

Studienlage zu Syndecan-2 Hypermethylierung als Biomarker für die Darmkrebsfrüherkennung



Inhaltsverzeichnis

Vorwort und Abkürzungen.....	Seite 02
Klinische Evidenz auf einem Blick.....	Seite 04
Brief an die Gastroenterologinnen und Gastroenterologen.....	Seite 05
Hintergrund zum Colosafe® Tests.....	Seite 06
Studienlage.....	Seite 07
erste multizentrische Studie.....	Seite 08
Zwei Metaanalysen.....	Seite 09
Real-World Studie – Retrospektiv.....	Seite 09
Real-World Studie – Prospektiv.....	Seite 10
Vergleich von Colosafe (mSDC2) und Cologuard Plus (mt-sDNA).....	Seite 11
Mögliche Positionierung von Colosafe im deutschen Screening.....	Seite 12
Referenzen.....	Seite 14

Vorwort

Colosafe ist kein Ersatz für die therapeutische Koloskopie. Colosafe ist ein molekularer Stuhltest zur Verbesserung der Darmkrebsvorsorge. Er kann die Sensitivität bestehender FIT-basierter Screeningprogramme erhöhen, FIT-positive Patienten weiter stratifizieren und insbesondere Personen erreichen, die eine Koloskopie ablehnen. Colosafe verfügt mittlerweile über drei komplementäre Evidenzebenen: diagnostische Validierungsstudien, eine große prospektive Community-Screening-Studie ([1], [2]) und eine außergewöhnlich große Real-World-Erfahrung mit über 1,3 Millionen Tests.

Die ersten Veröffentlichungen zum Thema Hypermethylierungen und Darmkrebs erfolgten bereits Ende der 1980iger Jahre und nahmen ab 1998 bis 2014 rasant zu. Daher ist **seit >30 Jahren bekannt**, dass epigenetische Veränderungen bei der Darmkrebsentwicklung eine Rolle spielen. Dabei handelte es sich jedoch primär um Grundlagenforschungen und weniger um Biomarker-Discovery-Studien bzw. klinische Leistungsbewertungsstudien von diagnostischen Testverfahren. Die biologische Bedeutung von Syndecan-2 in der Tumorentstehung des kolorektalen Karzinoms ist wissenschaftlich gut beschrieben und bildet die Grundlage für die Entwicklung diagnostischer Testverfahren auf Basis der SDC2-Methylierung [1]. So heißt es, dass hypermethylierte Promotorregionen des Syndecan-2 Gens ein vielversprechender Marker für die frühesten Stadien des kolorektalen Karzinoms darstellen.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass erhöhtes Syndecan-2 an der Regulierung von Adhäsion, Proliferation, Migration und Invasion, der Organisation des Zytoskeletts und dem Aufbau der ECM beteiligt ist, um die tumorigene Aktivität des Kolonkarzinoms zu regulieren [1]. Lesenswert ist eventuell der systemische Review-Artikel zum Thema „vielversprechende epigenetische Biomarker für die Früherkennung von Darmkrebs“. Hier gehen die Autoren auf alle epigenetischen Tests wie ColoGuard, Septin-9, und Colosafe ein. Aus dem Review geht hervor, dass mehrere Länder in Asien sowie die USA epigenetische Stuhltests bereits früher in ihre wissenschaftliche und klinische Bewertung von Darmkrebs-Screeningverfahren integriert haben, als europäische Gesundheitssysteme [3].

Epigenetische Tests in der chinesischen Richtlinie bereits 2019 mitaufgenommen. Epigenetische Stuhltests haben bislang in Deutschland noch keinen vergleichbaren Stellenwert wie in einigen asiatischen Ländern erreicht. Während die aktuelle Leitlinie die wesentlichen Fortschritte in der Therapie des kolorektalen Karzinoms umfassend berücksichtigt, könnten zukünftige Aktualisierungen auch die wachsende Evidenz zu neueren molekularen und epigenetischen Verfahren der Früherkennung verstärkt einbeziehen.

Vor allem in der aktuellen wirtschaftlichen Situation in Deutschland sollten Kostenreduzierungen durch Prävention stärker in den Fokus rücken. Die zunehmende Einführung innovativer onkologischer Therapien hat in vielen Bereichen zu steigenden Behandlungskosten geführt. Vor diesem Hintergrund gewinnt die Diskussion über wirksame Präventions- und Früherkennungsmaßnahmen zusätzlich an Bedeutung. Die klinische Bedeutung epigenetischer Stuhltests wurde im deutschen Vorsorgesystem bislang nur begrenzt evaluiert und diskutiert.

Wir hoffen, mit dieser Zusammenfassung der Studienlage bzgl. des Potenzials der Hypermethylierung von Syndecan-2 als neuen, zuverlässigen und nicht-invasiven

Single-Biomarker-Test in den wissenschaftlichen Diskurs einzubringen. Nachfolgend werden nur die zentralen Ergebnisse zur Hypermethylierung von Syndecan-2 zusammengefasst. Wir verweisen jedoch immer auf die entsprechenden Originalveröffentlichungen, die wir im Anhang bereitstellen, damit eine objektive Einschätzung erfolgen kann. Ziel dieser Zusammenstellung ist nicht die Bewertung bestehender Screeningverfahren, sondern die wissenschaftliche Einordnung der aktuellen Evidenzlage zur SDC2-Methylierung als Biomarker für die Darmkrebsfrüherkennung.

