudinal adherence. *J Med Econ*, 2024; 27 (1): 991-1002

Jacobsson, M., Wagner, V., Kanneganti, S. Screening for Colorectal Cancer. *Surg Clin North Am*, 2024; 104 (3): 595-607

Jin, P., Kang, Q., Wang, X., Yang, L., Yu, Y., et al. Performance of a second-generation methylated SEPT9 test in detecting colorectal neoplasm. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015; 30 (5): 830-833

Li, Q., Jiang, W., Zhang, Y., Yang, X., Huang, T., et al. Methylation of Septin9, SRSF1, and PAX8 in Early Screening of Colorectal Cancer in the Population Undergoing Physical Examinations. *Clin Lab*, 2023; 69 (12): 2441-2448

Li, X., Jiang, X., Li, Q., Sun, Z., Quan, W., et al. Diagnostic Value of Methylated Septin9 for Colorectal Cancer Detection. *Front Oncol*, 2018; 8: 247

Li, Y., Li, B., Jiang, R., Liao, L., Zheng, C., et al. A novel screening method of DNA methylation biomarkers helps to improve the detection of colorectal cancer and precancerous lesions. *Cancer Med*, 2023; 12 (21): 20626-20638

Liu, Y., Tham, C.K., Ong, S.Y., Ho, K.S., Lim, J.F., et al. Serum methylation levels of TAC1, SEPT9 and EYA4 as diagnostic markers for early colorectal cancers: a pilot study. *Biomarkers*, 2013; 18 (5): 399-405

Liu, Y., Zhao, G., Miao, J., Li, H., Ma, Y., et al. Performance Comparison Between Plasma and Stool Methylated SEPT9 Tests for Detecting Colorectal Cancer. *Front Genet*, 2020; 11: 324

Loomans-Kropp, H.A., Song, Y., Gala, M., Parikh, A.R., Van Seventer, E.E., et al. Methylated Septin9 (mSEPT9): A promising blood-based biomarker for the detection and screening of early-onset colorectal cancer. *Cancer Res Commun*, 2022; 2 (2): 90-98

Lu, D.C., Zhang, Q.F., Li, L., Luo, X.K., Liang, B., et al. Methylated Septin9 has moderate diagnostic value in colorectal cancer detection in Chinese population: a multicenter study. *BMC Gastroenterol*, 2022; 22: 232

Lu, P., Zhu, X., Song, Y., Luo, Y., Lin, J., et al. Methylated Septin 9 as a Promising Biomarker in the Diagnosis and Recurrence Monitoring of Colorectal Cancer. *Dis Markers*, 2022; 2022: Article ID 7087885

Pedersen, S.K., Symonds, E.L., Baker, R.T., Murray, D.H., McEvoy, A., et al. Evaluation of an assay for methylated BCAT1 and IKZF1 in plasma for detection of colorectal neoplasia. *BMC Cancer*, 2015; 15: 654

Qu, Q., Sun, Q. Screening value of methylated Septin9 and lymphocyte-to-monocyte ratio in colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)*, 2024; 103 (22): e38386

Schneider, J.L., Johnson, C.A., Jenkins, C., Mummadi, R., Coronado, G.D. "I was screaming hallelujah": Patient and provider perceptions of blood-based testing for colorectal cancer screening. *PLoS ONE*, 2023; 18 (12): e0295685

Tóth, K., Sipos, F., Kalmár, A., Patai, A.V., Wichmann, B., et al. Detection of methylated SEPT9 in plasma is a reliable screening method for both left- and right-sided colon cancers. *PLoS ONE*, 2012; 7 (9): e46000

Walker, N.J., Rashid, M., Yu, S., Bignell, H., Lumby, C.K., et al. Hydroxymethylation profile of cell-free DNA is a biomarker for early colorectal cancer. *Sci Rep*, 2022; 12: 16566

Warren, J.D., Xiong, W., Bunker, A.M., Vaughn, C.P., Furtado, L.V., et al. Septin 9 methylated DNA is a sensitive and specific blood test for colorectal cancer. *BMC Med*, 2011; 9: 133

Nicht E10 (keine Primärstudie)

Anghel, S.A., Ioniță-Mîndrican, C.B., Luca, I., Pop, A.L. Promising Epigenetic Biomarkers for the Early Detection of Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*, 2021; 13 (19): 4965

Chan, F.K.L., Wong, M.C.S., Chan, A.T., East, J.E., Chiu, H.M., et al. Joint Asian Pacific Association of Gastroenterology (APAGE)-Asian Pacific Society of Digestive Endoscopy (APSDE) clinical practice guidelines on the use of non-invasive biomarkers for diagnosis of colorectal neoplasia. *Gut*, 2023; 72 (7): 1240-1254