Abkürzungen

AA	Fortgeschrittene Adenome (engl. Advanced Adenoma)
ACN	Fortgeschrittene kolorektale Neoplasien
APCS	Asia-Pacific Colorectal Screening
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CRC	kolorektale Karzinome
CRSP	Klinisch relevanten serrierten Polypen
CT	Zyklus der Schwellenwertüberschreitung (engl. Threshold Cycle)
ddPCR	Digital Droplet PCR
FIT	Fäkaler, immunochemischer Test
mSDC2	Methyliertes Syndecan-2
NAA	Nicht-fortgeschrittene Adenome
NPV	Negativer, prädiktiver Wert
PCR	Polymerase Ketten Reaktion
PMR	Prozentsatzes der methylierten Referenz
PPV	Positiver, prädiktiver Wert
SDC2	Syndecan-2
sDNA	Stuhl-DNA

Klinische Evidenz auf einem Blick:

Evidenzebene	Ref.	Studiendesign	Teilnehmer	Kernaussage
Biologische Plausibilität	[3]	Systematischer Review	Mehrere Studien	SDC2 zählt zu den vielversprechendsten epigenetischen Biomarkern für die Früherkennung kolorektaler Neoplasien.
Proof-of-Concept	[4]	Fall-Kontroll-Studie	497 Stuhlproben	Erstmaliger Nachweis, dass methyliertes SDC2 in Stuhlproben CRC und Adenome mit hoher Sensitivität und Spezifität detektieren kann.
Klinische Validierung	[5]	Klinische Validierungsstudie	Tumor-, Polypen- und Stuhlproben	Nachweis von SDC2-Methylierung bereits in prämaligen Läsionen und frühen Tumorstadien.
Klinische Einordnung	[6]	Editorial/Expertenbewertung	Literaturübersicht	SDC2 wird als vielversprechender Biomarker mit Vorteilen gegenüber FIT, Septin-9 und Multi-Marker-Tests bewertet.
Multizentrische Validierung	[13]	Multizentrische klinische Studie	1.110 Teilnehmer	CRC-Sensitivität 83,8 %, Frühstadium I–II 87,0 %, Spezifität 98,0 %.
Direkter FIT-Vergleich	[7]	Vergleichsstudie	155 Teilnehmer	CRC-Sensitivität 90,7 % vs. 58,1 % (FIT); AA-Sensitivität 52,7 % vs. 9,1 % (FIT).
Analytische Robustheit	[8]	Externe Qualitätsbewertung (EQA)	32 Routinelabore	Hohe Reproduzierbarkeit und Robustheit des SDC2-Nachweises im Routinebetrieb.
Evidenzsynthese	[9]	Meta-Analyse	12 Studien, 1.574 CRC-Fälle	Gepoolte Sensitivität 81 %, Spezifität 95 % für SDC2-basierte Tests.
Evidenzsynthese	[10]	Meta-Analyse + ddPCR	Mehrere Studien	Bestätigung der hohen diagnostischen Genauigkeit von SDC2 für CRC.
Real-World-Evidenz	[11]	Retrospektive Real-World-Studie	113.209 Tests	PPV 73,44 % für kolorektale Läsionen; Nachweis von 770 fortgeschrittenen Adenomen und 390 CRC.
Prospektive Versorgungsstudie	[2]	Prospektive multizentrische Community-Screening-Studie	10.360 Teilnehmer	Verbesserte Erkennung von ACN, CRC und serrierten Läsionen; Vorteile allein und in Kombination mit FIT.
Versorgungsrealität	CBC	Routineversorgung und des Erfahrungsbericht Herstellers	>1,3 Mio. Tests	Nachweis der Skalierbarkeit und breiten klinischen Implementierung von mSDC2-basiertem Screening.

Brief an die Gastroenterologinnen und Gastroenterologen

Die Vorsorgekoloskopie bleibt der diagnostische Goldstandard. Gleichzeitig zeigen sich regional teilweise erhebliche Wartezeiten, insbesondere bei asymptomatischen Patient:innen. Nicht-invasive molekulare Stuhltests (wie Colosafe) können dazu beitragen, PatientInnen vorab risikoadaptiert zu stratifizieren und diejenigen mit höherer Wahrscheinlichkeit für relevante Befunde gezielt der Koloskopie zuzuführen.

Dies kann die Effizienz der endoskopischen Versorgung verbessern, ohne die Indikationsstellung oder ärztliche Entscheidung zu ersetzen. Qualitätsindikatoren wie Adenomdetektionsraten und der Nachweis klinisch relevanter Läsionen sind ein zentraler Bestandteil der Qualitätssicherung in der Koloskopie. Durch eine gezieltere Identifikation von Patientinnen und Patienten mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für fortgeschrittene Neoplasien könnten endoskopische Kapazitäten effizienter eingesetzt werden.

Insbesondere jüngere, beruflich stark eingebundene PatientInnen nehmen Vorsorgeangebote häufig nur eingeschränkt wahr. Niedrigschwellige, zeitlich flexible Testangebote (für Zuhause) können helfen, diese Patientengruppe überhaupt erst in strukturierte Vorsorgepfade zu integrieren. In diesem Setting kann Colosafe daher eine zusätzliche Option zur individuellen Vorsorgeberatung darstellen, insbesondere für PatientInnen mit begrenzten zeitlichen Ressourcen.

Colosafe versteht sich nicht als Gegenmodell zur Vorsorgekoloskopie, sondern als ergänzendes Instrument innerhalb bestehender gastroenterologischer Vorsorgestrukturen. Ziel ist es, zusätzliche Menschen für die Darmkrebsvorsorge zu gewinnen, vorhandene endoskopische Ressourcen möglichst zielgerichtet einzusetzen und die Früherkennung klinisch relevanter Läsionen weiter zu verbessern.

Hintergrund zum Colosafe® Tests

Colosafe® ist ein stuhlbasierter molekulardiagnostischer Test zum Nachweis von methyliertem Syndecan-2 (mSDC2) als Biomarker für kolorektale Neoplasien. Entwickelt wurde das Verfahren von Dr. Hongzhi Zou, einem Gastroenterologen und Gründer von Creative Biosciences. Dr. Zou war zuvor an der Entwicklung des Multi-Target-Stuhltests Cologuard® beteiligt und beschäftigt sich über viele Jahre mit epigenetischen Biomarkern für die Darmkrebsfrüherkennung.

Auf Grundlage früher Forschungsarbeiten zur SDC2-Methylierung wurde Colosafe® als Single-Marker-Test entwickelt. Ziel war die Etablierung eines nicht-invasiven, standardisierten und wirtschaftlich skalierbaren Verfahrens zur Erkennung kolorektaler Karzinome und ihrer Vorstufen. Die Auswahl von SDC2 als Biomarker basiert auf zahlreichen wissenschaftlichen Untersuchungen, die eine frühe und häufige Hypermethylierung dieses Gens während der Entstehung kolorektaler Neoplasien gezeigt haben.

Im Jahr 2018 erhielt Colosafe® die Zulassung der chinesischen Arzneimittelbehörde (NMPA) für die Darmkrebsfrüherkennung. Seitdem wurde der Test in großem Umfang im klinischen Alltag eingesetzt. Nach Angaben des Herstellers wurde Colosafe® mittlerweile von mehr als 1,3 Millionen Personen genutzt und ist in über 700 medizinischen Zentren etabliert. Der Test wird inzwischen in mehr als 45 Ländern angeboten und zählt zu den weltweit am umfassendsten untersuchten SDC2-basierten Stuhltests.

Die wissenschaftliche Evidenz zu Colosafe® umfasst heute mehrere klinische Validierungsstudien, multizentrische Untersuchungen, Meta-Analysen, eine prospektive Community-Screening-Studie mit mehr als 10.000 Teilnehmern sowie umfangreiche Real-World-Daten aus dem Routineeinsatz. Darüber hinaus wurden externe Qualitätsstudien zur analytischen Robustheit und Reproduzierbarkeit des Verfahrens veröffentlicht.

Für den europäischen Markt liegt eine CE-IVD-Zertifizierung vor. Zusätzlich werden derzeit weitere klinische Daten im Rahmen europäischer Studien generiert, um die Evidenzbasis für den Einsatz des Tests innerhalb zukünftiger regulatorischer Anforderungen und Screeningprogramme weiter auszubauen.

Die DHS – Diagnostic HealthCare Solutions GmbH hat Colosafe® im Jahr 2023 wissenschaftlich evaluiert und 2024 als erstes Labor in Europa etabliert. Ziel ist es, die internationale Evidenzlage zu SDC2-basierten Stuhltests auch europäischen Fachkreisen, Ärztinnen und Ärzten sowie Entscheidungsträgern im Gesundheitswesen zugänglich zu machen.

Studienlage

Die Methode zur Nutzung der DNA-Hypermethylierung von Syndecan-2 (SDC-2) aus Stuhlproben für die Darmkrebsfrüherkennung zu nutzen, wurde erstmals **2017 von Dr. Hongzhi Zou** im Journal Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention veröffentlicht [4]. Der Methylierungsstatus von SDC2 wurde mittels Real-Time-PCR bei 8 Zelllinien, 398 kolorektalen Gewebeproben sowie bei 497 Stuhlproben untersucht wurden. Bei den Stuhlproben hatten 196 Patienten Darmkrebs, 122 Patienten wiesen Adenome auf und 179 Personen stellten die Gruppe der gesunden Kontrollen dar. Alle 8 Zelllinien wiesen eine Hypermethylierung von SDC-2 auf, wobei sich der Methylierungsgrad teilweise unterschied.

Der SDC2-Methylierungsgrad war in **96,8 % der kolorektalen Krebsgewebe** im Vergleich zu den benachbarten normalen Epithelien erhöht. Der **Stuhltest** auf methyliertes SDC2 (mSDC2) wies **81,1 %** (159/196) der kolorektalen Karzinome (CRC) und **58,2 %** (71/122) der Adenome mit einer Spezifität von **93,3 %** (167/179) nach. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen partieller und vollständiger Stuhlsammlung bei der Erkennung von Darmkrebs festgestellt. Die Autoren schlussfolgerten, dass das fäkale methylierte SDC2 ein geeigneter Biomarker für die nicht-invasive Erkennung von kolorektalen Neoplasien ist.

Es wurden 17 störenden Substanzen mituntersucht, die gegebenenfalls Einfluss auf die PCR nehmen könnten. Zu den Substanzen zählten gewöhnliche Lotionen und Cremes, gewöhnliche rezeptfreie Frauenprodukte; Stuhlweichmacher, Abführmittel; Antazida und Magenmittel; entzündungshemmende Medikamente und Schmerzmittel sowie tierische und pflanzliche DNA und Fettsäuren. Nur Berberin in sehr hohen Konzentrationen beeinflusst den fäkalen Nachweis von mSDC2 im Stuhl. **Berberin** ist ein Alkaloid aus der Gruppe der Isochinolinalkaloide und ist ein Pflanzenstoff, was als Nahrungsmittelergänzung (z.B. GymBeam Berberina) auch in Deutschland und Europa konsumiert wird. In unseren Datenerfassungsbögen wird gezielt nach der Einnahme von Berberin als Nahrungsergänzungsmittel gefragt, um falsch negative Ergebnisse auszuschließen. Alle anderen getesteten Substanzen interferieren nicht mit dem Test.

Im selben Jahr Veröffentlichte Tae Jeong Oh aus Süd-Korea im Journal Clinical Epigenetics (Impact Factor 4,8) eine ähnliche Studie [5]. Für die Methylierungsanalyse der Stuhl-DNA wurde eine hochempfindliche und genaue Methode angewandt, die zwei aufeinanderfolgende PCR-Zyklen umfasst, bestehend aus unidirektionaler linearer Zielanreicherung (LTE) von SDC2 und quantitativer methylierungsspezifischer RealTime-PCR (qMSP). Die Nachweisgrenze liegt hier bei 0,1% Methylierung.