Chen, X., Sun, J., Wang, X., Yuan, Y., Cai, L., et al. A Meta-Analysis of Proteomic Blood Markers of Colorectal Cancer. *Curr Med Chem*, 2021; 28 (6): 1176-1196

Cree, I.A., Uttley, L., Buckley Woods, H., Kikuchi, H., Reiman, A., et al. The evidence base for circulating tumour DNA blood-based biomarkers for the early detection of cancer: a systematic mapping review. *BMC Cancer*, 2017; 17: 697

De Tranaltés, K., Brown, S.R. Guardant Health Shield Screening for Colon Cancer. *Am Fam Physician*, 2023; 107 (6): 655-656

Druce, P., Calanzani, N., Snudden, C., Milley, K., Boscott, R., et al. Identifying Novel Biomarkers Ready for Evaluation in Low-Prevalence Populations for the Early Detection of Lower Gastrointestinal Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther*, 2021; 38 (6): 3032-3065

Goyal, R., Wassie, M.M., Winter, J.M., Lathlean, T.J., Young, G.P., et al. Progress in the field of noninvasive diagnostics for colorectal cancer: a systematic review for the accuracy of blood-based biomarkers for detection of advanced pre-cancerous lesions. *Expert Rev Mol Diagn*, 2023; 23 (12): 1233-1250

Gupta, S. Screening for Colorectal Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2022; 36 (3): 393-414

Haghigat, S., Sussman, D.A., Deshpande, A. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement on Screening for Colorectal Cancer. *JAMA*, 2021; 326 (13): 1328-1329

Hanna, M., Dey, N., Grady, W.M. Emerging Tests for Noninvasive Colorectal Cancer Screening. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023; 21 (3): 604-616

Hariharan, R., Jenkins, M. Utility of the methylated SEPT9 test for the early detection of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *BMJ Open Gastroenterol*, 2020; 7: e000355

Harlid, S., Gunter, M.J., Van Guelpen, B. Risk-Predictive and Diagnostic Biomarkers for Colorectal Cancer; a Systematic Review of Studies Using Pre-Diagnostic Blood Samples Collected in Prospective Cohorts and Screening Settings. *Cancers (Basel)*, 2021; 13 (17): 4406

Hu, J., Hu, B., Gui, Y.C., Tan, Z.B., Xu, J.W. Diagnostic Value and Clinical Significance of Methylated SEPT9 for Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*, 2019; 25: 5813-5822

Jia, S., Xie, L., Li, L., Qian, Y., Wang, J., et al. Values of liquid biopsy in early detection of cancer: results from meta-analysis. *Expert Rev Mol Diagn*, 2021; 21 (4): 417-427

- Lamb, Y.N., Dhillon, S. Epi proColon[®] 2.0 CE: A Blood-Based Screening Test for Colorectal Cancer. *Mol Diagn Ther*, 2017; 21 (2): 225-232
- Lathlean, T.J.H., Wassie, M.M., Winter, J.M., Goyal, R., Young, G.P., et al. Accuracy of blood-based biomarkers for screening precancerous colorectal lesions: a protocol for systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2022; 12 (5): e060712
- Laugsand, E.A., Brenne, S.S., Skorpen, F. DNA methylation markers detected in blood, stool, urine, and tissue in colorectal cancer: a systematic review of paired samples. *Int J Colorectal Dis*, 2021; 36 (2): 239-251
- Lee, B., Lin, K., Liang, P.S. Effectiveness and Harms of Colorectal Cancer Screening Strategies. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2022; 32 (2): 215-226
- Levin, T.R. Beyond Colonoscopy: The Role of Alternative Screening Tests for Colorectal Cancer in Your Practice. *Am J Gastroenterol*, 2017; 112 (1): 8-10
- Lin, J.S., Perdue, L.A., Henrikson, N.B., Bean, S.I., Blasi, P.R. Screening for Colorectal Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. 2021. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); Evidence Synthesis Number 202.
- Lin, K.W. mSEPT9 (Epi proColon) Blood Test for Colorectal Cancer Screening. *Am Fam Physician*, 2019; 100 (1): 10-11
- Lo, Y.M.D. Cell-free DNA for Colorectal Cancer Screening. *N Engl J Med*, 2024; 390 (11): 1047-1050
- Magno, G.M., Lotilla, G.E., Ambrosio, E.R., Nagera, F.L., Grino, M.I., et al. Blood-Based FTIR Spectroscopy as a Minimally Invasive Diagnostic Method for Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2024; 25 (5): 1487-1495
- Min, L., Chen, J., Yu, M., Liu, D. Using Circulating Tumor DNA as a Novel Biomarker to Screen and Diagnose Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *J Clin Med*, 2023; 12 (2): 408
- n.n. Erratum for the Research Article: "Circulating tumor DNA methylation profiles enable early diagnosis, prognosis prediction, and screening for colorectal cancer" by H. Luo, Q. Zhao, W. Wei, L. Zheng, S. Yi, G. Li, W. Wang, H. Sheng, H. Pu, H. Mo, Z. Zuo, Z. Liu, C. Li, C. Xie, Z. Zeng, W. Li, X. Hao, Y. Liu, S. Cao, W. Liu, S. Gibson, K. Zhang, G. Xu, R.-h. Xu. *Sci Transl Med*, 2020; 12 (540):
- n.n. Test for Methylated Cell-Free DNA Identifies Colorectal Cancer. *Cancer Discov*, 2020; 10 (3): 337
- Nian, J., Sun, X., Ming, S., Yan, C., Ma, Y., et al. Diagnostic Accuracy of Methylated SEPT9 for Blood-based Colorectal Cancer Detection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol*, 2017; 8 (1): e216
- Nikolaou, S., Qiu, S., Fiorentino, F., Rasheed, S., Tekkis, P., et al. Systematic review of blood diagnostic markers in colorectal cancer. *Tech Coloproctol*, 2018; 22 (7): 481-498
- Pascual, J., Attard, G., Bidard, F.C., Curigliano, G., De Mattos-Arruda, L., et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*, 2022; 33 (8): 750-768
- Petit, J., Carroll, G., Gould, T., Pockney, P., Dun, M., et al. Cell-Free DNA as a Diagnostic Blood-Based Biomarker for Colorectal Cancer: A Systematic Review. *J Surg Res*, 2019; 236: 184-197
- Ransohoff, D.F. Evaluating a New Cancer Screening Blood Test: Unintended Consequences and the Need for Clarity in Policy Making. *J Natl Cancer Inst*, 2021; 113 (2): 109-111
- Rasmussen, S.L., Krarup, H.B., Sunesen, K.G., Pedersen, I.S., Madsen, P.H., et al. Hypermethylated DNA as a biomarker for colorectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis*, 2016; 18 (6): 549-561
- Shirley, M. Epi proColon[®] for Colorectal Cancer Screening: A Profile of Its Use in the USA. *Mol Diagn Ther*, 2020; 24 (4): 497-503