Mit Hilfe dieser sensitiven Methode konnte eine SDC2-Methylierung bei **100 % der Primärtumoren, 90,6 % der adenomatösen Polypen** und **94,1 % der hyperplastischen Polypen** nachgewiesen werden.

Eine Hypermethylierung von SDC2 wurden hingegen in **0% normalen Gewebes** festgestellt. Das verdeutlicht das Potenzial von SDC2 als Biomarker während der Darmkrebsentwicklung von hyperplastischen Polypen über Adenome bis hin zu Karzinomen. Der SDC2-Methylierungsgrad stieg auch signifikant ($P < 0,01$) mit dem Schweregrad der Läsionen an. Bei einem Stuhl-DNA-Test auf SDC2-Methylierung mittels LTE-qMSP, bei dem CRC-Patienten mit verschiedenen Stadien (I bis IV) ($n = 50$) und präkanzerösen Läsionen ($n = 21$) mit gesunden Probanden ($n = 22$) verglichen wurden,

betrug die **Gesamtsensitivität 90,0 % für den Nachweis von CRC** und 33,3 % für den Nachweis kleiner Polypen, bei einer Spezifität von 90,9 %

In einem nachfolgenden Editorial stellten Kim und Park im Jahr 2018 die Methoden FIT, ColoGuard, Septin-9 und die SDC2 Hypermethylierung gegenüber [6]. Sie hoben das Potenzial der besseren Erkennung von SDC-2 vor allem bei frühen Entwicklungsstadien mittels mSDC2 gegenüber den anderen Tests hervor, verwiesen auf die **höhere Spezifität und geringe Falsch-Positivrate des SDC-2 Tests**. Auch seien die Kosten eines Single-Marker Testes deutlich geringer als die eines Multi-Marker Testes (z.B. ColoGuard).

Im Jahr 2020 publizierte Dr. Hongzhi Zou die **erste multizentrische Studie** zu mSDC2 ebenfalls im Journal Clinical Epigenetics [2]. Unter den 1.110 Teilnehmern aus drei untersuchten Kliniken wurden 359 mit CRC bzw. 38 mit fortgeschrittenen Adenomen (AA) durch Koloskopie diagnostiziert. Die Sensitivität des sDNA Tests betrug 301/359 (83,8%) für CRC, 16/38 (42,1%) für fortgeschrittene Adenome und 134/154 (87,0%) für CRC im Frühstadium (Stadium I-II). Die Entdeckungsrate unterschied sich nicht signifikant nach Alter, Tumorlokalisation, Differenzierung und TNM-Stadium. Die Nachuntersuchung von 40 **postoperativen Patienten mit kolorektalem Karzinom ergaben negative Testergebnisse**, da ihre Tumore chirurgisch entfernt worden waren. Die **Spezifität des sDNA-Tests betrug 98,0% (699/713)**. Nicht verwandte Krebsarten und Krankheiten schienen nicht mit dem sDNA Test zu interferieren. Der Kappa-Wert betrug 0,84, was auf eine ausgezeichnete Übereinstimmung zwischen dem sDNA Test und der Koloskopie hinweist.

Ein Jahr später erfolgte eine Veröffentlichung durch Dr. Hongzhi Zou zum **Methodenvergleich zwischen FIT, Plasma (CEA) und SDC2** im American Journal of Translational Medicine [7]. Diese Studie zielte darauf ab, sowohl die Wirksamkeit als auch die Genauigkeit des sDNA Tests auf mSDC2 beim Nachweis von CRC und AA im Vergleich zu einem FIT und CEA im Plasma bei 155 Individuen zu untersuchen. Die **Sensitivität des sDNA Tests** zum Nachweis von CRC lag bei **90,7%** und damit deutlich höher als bei **FIT (58,1%)** und **Plasma-CEA (20,9%)**. Die Entdeckungsrate des sDNA-Tests für AA war mit 52,7% ebenfalls beachtlich und lag deutlich über der von FIT (9,1%) und Plasma-CEA (3,6%). Die Spezifität betrug 86,4% sowohl für den SDC2-Test als auch für FIT und lag damit unter leicht unter der Spezifität von 90,9%, die für Plasma-CEA beobachtet wurde. Zusammenfassend lässt sich jedoch sagen, dass der SDC2-Methylierungstest eine empfindlichere Erkennungsstrategie für CRC und AA als konventionelle Ansätze wie FIT und Plasma-CEA in China darstellt.

Im Jahr 2022 wurden die Ergebnisse einer externen Qualitätsstudie (Ringversuch) zur Ermittlung der Reproduzierbarkeit und Robustheit eines Proben-Panels von 32 Routinelaboren in China veröffentlicht, die Colosafe® in ihren Laboren etabliert haben [8]. Die Testergebnisse stimmten im hohen Maße bei allen Routinelaboren überein.

Im Jahr 2022 wurden **zwei Meta-Analysen** zu SDC-2 veröffentlicht.

In der **ersten Studie zur Meta-Analyse**, die im BMC Gastroenterology veröffentlicht wurde, wurden 12 Studien und damit 1574 CRC Patienten und 1945 Kontrollen ausgewertet [9]. Die bivariate Analyse ergab eine **gepoolte Sensitivität von 0,81 [95% Konfidenzintervall (CI) 0,74–0,86], Spezifität von 0,95 (95% CI 0,93–0,96)**. Hier sei jedoch anzumerken, dass bei den gepoolten Werten Blut-basierte und Stuhl-basierte Leistungsdaten vermischt wurden, wobei die Daten aus Stuhlproben besser sind. Die diagnostische Odds Ratio und die Fläche unter der zusammenfassenden ROC-Kurve für die Diagnose von kolorektales Karzinom lagen bei 74,42 (95% CI 45,44–121,89) bzw. 0,96 (95% CI 0,94–0,97). Für Adenome lagen die gepoolte Sensitivität und Spezifität bei 0,47 (95% CI 0,34–0,61) bzw. 0,95 (95% CI 0,92–0,97). Die Autoren schlussfolgerten, dass methyliertes SDC2 als potenzieller neuer Biomarker für das Screening auf kolorektalen Krebs geeignet ist.

In der **zweiten Meta-Analyse** wurde zusätzlich auch die Ergebnisse der **Digital-droplet-PCR (ddPCR)** mitveröffentlicht [10]. Die ddPCR zeigte, dass die Linearität, die Empfindlichkeit und Spezifität für den Nachweis von Methylierung des SDC2-Gens bis zu einem Methylierungsgrad von 0,1% und 5 ng methylierter DNA reicht. Bei 109 Fällen von CRC konnten 107 Fälle nachgewiesen werden, und die **Sensitivität betrug 98,17%**. Der Medianwert des Prozentsatzes der methylierten Referenz (PMR) bei Patienten mit kolorektalen Adenomen und CRC war signifikant höher als bei normalen Personen ($p < 0,001$). Außerdem stellten sie fest, dass der PMR-Wert mit dem klinischen Stadium des CRC zusammenhängt. Der Unterschied der PMR-Werte im Stadium II und im Stadium IIIA war statistisch signifikant ($p < 0,05$). Außerdem ergab die Meta-Analyse eine gepoolte Sensitivität für CRC 0,80 [95% CI (0,68–0,88)] und eine Spezifität von 0,93 [95% CI (0,91–0,94)]. Damit stimmen die Ergebnisse der zweiten Metaanalyse mit den Ergebnissen der ersten Metaanalyse überein.

Schlussendlich wurden inzwischen bereits **2 Studien zu Real-World-Daten** zu mSDC2 in Darmkrebsfrüherkennungsprogrammen veröffentlicht.

Die **erste Real-World Veröffentlichung** wurde als Short Communication im Journal Cancer Pathogenesis and Therapy im Februar 2024 veröffentlicht [11]. Hierbei handelt es sich um eine **retrospektive Analyse von 113.209 Untersuchungen auf mSDC2**, von denen 11.841 Teilnehmer (10,4%) ein positives Testergebnis im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 30.05.2023 erhielten. Patienten mit positiven Ergebnissen wurde eine Nachsorge-Koloskopie empfohlen. Die allg. Bereitschaft das Angebot der Nachsorge-Koloskopie anzunehmen konnte im Rahmen eines organisierten Darmkrebsvorsorgeprogramms von 36,4% auf 62,7% gesteigert werden. Insgesamt ließen sich 4.315 Teilnehmer koloskopieren. Darunter wurden 3.169 kolorektale Läsionen entdeckt (**PPV = 73,44%**). Darunter waren 1.134 Fälle mit Polypen, 875 Fälle mit nicht-fortgeschrittenen Adenomen (NAAs), 770 Fälle mit fortgeschrittenen Adenomen und 390 kolorektale Karzinome. Das verdeutlicht, dass mittels des Colosafe® Tests vor allem frühe Vorstufen von Darmkrebs entdeckt werden können. Darüber hinaus korrelieren die CT-Werte mit dem Schweregrad der Darmkrebsentwicklung. So ist z.B. bekannt, dass >90% der Personen mit einem CT-Wert <31 bereits Darmkrebs im fortgeschrittenen Stadium haben, während Darmkrebs bei einem CT-Wert um 38 nur in 2% der Fälle nachgewiesen werden kann. Vom CT-Wert kann jedoch nicht auf das Stadium der Darmkrebsentwicklung geschlossen werden. **Es kann jedoch unterschiedlich stark**

„**Alarm**“ **geschlagen werden**, sodass Patienten basierend ihrer Ergebnisse in ersten Fällen auf jedenfalls das Angebot der Nachsorge-Koloskopie schnellstmöglich wahrnehmen. Eine Nachsorge-Koloskopie in begründeten Fällen steht in Deutschland allen Versicherten zur Verfügung (PKV und GKV-Versicherten). Ein positives SDC2 Ergebnis ist auf jeden Fall ein Grund für eine Kontrolluntersuchung mittels Koloskopie, da in der Mehrheit der Fälle (PPV von 70%) Neoplasien bestätigt werden können.

Die **zweite Real-World Veröffentlichung** - und für die Evaluierung von SDC2 aus der Sicht von Krankenkassen und des G-BA wahrscheinlich **wichtigste Veröffentlichung zu Colosafe®** - wurde im Journal **Gastroenterology** (Impact Factor 25,7) April 2024 veröffentlicht [2]. Ziel dieser Studie war es, den realen Wert des mSDC2-Tests für das gemeindebasierte Darmkrebs-Screening zu determinieren, insbesondere unter der vorherrschenden FIT-Screening-Praxis und dem Risikostratifizierungsmodells in China.