- Song, D., Wang, F., Ju, Y., He, Q., Sun, T., et al. Application and development of noninvasive biomarkers for colorectal cancer screening: a systematic review. *Int J Surg*, 2023; 109 (4): 925-935
- Song, L., Jia, J., Peng, X., Xiao, W., Li, Y. The performance of the SEPT9 gene methylation assay and a comparison with other CRC screening tests: A meta-analysis. *Sci Rep*, 2017; 7: 3032
- Song, L., Yu, H., Jia, J., Li, Y. A systematic review of the performance of the SEPT9 gene methylation assay in colorectal cancer screening, monitoring, diagnosis and prognosis. *Cancer Biomark*, 2017; 18 (4): 425-432
- Song, L.L., Li, Y.M. Current noninvasive tests for colorectal cancer screening: An overview of colorectal cancer screening tests. *World J Gastrointest Oncol*, 2016; 8 (11): 793-800
- Sun, G., Meng, J., Duan, H., Zhang, D., Tang, Y. Diagnostic Assessment of septin9 DNA Methylation for Colorectal Cancer Using Blood Detection: A Meta-Analysis. *Pathol Oncol Res*, 2019; 25 (4): 1525-1534
- Symonds, E.L., Young, G.P. Blood Tests for Colorectal Cancer Screening in the Standard Risk Population. *Curr Colorectal Cancer Rep*, 2015; 11: 397-407
- Uhe, I., Hagen, M.E., Ris, F., Meyer, J., Toso, C., et al. Cell-free DNA liquid biopsy for early detection of gastrointestinal cancers: A systematic review. *World J Gastrointest Oncol*, 2021; 13 (11): 1799-1812
- Vatandoost, N., Ghanbari, J., Mojaver, M., Avan, A., Ghayour-Mobarhan, M., et al. Early detection of colorectal cancer: from conventional methods to novel biomarkers. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016; 142 (2): 341-351
- Wu, C.W., Sung, J.J.Y. Stool- and Blood-Based Molecular Tests in Screening for Colorectal Cancer: Ready for Prime Time? *Curr Colorectal Cancer Rep*, 2017; 13: 481-488
- Xu, K., Yu, A.R., Pan, S.B., He, J. Diagnostic value of methylated branched chain amino acid transaminase 1/IKAROS family zinc finger 1 for colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, 2023; 29 (36): 5240-5253
- Yan, S., Liu, Z., Yu, S., Bao, Y. Diagnostic Value of Methylated Septin9 for Colorectal Cancer Screening: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*, 2016; 22: 3409-3418
- Zakari, S., Niels, N.K., Olagunju, G.V., Nnaji, P.C., Ogunniyi, O., et al. Emerging biomarkers for non-invasive diagnosis and treatment of cancer: a systematic review. *Front Oncol*, 2024; 14: 1405267