In den Jahren 2020 und 2022 wurde das gemeindebasierte Darmkrebs-Screening-Programm für mSDC2 in 49 Gemeinden in China durchgeführt, wobei asymptomatische Screening-Personen im Alter von 45–75 Jahren rekrutiert wurden. Alle in Frage kommenden Teilnehmer wurden in die Studie aufgenommen und durchliefen die folgenden Prozesse: Bestätigung der Teilnahme und Auswertung des Asia-Pacific Colorectal Screening (APCS)-Scores, Probenahme und Abgabe, Labortest für mSDC2 und FIT sowie die Einladung zur Koloskopie. Das primäre Ziel war der Nachweis von fortgeschrittenen Neoplasien (ACN). Zu den sekundären Ergebnissen gehörten die Entdeckung von CRC, kolorektalen Neoplasien (CN), klinisch relevanten serrierten Polypen (CRSP) und CRC im Frühstadium. Für die diagnostische Leistung und die Kosteneffizienz mehrerer Screening-Strategien, wurde die Koloskopie-Teilnahmerate der Bevölkerung mit erhöhtem Risiko durch eine Zufallsstichprobe (19,9%) derjenigen der Bevölkerung mit niedrigem Risiko angeglichen, um den Störfaktor der Koloskopie-Compliance zu vermeiden. Von den **14.519 eingeladenen Personen** absolvierten **10.360** Teilnehmer die APCS-Auswertung, den mSDC2-Test (Colosafe®) und den FIT. Folgende Kernaussagen lassen sich aus dieser Studie extrahieren:

1. Die epigenetische Methylierung hat sich als entscheidend für die Karzinogenese herausgestellt, und mSDC2 wird häufig im Stuhl bei CRCs im Frühstadium identifiziert und ist Vorstudien zufolge der einzige gezielte Test mit der besten Vorhersagekraft für CRC in Fall-Kontroll-Studien.
2. Diese Studie zeigt, dass der mSDC2-Test durchweg verbesserte Vorhersagefähigkeiten und Vorhersagekraft für kolorektale Neoplasien (CN), klinisch relevante serrierte Polypen (CRSP), fortgeschrittene kolorektale Neoplasien (ACN) und kolorektale Karzinome (CRC) hat, die nicht durch Untergruppen der Läsionslokalisation oder Risikofaktoren, selbst bei der Risikostratifizierung nach FIT oder APCS beeinflusst wird.
3. So heißt es auch, dass „die hervorragende diagnostische Fähigkeit von mSDC2 bei der Erkennung von prämaligen Läsionen und CRC im Frühstadium auf einen vielversprechenden Wert für die Früherkennung und Prävention von CRC hindeutet“.
4. Es wurde festgestellt, dass die Kombination des mSDC2-Tests mit anderen Screening-Methoden zu einer besseren diagnostischen Leistung in der gemeindebasierten Screening-Population führt.

5. Der mSDC2 Stuhltest hat eine ähnliche technische Fehlerquote (4,1% gegenüber 1,7%) und positive Rate (5,2% vs. 7,0%) versus FIT, die niedriger ist als die von Multitarget-Stuhl-DNA-Tests (16,1%). Das diene der Allgemeinheit und verringert die Möglichkeit von falsch-positiven Ergebnissen und unnötigen Koloskopien.
6. Der mSDC2-Test weist auch eine verbesserte Screening-Fähigkeit für klinisch relevante serrierte Polypen (CRSP) auf, was die hohe Fehlerquote bei serrierten Läsionen reduzieren könnte. Schließlich bietet die parallele Kombination der Screening-Methoden mehrere und kosteneffiziente Möglichkeiten zur Identifizierung von Hinweisen auf prämaligne Läsionen und CRCs im Frühstadium in der Praxis zu erkennen.

Diese Studie bewertet die Wirksamkeit des mSDC2-Tests im Vergleich zum fäkalen immunchemischen Test (FIT), dem APCS-Score (Asia-Pacific Colorectal Screening) und verschiedenen Kombinations-Screening-Strategien in der primären Gesundheitsversorgung. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der mSDC2-Test, entweder allein oder in Kombination mit anderen Methoden, die Leistung des Darmkrebs-Screenings verbessert und Anzahl unnötiger Koloskopien in der kommunalen Praxis reduzieren könnte.

Vergleich von Colosafe (mSDC2) und Cologuard Plus (mt-sDNA)

Der derzeit bekannteste molekulare Stuhltest für die Darmkrebsfrüherkennung ist Cologuard Plus [12], dessen Leistungsdaten in der prospektiven BLUE-C-Studie mit 20.176 Teilnehmern und 186 Zentren im New England Journal of Medicine veröffentlicht wurden. Cologuard Plus erreichte eine Sensitivität von 93,9 % für kolorektale Karzinome sowie 43,4 % für fortgeschrittene präkanzeröse Läsionen bei einer Spezifität von 90,6 %. Demgegenüber zeigten publizierte Studien zum SDC2-Methylierungstest ähnliche Leistungsdaten mit Sensitivitäten von bis zu 90,7 % für kolorektale Karzinome und 52,7 % für fortgeschrittene Adenome. Darüber hinaus wurden in multizentrischen Validierungsstudien Spezifitäten von bis zu 98,0 % berichtet [13], [7].

Ein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Verfahren liegt im Testkonzept. Während Cologuard Plus auf mehreren DNA-Markern sowie einem immunologischen Hämoglobin-Nachweis basiert, verwendet Colosafe ausschließlich den epigenetischen Biomarker **SDC2-Methylierung**. Dieser Single-Marker-Ansatz vereinfacht sowohl die technische Durchführung als auch die Kommunikation gegenüber Patienten. Aus Sicht der Bevölkerung ist ein Test, der auf einem klar definierten Biomarker basiert, leichter verständlich als komplexe Multi-Marker-Algorithmen. Darüber hinaus reduziert ein einfacherer Testaufbau potenziell die Herstellungskosten, die Laborlogistik und die Fehleranfälligkeit.

Auch gesundheitsökonomisch ergeben sich relevante Unterschiede. Während die Kosten für Colosafe derzeit bei etwa **249,90 Euro** liegen, werden für Cologuard in den USA Kosten von rund **600 Euro** pro Untersuchung angegeben. Da beide Verfahren als wiederkehrende Screeningtests konzipiert sind und typischerweise in Intervallen von drei bis fünf Jahren durchgeführt werden, können sich diese Unterschiede auf Bevölkerungsebene erheblich auswirken. Bereits bei einigen hunderttausend

Screeningteilnehmern ergeben sich potenzielle Einsparungen in zweistelliger Millionenhöhe, wobei vergleichbare klinische Ergebnisse erzielt werden.

Besondere Bedeutung kommt der **Spezifität** zu. Während Screeningprogramme häufig vor allem die Sensitivität betrachten, ist für Gesundheitssysteme die Zahl falsch-positiver Ergebnisse von entscheidender praktischer Relevanz. Eine Spezifität von 98 % bedeutet, dass nur etwa 2 % der Personen ohne relevante Läsion fälschlicherweise als positiv getestet werden. Dies kann die Zahl unnötiger Koloskopien erheblich reduzieren. Angesichts der bereits heute bestehenden Kapazitätsengpässe in der gastroenterologischen Versorgung mit regional teilweise 9 - 12 monatelangen Wartezeiten könnte eine höhere Spezifität dazu beitragen, die vorhandenen Ressourcen gezielter auf Hochrisikopatienten zu konzentrieren.

Vor diesem Hintergrund erscheint die Frage relevant, ob die verbleibenden Unterschiede in der Sensitivität zwischen modernen molekularen Stuhltests im praktischen Screeningalltag tatsächlich klinisch bedeutsam sind. Sowohl Cologuard Plus als auch Colosafe erreichen Sensitivitäten im Bereich von etwa 90 % für kolorektale Karzinome und sind für wiederholte Anwendungen im Abstand von mehreren Jahren vorgesehen. Aus bevölkerungsmedizinischer Sicht könnte daher die Kombination aus hoher Sensitivität, hoher Spezifität, guter Akzeptanz, niedrigeren Kosten und geringerer Belastung der endoskopischen Infrastruktur mindestens ebenso relevant sein wie geringe Unterschiede einzelner Leistungsparameter.

Daraus ergibt sich die Hypothese, dass molekulare Stuhltests wie Colosafe nicht primär als Ersatz der Koloskopie betrachtet werden sollten, sondern als Instrument zur **Risikostratifizierung** innerhalb moderner Screeningprogramme. Insbesondere in Gesundheitssystemen mit begrenzten endoskopischen Kapazitäten könnte ein hochspezifischer molekularer Vortest dazu beitragen, unnötige Koloskopien zu vermeiden und die verfügbaren Ressourcen auf Personen mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für fortgeschrittene Neoplasien zu konzentrieren. Dabei ist jedoch zu beachten, dass der tatsächliche Nutzen einer solchen Strategie in prospektiven populationsbasierten Studien und gesundheitsökonomischen Analysen weiter untersucht werden muss.

Mögliche Positionierung von Colosafe im deutschen Screening

Auf Basis der bislang publizierten Evidenz erscheint Colosafe nicht als Ersatz der Vorsorgekoloskopie, sondern als potenzielle Ergänzung bestehender Screeningstrategien. Die Vorsorgekoloskopie bleibt aufgrund ihrer diagnostischen und gleichzeitig therapeutischen Möglichkeiten weiterhin der Goldstandard der Darmkrebsvorsorge. Gleichzeitig stehen Gesundheitssysteme zunehmend vor der Herausforderung, eine alternde Bevölkerung, begrenzte endoskopische Kapazitäten und eine teilweise unzureichende Teilnahme an Vorsorgeprogrammen miteinander in Einklang zu bringen.

Vor diesem Hintergrund könnte ein molekularer Stuhltest auf Basis der SDC2-Methylierung verschiedene Funktionen innerhalb eines risikoadaptierten Screeningkonzeptes übernehmen. Denkbar wäre insbesondere der Einsatz bei Personen, die eine Vorsorgekoloskopie ablehnen oder aufschieben, um diese

überhaupt in strukturierte Vorsorgeprogramme einzubinden. Darüber hinaus könnte Colosafe ergänzend zu bestehenden FIT-basierten Programmen eingesetzt werden, um Personen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für fortgeschrittene Neoplasien gezielter zu identifizieren und einer zeitnahen Koloskopie zuzuführen.

Die vorliegenden Studien deuten darauf hin, dass der SDC2-Methylierungstest fortgeschrittene Adenome, klinisch relevante serrierte Läsionen und kolorektale Karzinome mit hoher Genauigkeit erkennen kann. Gleichzeitig wurden in mehreren Studien hohe Spezifitäten berichtet, was zu einer geringeren Zahl falsch-positiver Ergebnisse und damit potenziell zu weniger unnötigen Koloskopien führen könnte. Gerade vor dem Hintergrund regional teilweise erheblicher Wartezeiten auf Vorsorgekoloskopien könnte eine zusätzliche Risikostratifizierung dazu beitragen, vorhandene endoskopische Ressourcen zielgerichteter einzusetzen.

Besonders relevant erscheint dieser Ansatz für asymptomatische Personen mit durchschnittlichem Risiko, jüngere beruflich stark eingebundene Bevölkerungsgruppen sowie Personen mit Vorbehalten gegenüber invasiven Untersuchungen. In diesen Gruppen könnte ein niedrighwelliges, zu Hause durchführbares Testverfahren die Teilnahme an der Darmkrebsvorsorge erhöhen und damit die Früherkennung klinisch relevanter Läsionen verbessern.

Ob und in welcher Form SDC2-basierte Stuhltests künftig in organisierte Screeningprogramme integriert werden können, muss durch weitere gesundheitsökonomische Analysen sowie Studien in europäischen Populationen untersucht werden. Die bislang vorliegenden klinischen, prospektiven und Real-World-Daten legen jedoch nahe, dass Colosafe das Potenzial besitzt, als ergänzendes Instrument innerhalb eines modernen, risikoadaptierten Darmkrebs-Screenings einen Beitrag zur Verbesserung der Prävention und Früherkennung zu leisten. Kernaussagen zu Colosafe sind:

1. SDC2 ist ein biologisch und klinisch validierter Biomarker

Mehrere unabhängige Studien, Meta-Analysen und multizentrische Untersuchungen belegen, dass die Hypermethylierung von Syndecan-2 (SDC2) bereits in frühen Stadien der kolorektalen Karzinogenese auftritt und sich für den nicht-invasiven Nachweis kolorektaler Neoplasien eignet.

2. Hohe diagnostische Leistungsfähigkeit für CRC und fortgeschrittene Adenome

In klinischen Studien erreichte der SDC2-Methylierungstest Sensitivitäten von bis zu 90,7 % für kolorektale Karzinome und 52,7 % für fortgeschrittene Adenome bei gleichzeitig hoher Spezifität.

3. Überlegenheit gegenüber FIT in direkten Vergleichsstudien

In einer direkten Vergleichsstudie zeigte mSDC2 eine deutlich höhere Sensitivität als FIT für die Erkennung von kolorektalen Karzinomen (90,7 % vs. 58,1 %) und fortgeschrittenen Adenomen (52,7 % vs. 9,1 %) bei vergleichbarer Spezifität.

4. Hohe analytische Robustheit und Reproduzierbarkeit

Externe Qualitätsstudien und Ringversuche belegen eine hohe Reproduzierbarkeit und Standardisierbarkeit des SDC2-Nachweises über zahlreiche Routinelabore hinweg.

5. Bestätigung der Leistungsfähigkeit im Versorgungsalltag

In einer Real-World-Analyse von 113.209 Untersuchungen wurden bei 4.315 Nachsorgekoloskopien insgesamt 3.169 kolorektale Läsionen nachgewiesen (PPV 73,44 %), darunter 770 fortgeschrittene Adenome und 390 Karzinome.

6. Potenzial zur Verbesserung bestehender Screeningprogramme

Die prospektive Gastroenterology-Studie mit 10.360 Teilnehmern zeigte, dass mSDC2 allein sowie in Kombination mit FIT und Risikostratifizierungsmodellen die Erkennung von kolorektalen Neoplasien, fortgeschrittenen Läsionen und klinisch relevanten seriierten Polypen verbessern kann.

7. Potenzial für risikoadaptierte Screeningstrategien

Aufgrund der Kombination aus hoher Sensitivität, hoher Spezifität, guter Akzeptanz und umfangreicher Real-World-Evidenz könnte Colosafe künftig als ergänzendes Instrument innerhalb risikoadaptierter Darmkrebs-Screeningprogramme eingesetzt werden.

Referenzen:

1. Oh, E.-S. and J.R. Couchman, *Syndecan-2 Biology and Its Role in Colorectal Carcinoma*, in *The Extracellular Matrix and the Tumor Microenvironment*, I. Kovalszky, M. Franchi, and L.D. Alaniz, Editors. 2022, Springer International Publishing: Cham. p. 75–92.
2. Zhao, S., et al., *Real-World Stool-Based Syndecan-2 Methylation Test Improved Detection of Advanced Colorectal Neoplasia for Colorectal Cancer Screening: A Prospective, Multicenter, Community-Based Study*. *Gastroenterology*, 2024. **167**(3): p. 611–614 e7.
3. Anghel, S.A., et al., *Promising Epigenetic Biomarkers for the Early Detection of Colorectal Cancer: A Systematic Review*. *Cancers (Basel)*, 2021. **13**(19).
4. Niu, F., et al., *Stool DNA Test of Methylated Syndecan-2 for the Early Detection of Colorectal Neoplasia*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017. **26**(9): p. 1411–1419.
5. Oh, T.J., et al., *Feasibility of quantifying SDC2 methylation in stool DNA for early detection of colorectal cancer*. *Clin Epigenetics*, 2017. **9**: p. 126.
6. Kim, J.H. and S.C. Park, *Syndecan-2 Methylation as a New Biomarker for Early Detection of Colorectal Neoplasm*. *Gut Liver*, 2018. **12**(5): p. 479–480.
7. Wang, X., Xu, P., Shen, H., Xu, P., Tao, Y., Liu, X., Wang, C., *A novel stool-based SDC2 DNA methylation test is more robust than FIT and plasma CEA in detecting colorectal neoplasia in China*. *American Journal of Translational Medicine*, 2021. **5**(1): p. 37–50.
8. Fan, X., et al., *External quality assessment for detection of methylated Syndecan 2 (SDC2) in China*. *Clin Chem Lab Med*, 2022. **60**(10): p. 1570–1576.
9. Wang, L., et al., *Diagnostic accuracy of DNA-based SDC2 methylation test in colorectal cancer screening: a meta-analysis*. *BMC Gastroenterol*, 2022. **22**(1): p. 314.
10. Yue, C., et al., *The Application Value of Syndecan-2 Gene Methylation for Colorectal Cancer Diagnosis: A Clinical Study and Meta-Analyses*. *Front Med (Lausanne)*, 2022. **9**: p. 753545.
11. Qin, B., et al., *Fecal methylated syndecan-2 (SDC2) testing for early screening of colorectal cancerous and precancerous lesions: A real-world retrospective study in China*. *Cancer Pathog Ther*, 2025. **3**(1): p. 60–67.
12. Imperiale, T.F., et al., *Next-Generation Multitarget Stool DNA Test for Colorectal Cancer Screening*. *N Engl J Med*, 2024. **390**(11): p. 984–993.
13. Wang, J., et al., *Robust performance of a novel stool DNA test of methylated SDC2 for colorectal cancer detection: a multicenter clinical study*. *Clin Epigenetics*, 2020. **12**(1): p. 162.